

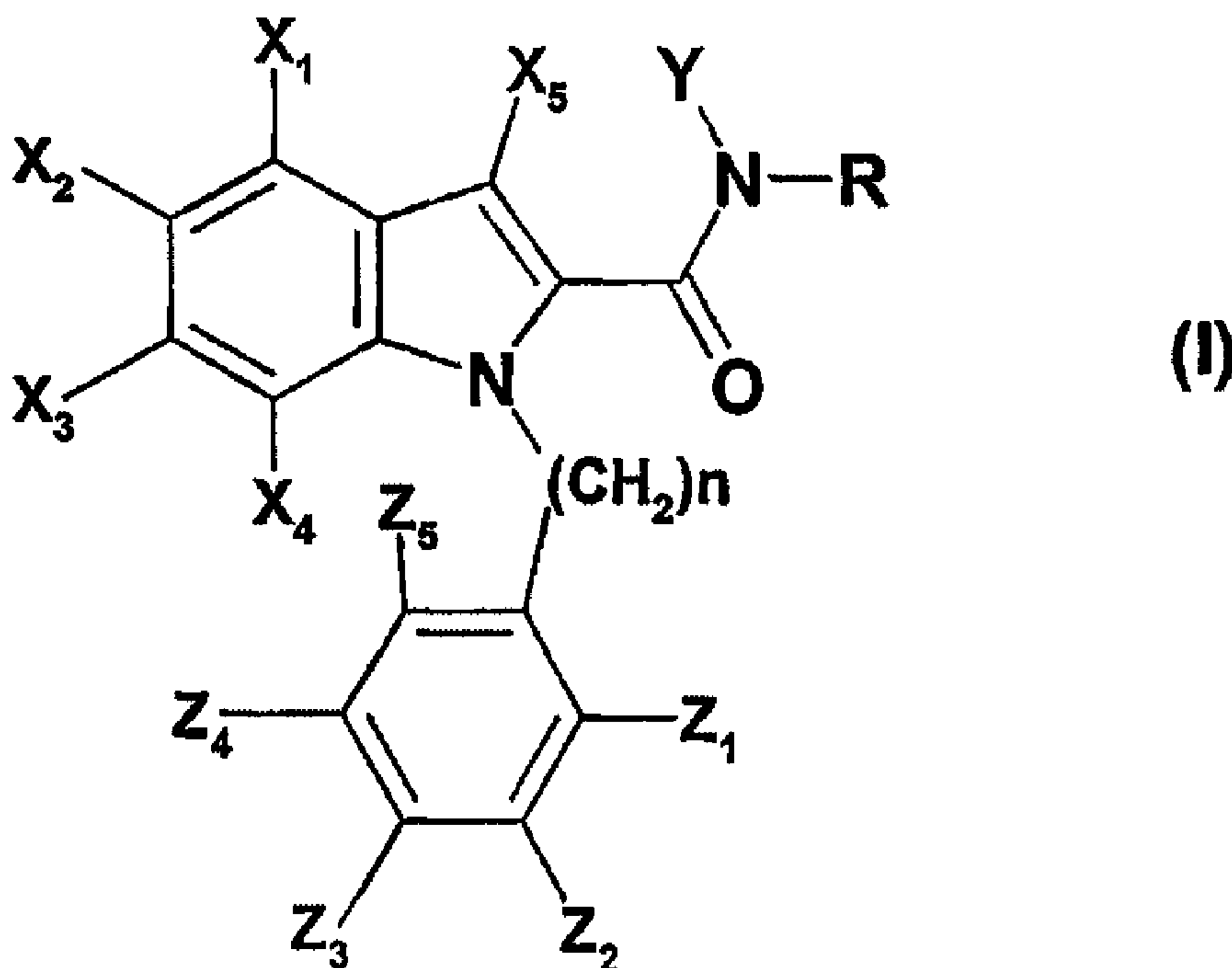


(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/08/02  
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/03/09  
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/11/26  
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/02/02  
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/002014  
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/024776  
 (30) Priorité/Priority: 2004/08/05 (FR0408652)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 209/42* (2006.01),  
*A61K 31/404* (2006.01), *A61P 29/00* (2006.01)  
 (72) Inventeurs/Inventors:  
DUBOIS, LAURENT, FR;  
EVANNO, YANNICK, FR;  
EVEN, LUC, FR  
 (73) Propriétaire/Owner:  
SANOFI-AVENTIS, FR  
 (74) Agent: ROBIC

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

(54) Title: DERIVATIVES OF N-(1H-INDOLYL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPY



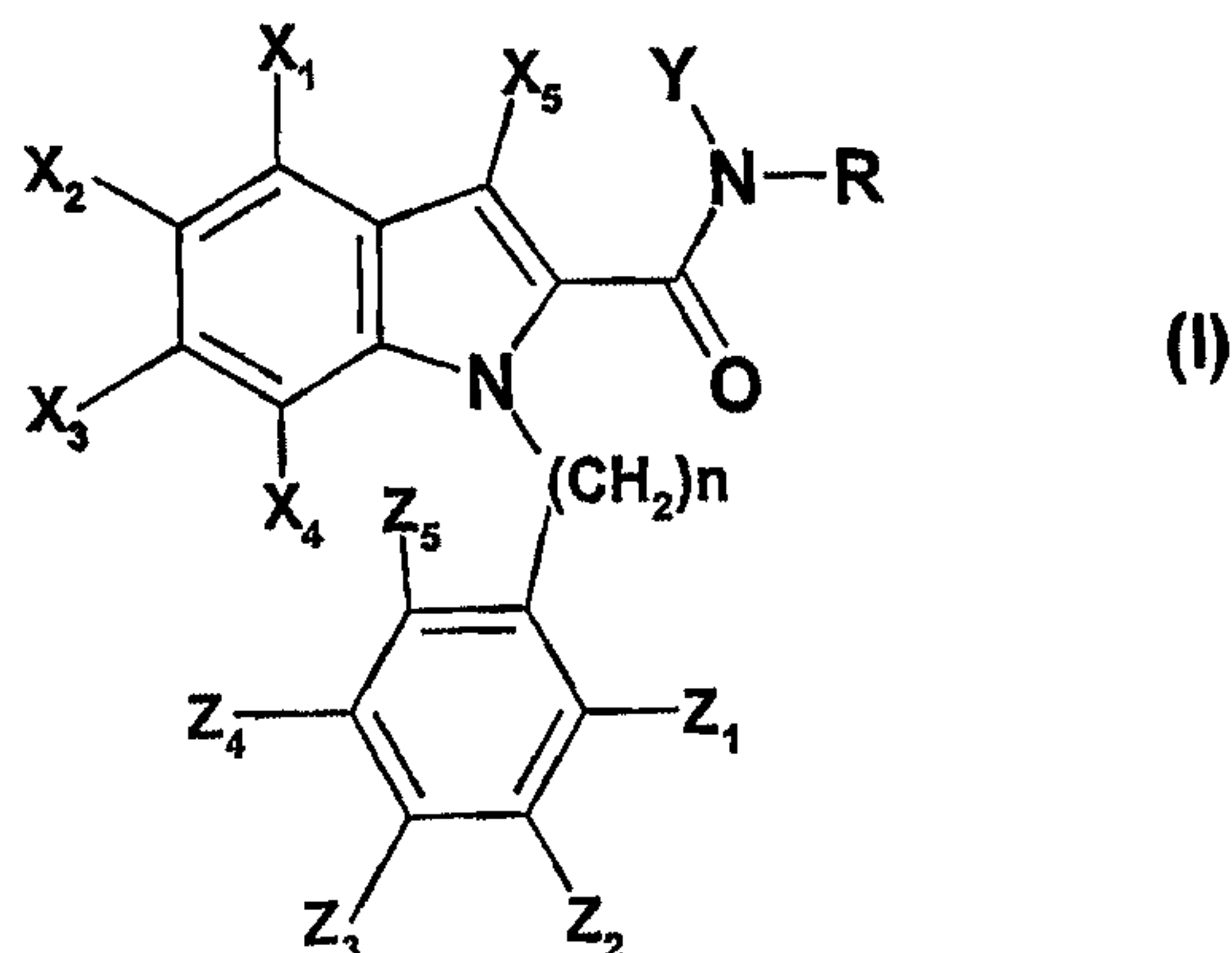
(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I) : (voir formule I) dans laquelle X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> et Z<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, nitro, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -S-C1-C6-alkyle, -S-(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, -S-(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou aryle et R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7-indolyle éventuellement substitué. L'invention a également pour objet un procédé de préparation de ces composés et leur utilisation pour prévenir ou traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.



**ABRÉGÉ**

L'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I) :



10 dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  et  $Z_5$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  $C_1$ - $C_6$ -alkyle,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyle,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkyle,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxy,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalcoxy, cyano,  $C(O)NR_1R_2$ , nitro,  $NR_1R_2$ ,  $-S-C_1-C_6$ -alkyle,  $-S-(O)-C_1-C_6$ -alkyle,  $-S-(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle,  $SO_2NR_1R_2$ ,  $NR_3COR_4$ ,  $NR_3SO_2R_5$  ou aryle et R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7- indolye éventuellement substitué. L'invention a également pour objet un procédé de

15 préparation de ces composés et leur utilisation pour prévenir ou traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

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

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

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

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

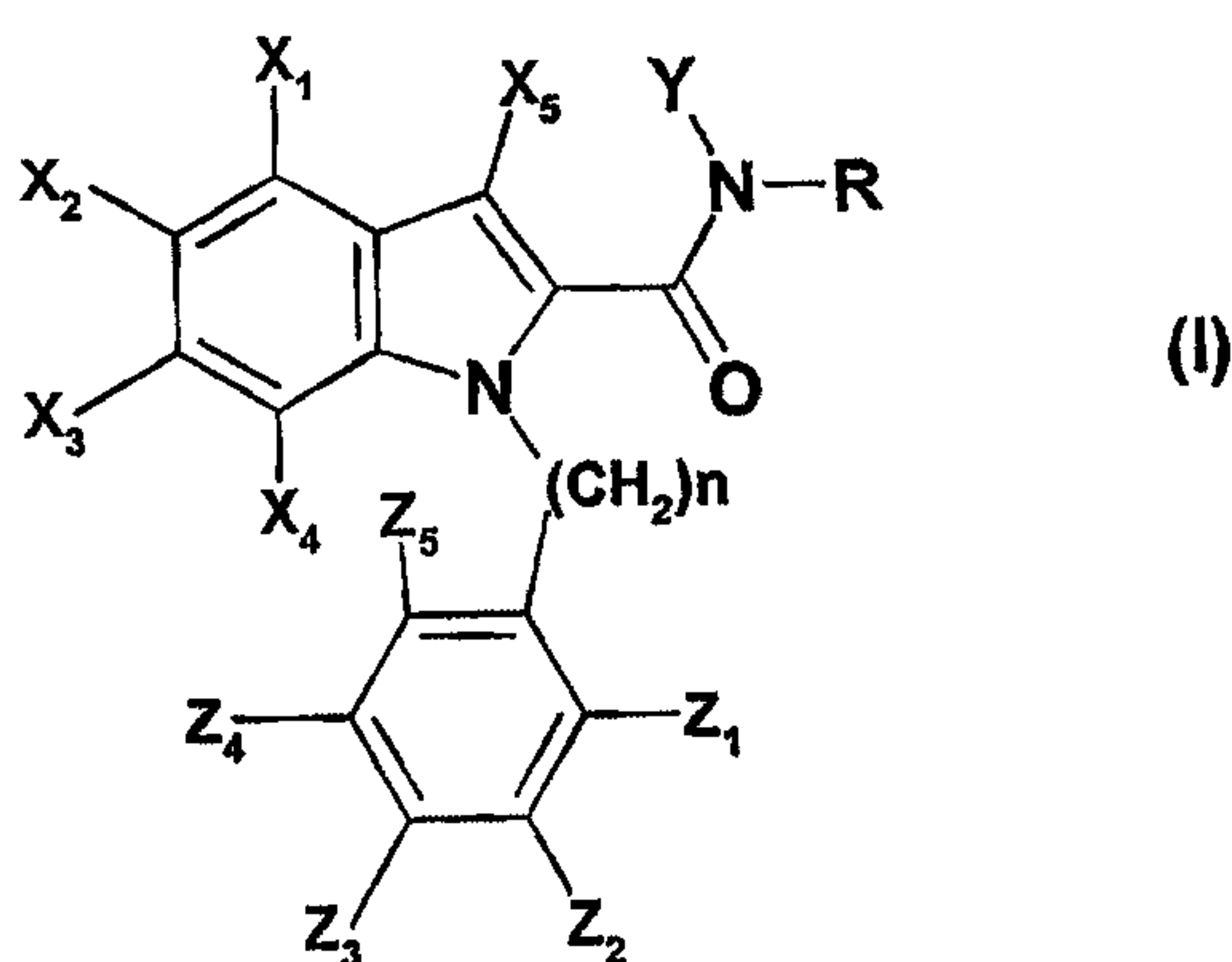
L'invention répond à ce but en proposant des composés nouveaux, qui présentent une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type VR1.

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

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

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

L'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I) :



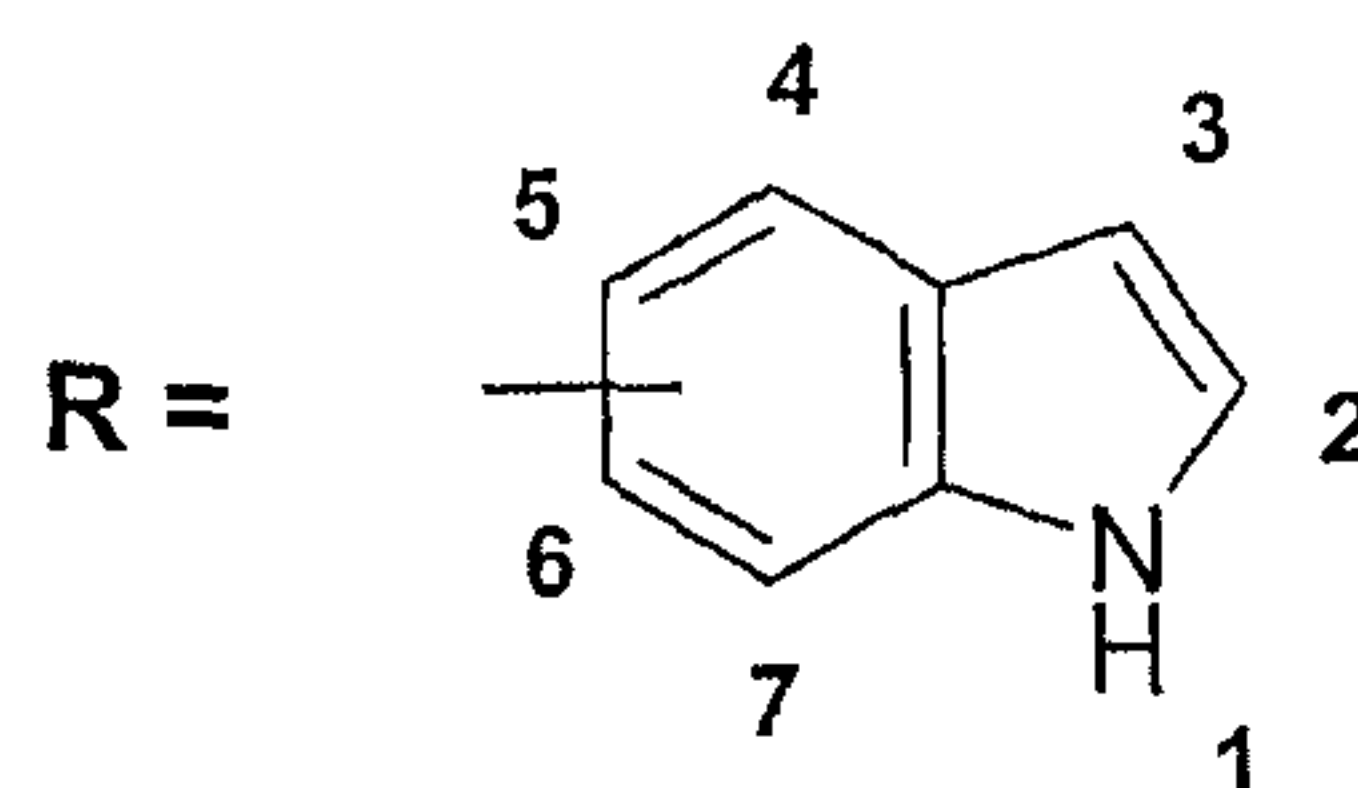
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  et  $Z_5$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  $C_1$ - $C_6$ -alkyle,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyle,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkyle,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxy,  $C_1$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

2

nitro,  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{NR}_3\text{COR}_4$ ,  $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{R}_5$  ou aryle;

$\text{X}_5$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-fluoroalkyle}$  ;

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



R étant éventuellement substitué en position 1, 2 ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$  et  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-fluoroalkyle}$ ;

R étant éventuellement substitué en position 4, 5, 6 ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-fluoroalkyle}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alcoxy}$  et  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-fluoroalcoxy}$ ;

Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$  ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloalkyle}$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloalkyle}-\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyle}$ , ou aryle ; ou  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorphine, pipérazine ou homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloalkyle}$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloalkyle}-\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyle}$  ou aryle ;

$\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$  ou aryle ;

$\text{R}_5$  représente un groupe  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyle}$  ou aryle.

## 2a

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 6, 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 ;
  - 5 - 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 cycloalkyle : un groupe carboné cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
  - 10 - un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
  - un alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
-

- un fluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un thioalkyle : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 5 - un aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer les groupes phényle ou naphthyle ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

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

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

15

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

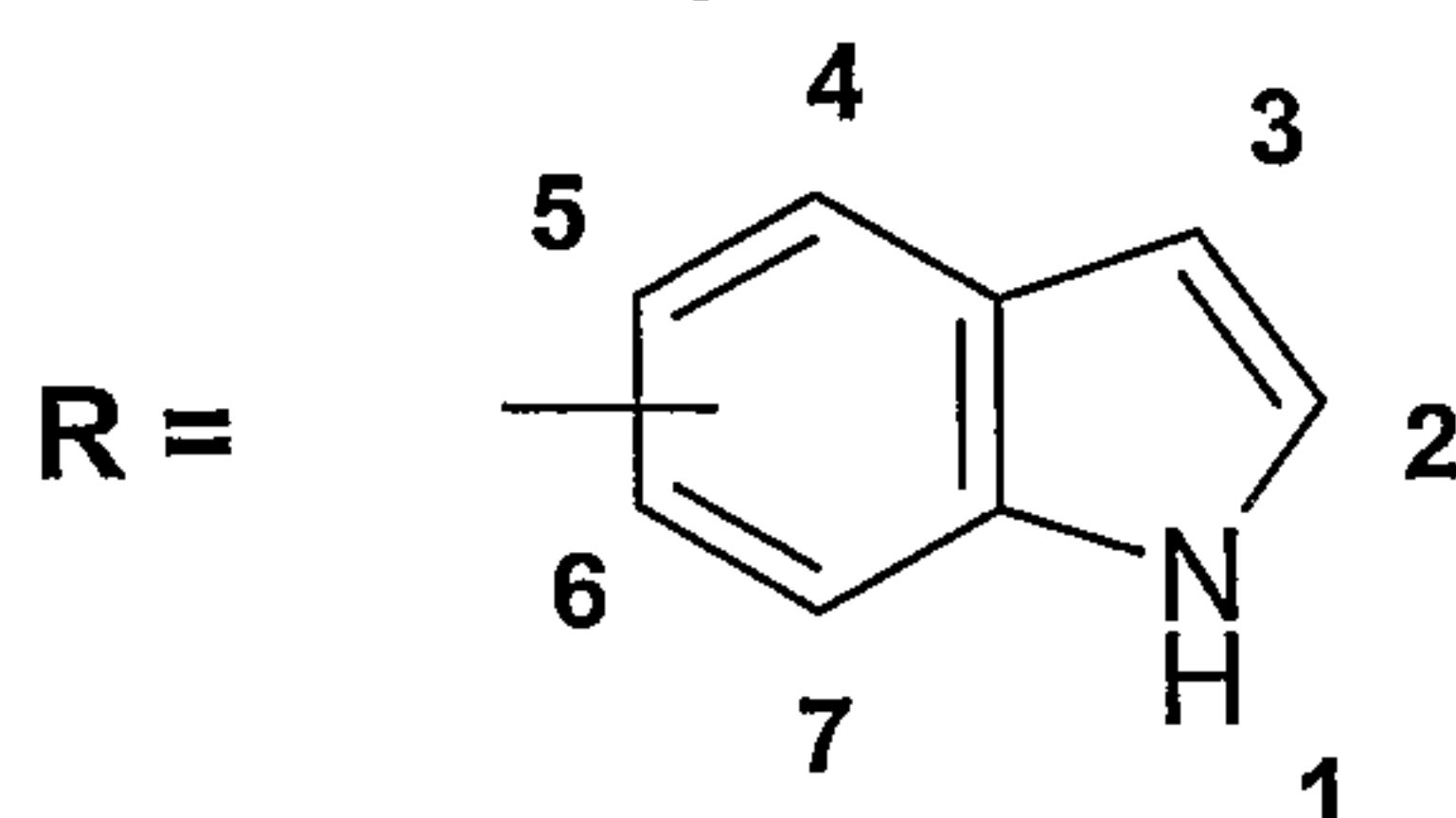
20

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

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$  et  $Z_5$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, plus particulièrement un fluor, un brome ou un chlore, ou un  
 25 groupe  $C_1-C_6$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle, un propyle, un isopropyle, un secbutyle, un tertibutyle, un pentyle,  $C_3-C_7$ -cycloalkyle, plus particulièrement un cyclopentyle ou un cyclohexyle,  $C_1-C_6$ -fluoroalkyle, plus particulièrement un  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy,  $C_1-C_6$ -fluoroalcoxy, plus particulièrement un  $OCF_3$ , nitro,  $NR_1R_2$ ,  $C_1-C_6$ -thioalkyle, plus particulièrement un  
 30 thiométhyle,  $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle,  $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle, plus particulièrement un  $-S(O)_2-CH_3$ , ou aryle, plus particulièrement phényle ; et/ou

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

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



35

R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, plus particulièrement méthyle ou isopropyle ; et/ou

Y représente un atome d'hydrogène ; et/ou

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

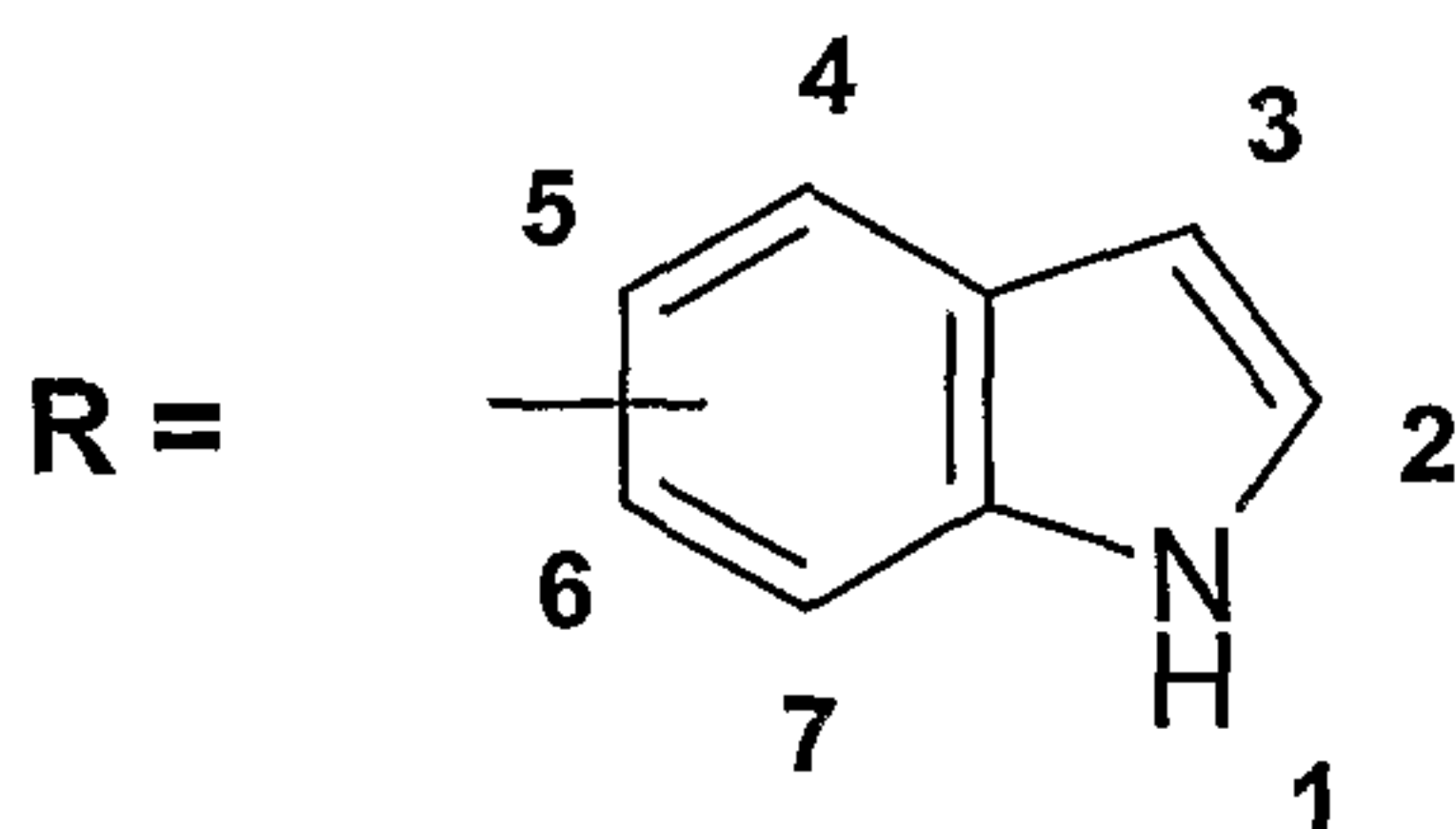
- 5 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène.

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

- X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> et Z<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome  
 10 d'hydrogène ou d'halogène, plus particulièrement un fluor, un brome ou un chlore, ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, plus particulièrement un méthyle, un propyle, un isopropyle, un secbutyle, un tertiobutyle, un pentyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle, plus particulièrement un cyclopentyle ou un cyclohexyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle, plus particulièrement un CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalcoxy, plus  
 15 particulièrement un OCF<sub>3</sub>, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-thioalkyle, plus particulièrement un thiométhyle, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, plus particulièrement un -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, ou aryle, plus particulièrement phényle ; et/ou

X<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, plus particulièrement un méthyle ; et/ou

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



R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, plus particulièrement méthyle ; et/ou

Y représente un atome d'hydrogène ; et/ou

- 25 n est égal à 0, 1, 2 ou 3.

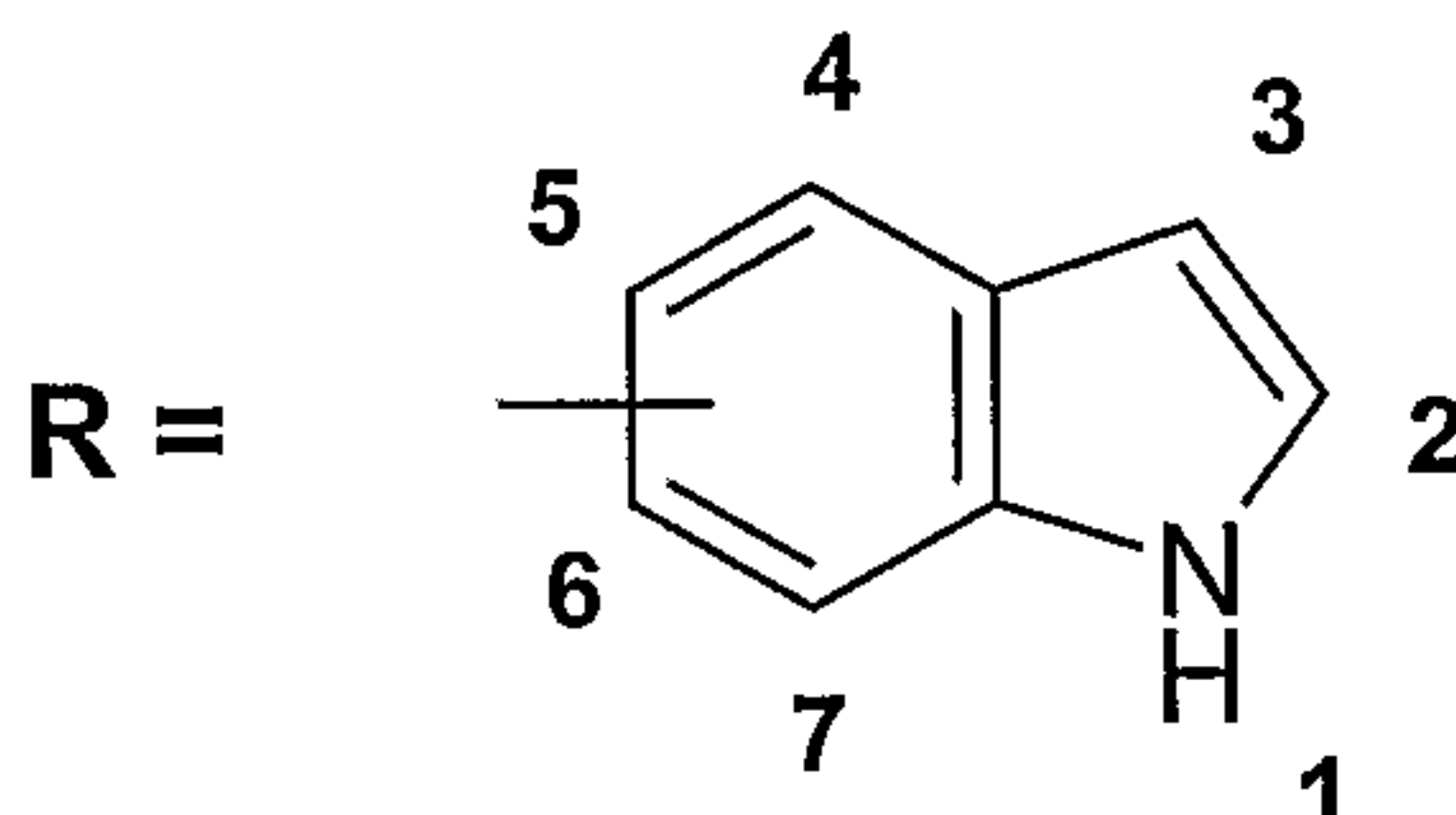
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> et Z<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome  
 30 d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, nitro, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-thioalkyle, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou aryle ;

5

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

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



5

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

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

10  $C_1$ - $C_6$ -alcoxy,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalcoxy ;

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

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

$R_1$  et  $R_2$  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- $C_1$ - $C_3$ -alkyle, ou aryle ; ou  $R_1$  et

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

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

20 groupe  $C_1$ - $C_6$ -alkyle ou aryle ;

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

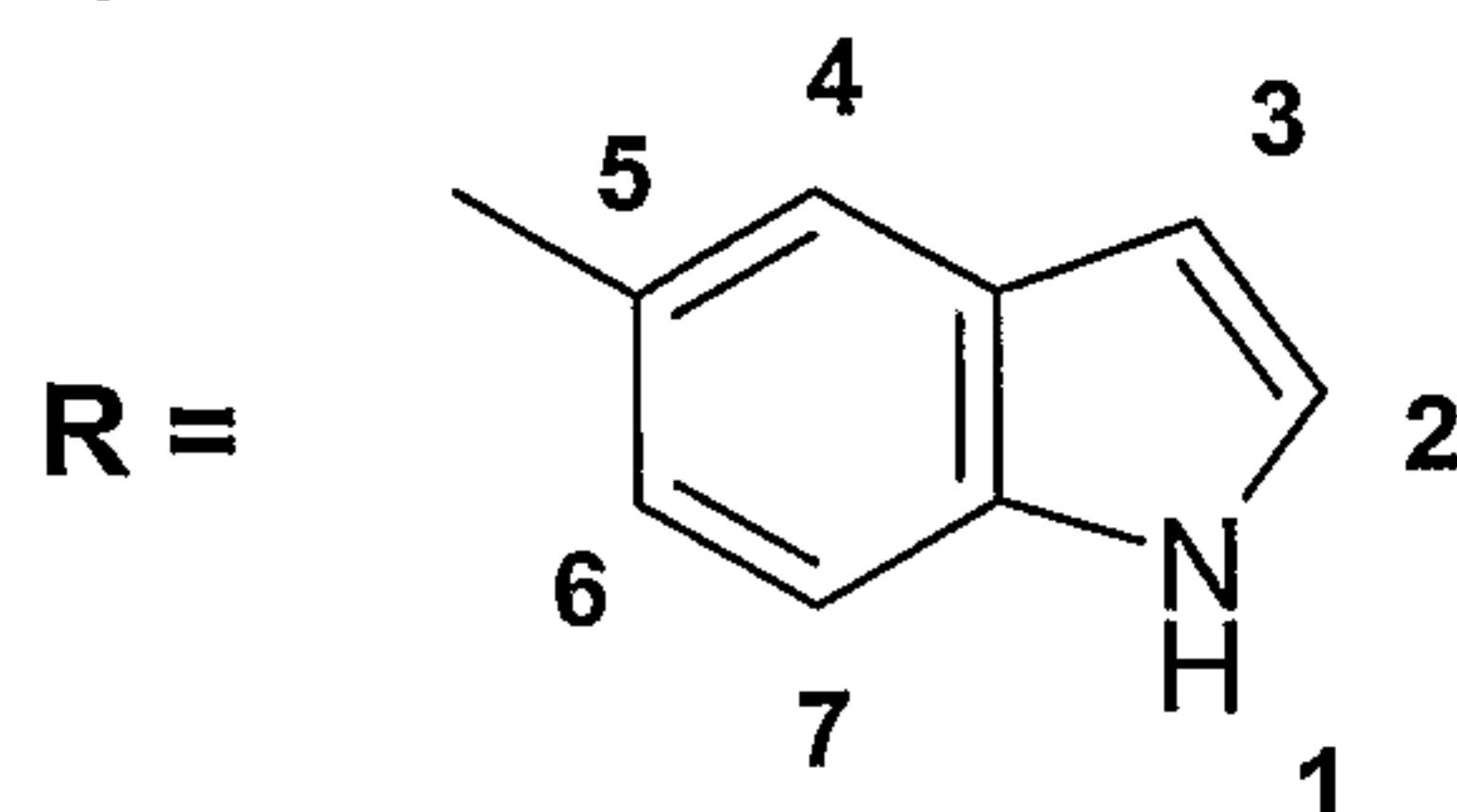
avec la condition que

quand  $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$  et  $Z_5$  représentent simultanément des atomes d'hydrogène alors n est égal à 2 ou 3.

25

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

R représente un groupe indol-5-yle





R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle et C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle ;

R étant éventuellement substitué en position 4, 5, 6 et/ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle,  
5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalcoxy ;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier, le second ou le troisième sous-groupe ci-dessus.

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

X<sub>2</sub> et/ou X<sub>3</sub> sont différents d'un atome d'hydrogène ;

X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, R, Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant tels que définis dans la  
15 formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier, le second, le troisième ou le quatrième sous-groupe ci-dessus.

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

X<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ;

20 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, R, Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, et R<sub>5</sub> étant tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier, le second, le troisième, le quatrième ou le cinquième sous-groupe ci-dessus.

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

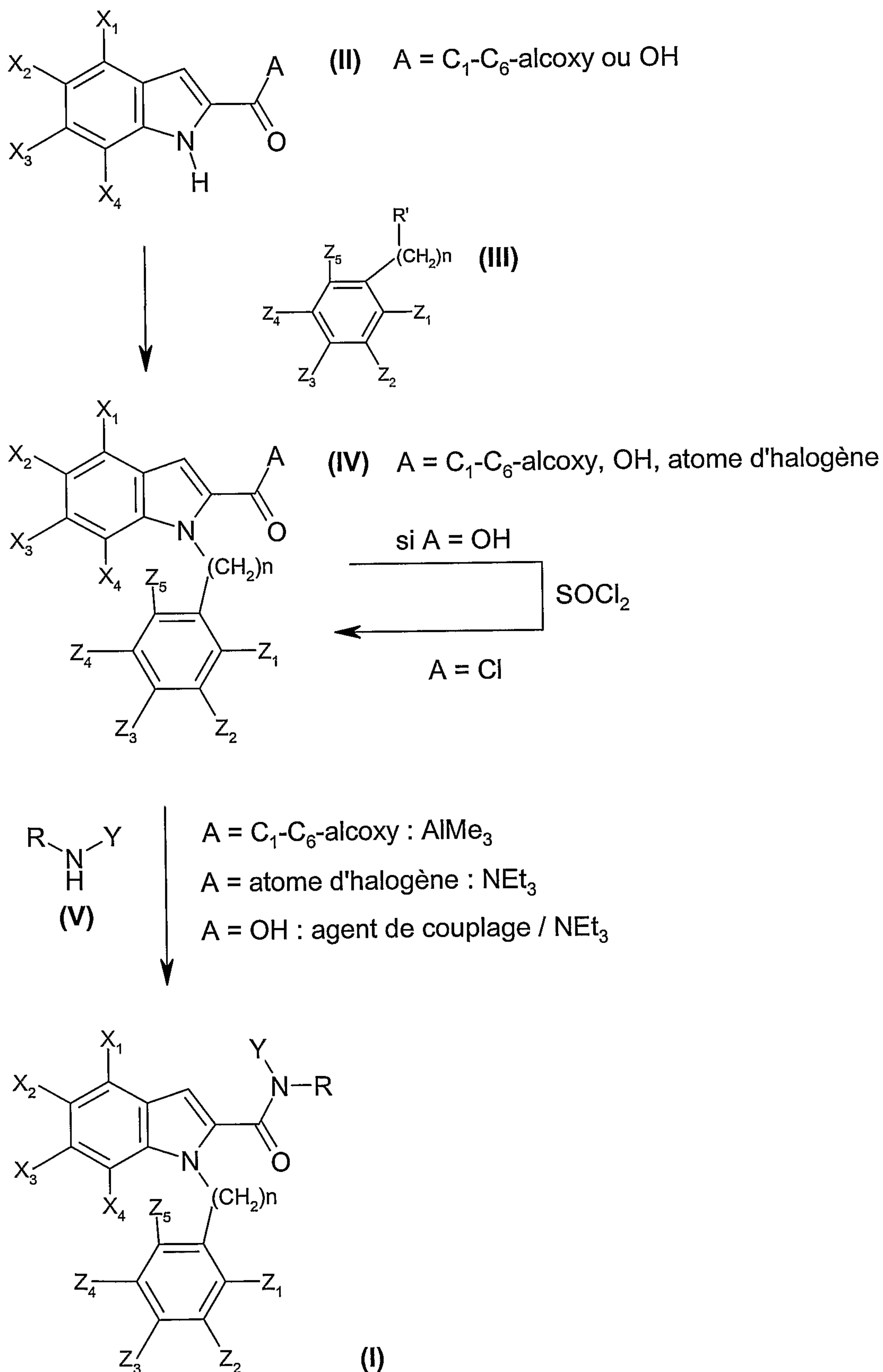
Y représente un atome d'hydrogène ;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, R; n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant tels que définis dans la  
30 formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier, le second, le troisième, le quatrième, le cinquième ou le sixième sous-groupe ci-dessus.

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<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub> sont tels  
35 que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et A représente un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy ou hydroxy, avec un composé de formule générale (III), dans laquelle Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub> et n sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et R' représente un atome de brome, d'iode, un groupe tosylate ou tout autre groupe équivalent.

## Schéma 1



Lorsque n = 1, 2 ou 3, le composé de formule générale (III) peut être un halogénure  
 5 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), 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.

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

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

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

20

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

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

- 35 Alternativement, l'indole de formule générale (IV), dans laquelle A représente un groupe hydroxy, peut être couplé à l'aminoindole 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 couplage connu de l'homme de l'art, en présence d'une base comme la triéthylamine, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

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

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

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

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

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

30 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$  et/ou  $Z_5$  représentent groupe  $NR_1R_2, NR_3COR_4$  ou  $NR_3SO_2R_4$ , peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants, dans lesquelles  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$  et/ou  $Z_5$  représente un groupe nitro, par exemple par réduction, puis acylation ou sulfonylation, selon des méthodes qui sont  
35 décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

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

analogue à celle décrite dans *Pharmazie* **1990**, 45, 346, ou selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les 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.

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

### **Exemple 1 (Composé N°1)**

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

15

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

On agite une suspension de 0,492 g (2,6 mmoles) de 1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, de 0,683 g (2,86 mmoles) de bromure de 3-trifluorométhylbenzyle et de 0,898 g (6,5 mmoles) de carbonate de potassium dans 50 mL de diméthylformamide pendant 24 heures à 60°C. On refroidit le mélange réactionnel, on le verse dans un mélange d'eau glacée et d'acétate d'éthyle. Après décantation, on sépare la phase organique puis on la lave avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 0,8 g d'une huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

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

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

magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane, puis on le recristallise dans l'isopropanol. On obtient ainsi 0,33 g de produit.

5 Point de fusion : 189 – 190 °C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 3,75 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,71 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

### **Exemple 2 (composé n°2)**

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

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

A une solution de 1 g (5,23 mmoles) d'acide 5-méthoxy-1*H*-indole-2-carboxylique dans  
15 52 mL d'éthanol, on additionne goutte à goutte 1,91 mL (26,15 mmoles) de chlorure de thionyle, sous agitation à 0°C. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures puis on le refroidit et on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu avec 100 mL d'acétate d'éthyle et on lave cette solution avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur  
20 sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,2 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

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

A une suspension de 0,306 g d'hydrure de sodium dans 10 mL de diméthylformamide, on  
25 ajoute goutte à goutte une solution de 1,2 g (5,47 mmoles) de 5-méthoxy-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1, dans 50 mL de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante puis on ajoute 1,01 mL (6,57 mmoles) de bromure de 3-trifluorométhylbenzyle et on maintient l'agitation pendant 4 heures supplémentaires. On verse le mélange réactionnel sur 200 mL d'eau glacée et 100 mL  
30 d'acétate d'éthyle. Après décantation, on sépare la phase organique puis on la lave avec trois fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 2 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

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

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

Point de fusion : 176 - 177 °C

15 R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 3,8 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,2 (m, 8H), 7,48 (m, 2H), 7,9 (m, 2H).

### **Exemple 3 (composé n°3)**

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

20

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

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

30

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

On ajoute, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,146 g (0,7 mmole) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (8), 1104) dans 15 mL de toluène à une  
35 solution de 0,7 mL (1,4 mmole) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 3 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 0,195 g (0,62 mole) de 5-fluoro-1-(3-

fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 3.1. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N, avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une  
5 solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On obtient 0,152 g de produit.

Point de fusion = 187 - 189 °C

10 R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 3,77 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7,32 (m, 7H), 7,98 (s, 1H).

#### **Exemple 4 (composé n°30)**

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

15

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

On agite une suspension, dans 200 mL de diméthylformamide, de 128,8 g (0,8 mole) d'acide 1*H*-indole-2-carboxylique, de 159,2 g (0,8 mole) de 4-bromocumène, de 111,6 g (0,808 mole) de carbonate de potassium et de 8 g (0,1 mole) d'oxyde de cuivre, à reflux  
20 pendant 24 heures. Après refroidissement, on ajoute 6 L d'eau à la suspension beige obtenue. On filtre la suspension, puis on reprend l'insoluble par 1 L d'une solution d'acide chlorhydrique 5N. On extrait ce mélange par 500 mL de dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium puis on la concentre sous pression réduite. Après séchage sous pression réduite, on obtient 204,4 g d'un solide  
25 blanc utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion = 203 – 204 °C

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

On agite une solution de 111 mg (0,4 mmole) d'acide 1-(4-isopropylphényl)-1*H*-indole-2-  
30 carboxylique, obtenu à l'étape 5.1, et de 90 microlitres (1,2 mmole) de chlorure de thionyle dans 2 mL de dichloroéthane, pendant 3 heures au reflux. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On obtient un résidu utilisé tel quel dans l'étape suivante.

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



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

10 Point de fusion : 178 - 179 °C

R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) : 1,39 (d, 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,8 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 7,29 (m, 11H), 7,78 (m, 3H).

#### **Exemple 5 (composé n°4)**

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

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

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

20

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

On agite une solution de 2 g (6,55 mmoles) d'acide 1-(3-trifluorométhylphényl)-1*H*-indole-2-carboxylique (préparé par analogie à la méthode décrite à l'étape 4.1 de l'exemple 4, 1,14 g (7,86 mmoles) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (8), 1104), 1,2 mL (7,86 mmoles) de diéthylcyanophosphonate et 2,03 mL (14,41 mmoles) de triéthylamine, dans 20 mL de diméthylformamide, pendant 18 heures à température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite puis on le reprend par 50 mL d'eau. On extrait cette solution avec deux fois 50 mL de dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium puis on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

30

On isole 1,97g de produit.

Point de fusion : 225 – 226 °C

35 R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 3,79 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,7 (m, 7H).

**Exemple 6 (composé n°41)**

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

5 6.1 1-(3-isopropylphényl)-5-trifluorométhoxy-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

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

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

On ajoute, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,0493 g (0,34 mmole) de 1-méthyl-5-amino-1*H*-indole (I.T. Forbes, *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (8), 1104) dans 5 mL de toluène à  
20 une solution de 0,28 mL (0,56 mmole) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 2 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 0,1 g (0,28 mole) de 1-(3-isopropylphényl)-5-trifluorométhoxy-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 6.1. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse le mélange  
25 réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N, avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un  
30 mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, puis on le recristallise dans l'isopropanol. On obtient 0,136 g de produit.

Point de fusion : 164 - 165 °C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 1,22 (dxs, 6H), 2,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,9 (m, 2H).

**Exemple 7 (composé n°70)**

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

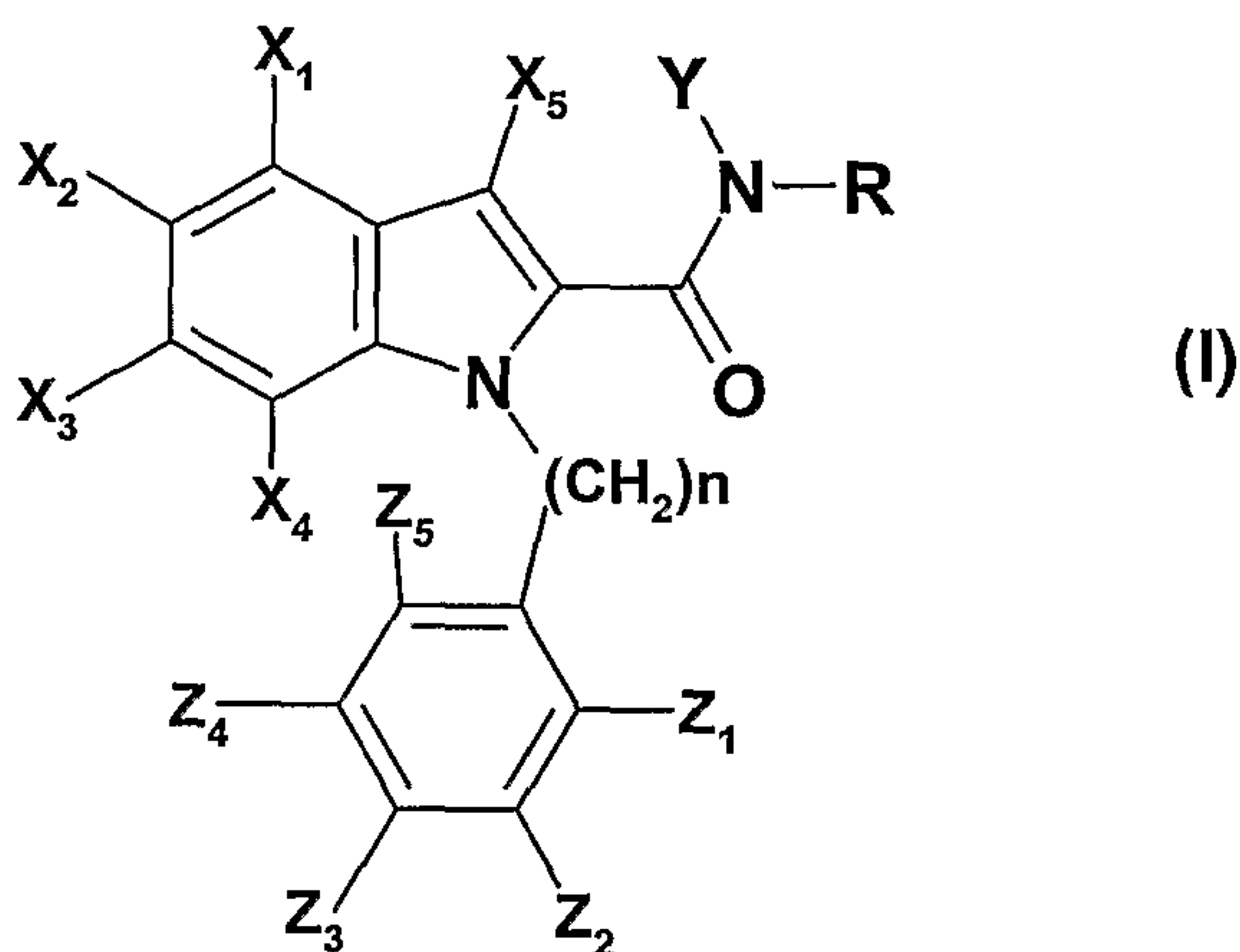
On ajoute, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,46 g (3,49 mmoles) de 5-amino-1*H*-indole dans 50 mL de toluène à une solution de 4,76 mL (9.51 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 10 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 1 g (3,17 moles) du 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 3.1 de l'exemple 3. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N, avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On obtient 0,7 g de produit.

Point de fusion = 158 - 163 °C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>) : δ (ppm) : 5,87 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

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

Tableau 1



5

N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	PF (°C)
1	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	189 - 190
2	H, MeO, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	176 - 177
3	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	187 - 189
4	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	225 - 226
5	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	142 - 144
6	H, Me, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	195 - 196
7	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	H	H	H	182 - 184
8	H, H, MeO, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	160 - 161
9	H, Cl, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	205 - 206
10	MeO, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	215 - 217
11	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	188 - 191
12	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	220 - 221
13	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	199 - 200
14	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	Me	H	H	H	161 - 163
15	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	MeO	H	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 428
16	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	173 - 174
17	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217 - 218

N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	PF (°C)
18	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	Cl	H	H	H	171 - 172
19	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	F	H	H	224 - 225
20	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	SMe	H	H	73 - 74
21	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	s-Bu	H	H	191 - 192
22	H, MeO, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	H	H	H	166 - 168
23	H, H, Me, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147 - 148
24	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	n-pentyl	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 436
25	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	cyclopentyl	H	H	221 - 222
26	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	Ph	H	H	194 - 195
27	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	233- 235
28	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144- 146
29	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	H	H	H	86- 88
30	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178 - 179
31	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	t-Bu	H	H	169 - 170
32	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	cyclohexyle	H	H	227 - 229
33	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	EtO	H	H	94 - 95
34	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 400
35	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	F	H	[MH] <sup>+</sup> : 434
36	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	F	H	H	H	H	204 - 206
37	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	198 - 199
38	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	Br	H	H	209 - 210
39	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	Me	H	H	148 - 150
40	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	H	H	H	H	158 - 159
41	H, CF <sub>3</sub> O, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	iPr	H	H	H	164 - 165
42	H, CF <sub>3</sub> , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	197 - 198
43	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	131 - 132
44	H, CF <sub>3</sub> , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	181 - 182
45	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-6-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	161 - 163

N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	PF (°C)
46	H, H, H, H, H	1,2,3-(triméthyl)indol-5-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	179 - 181
47	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-4-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	94 - 106
48	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-6-yl	H	1	H	F	H	H	H	173 - 175
49	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-7-yl	H	1	H	F	H	H	H	153 - 155
50	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	F	H	H	H	H	187 - 188
51	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	H	F	H	H	198 - 199
52	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	3	H	H	H	H	H	177 - 178
53	H, MeO, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	165 - 166
54	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-7-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	180 - 182
55	H, F, H, H, H	1,2,3-(triméthyl)indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	183 - 185
56	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-4-yl	H	1	H	F	H	H	H	197 - 199
57	H, F, H, H, H	1,2-(diméthyl)indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	206 - 208
58	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182 - 184
59	H, H, MeO, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	202 - 205
60	MeO, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	177 - 179
61	MeO, H, OMe, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	183 - 185
62	H, Cl, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	201 - 202
63	H, Me, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 412
64	H, SO <sub>2</sub> Me, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	221 - 223
65	H, NO <sub>2</sub> , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	[MH] <sup>+</sup> : 443
66	H, F, H, H, H	1-Isopropylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	167 - 168
67	F, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	184 - 185
68	H, iPr, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	190 - 191
69	H, CF <sub>3</sub> , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
70	H, F, H, H, H	Indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	158 - 163
71	H, OCF <sub>3</sub> , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	188 - 189

N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub> , X <sub>5</sub>	R	Y	n	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	PF (°C)
72	Me, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	204 - 205
73	H, tBu, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	209 - 210
74	H, NH <sub>2</sub> , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	189 - 191
75	H, H, Me, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	206 - 208
76	H, H, F, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	230 - 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	243 - 246
78	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	185 - 186
79	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
80	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	172 - 173
81	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	F	H	H	H	178 - 180

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

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

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

Les neurones du DRG expriment naturellement le récepteur TRPV1.

Les cultures primaires de DRG de rats nouveaux nés sont préparées à partir de rats de 1 jour. Brièvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau 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 10<sup>6</sup> cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO<sub>2</sub> et 95% d'air. De la cytosine β-D-arabinoside (1 µM) est ajoutée 48 h après la mise en culture, pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

- Electrophysiologie :

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

L'application d'une solution de capsaïcine 300 nM, provoque sur les cellules de DRG (voltage fixé à -70 mV) un courant cationique entrant. Afin de minimiser la désensibilisation des récepteurs, l'intervalle d'une minute minimum entre deux applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la réponse capsaïcine seule), les composés à tester sont appliqués seuls à la concentration de 10 nM pendant une durée de 4 à 5 minutes, au cours desquelles plusieurs tests capsaïcine + composé sont réalisés (obtention de l'inhibition maximale). Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de la réponse capsaïcine contrôle.

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

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

\* marques de commerce



Tableau 2

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

5

#### Test d'irritation cornéenne souris

10

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 des expériences préliminaires, l'application d'une très faible quantité de capsaïcine (2 µl à une concentration de 160 µM) à la surface de la cornée d'un animal entraîne un certain nombre de comportements stéréotypés liés à l'irritation et qu'il est facile de répertorier. Parmi ceux-ci, on note : clignement de l'œil, frottement de l'œil instillé par la patte avant ipsilatérale, frottement de la face avec les deux pattes avant, grattement de la face ipsilatérale par la patte arrière. La durée de ces comportements ne dépasse pas les 2 minutes d'observation, et l'animal reprend alors son activité normale. Son aspect est par ailleurs également normal. La souris n'est pas recluse dans un coin avec les poils hérissés et ne développe aucun signe observable de souffrance. On peut en conclure que la durée d'action de la capsaïcine à ces doses est inférieure à 2 minutes.

15

#### Résumé de la méthodologie :

20

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.

25

En pratique, le produit à tester est administré par voie orale, et, avec un délai (temps de prétraitement : t) qui dépend des données de pharmacocinétique, l'animal reçoit l'instillation oculaire de 2 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

\* marque de commerce

## 22a

nombre de frottements de l'œil instillé par la patte antérieure ipsilatéral est répertorié.

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

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

5

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

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

10

Tableau 3

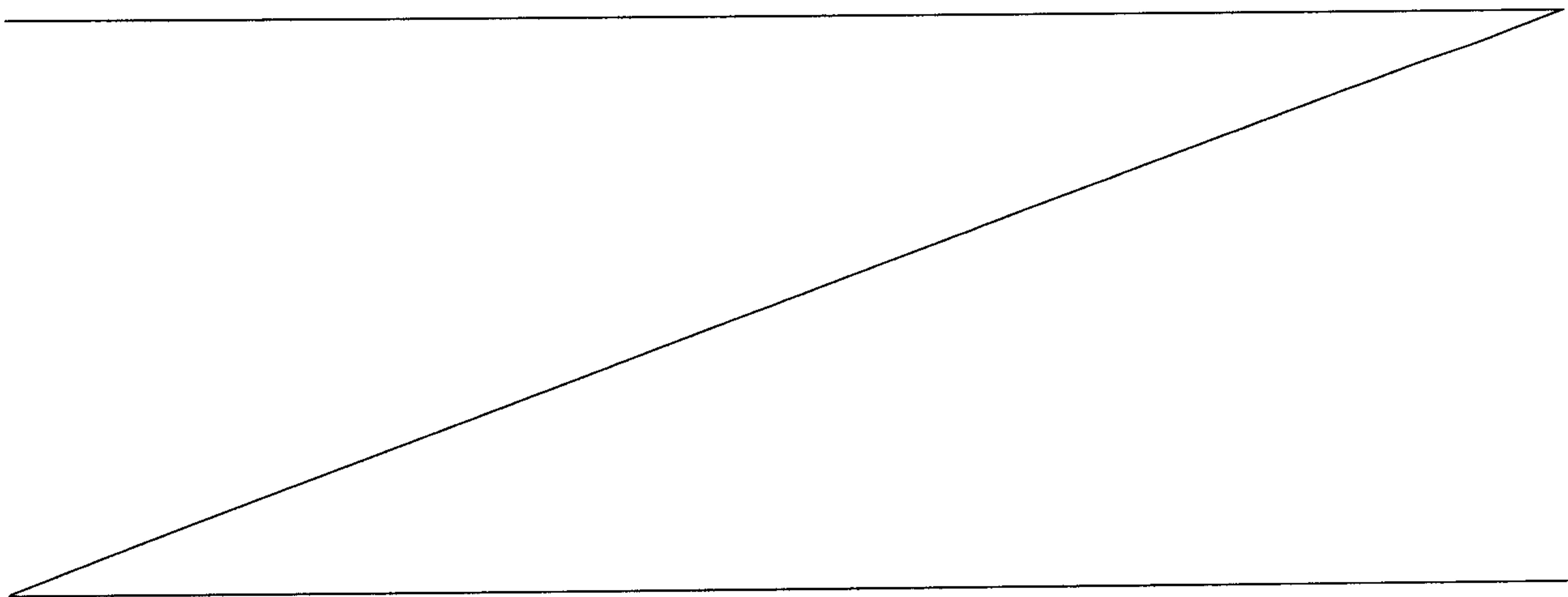
n°composé	% P - (t) à 60 mg/kg ( <i>po</i> ) - (n = 8)
1	26 % - (1h)
14	60% - (1h)

15

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

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

20



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

5

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

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

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

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

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

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

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration  
 10 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  
 15 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,  
 20 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.

25 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
30 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  
 35 0,001 à 30 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

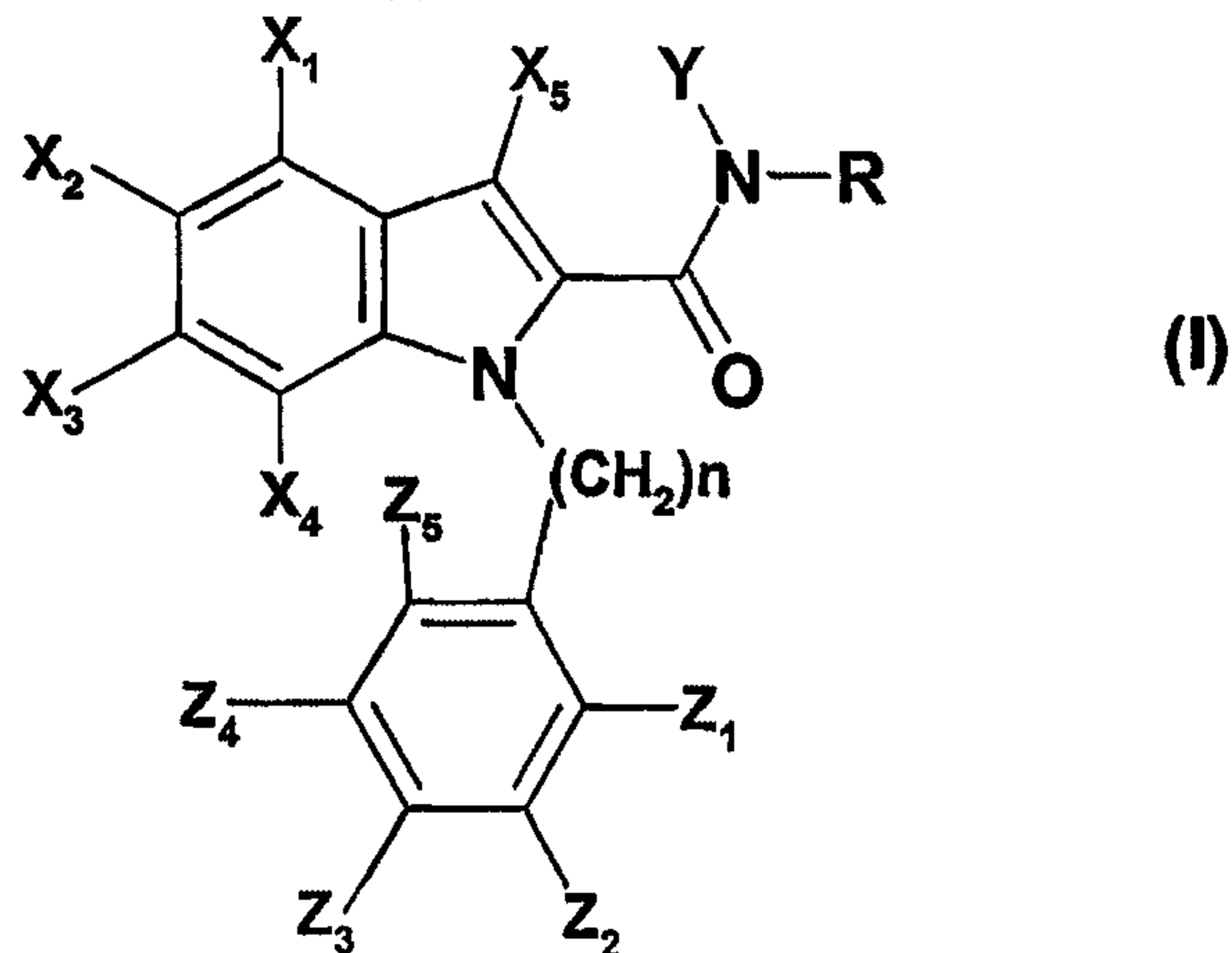
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique

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

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

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

5



10

dans laquelle

15

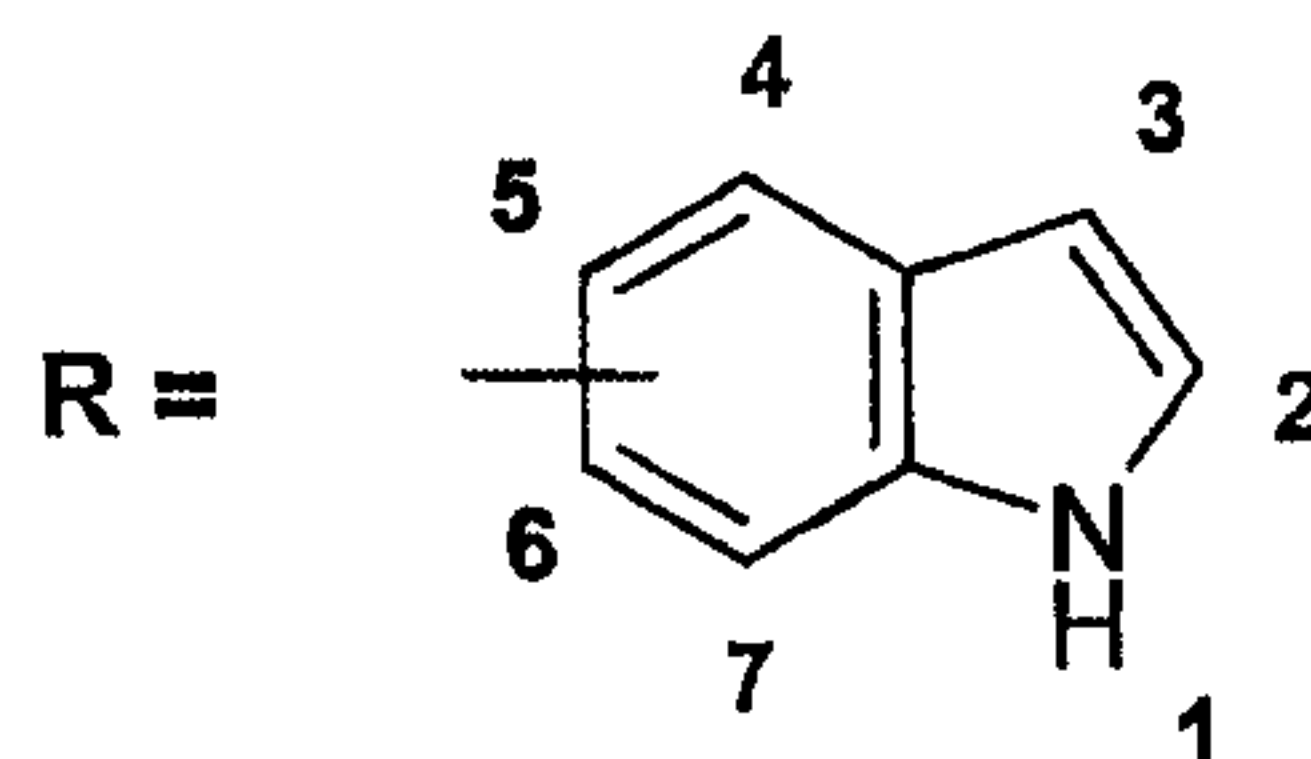
$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$  et  $Z_5$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  $C_1-C_6$ -alkyle,  $C_3-C_7$ -cycloalkyle,  $C_1-C_6$ -fluoroalkyle,  $C_1-C_6$ -alcoxy,  $C_1-C_6$ -fluoroalcoxy, cyano,  $C(O)NR_1R_2$ , nitro,  $NR_1R_2$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

20

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

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

25



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

R étant éventuellement substitué en position 4, 5, 6 ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy et C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalcoxy;

Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle;

5 n est égal à 0, 1, 2 ou 3;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle, ou aryle; ou

10 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine ou homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyle ou aryle;

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle ou aryle;

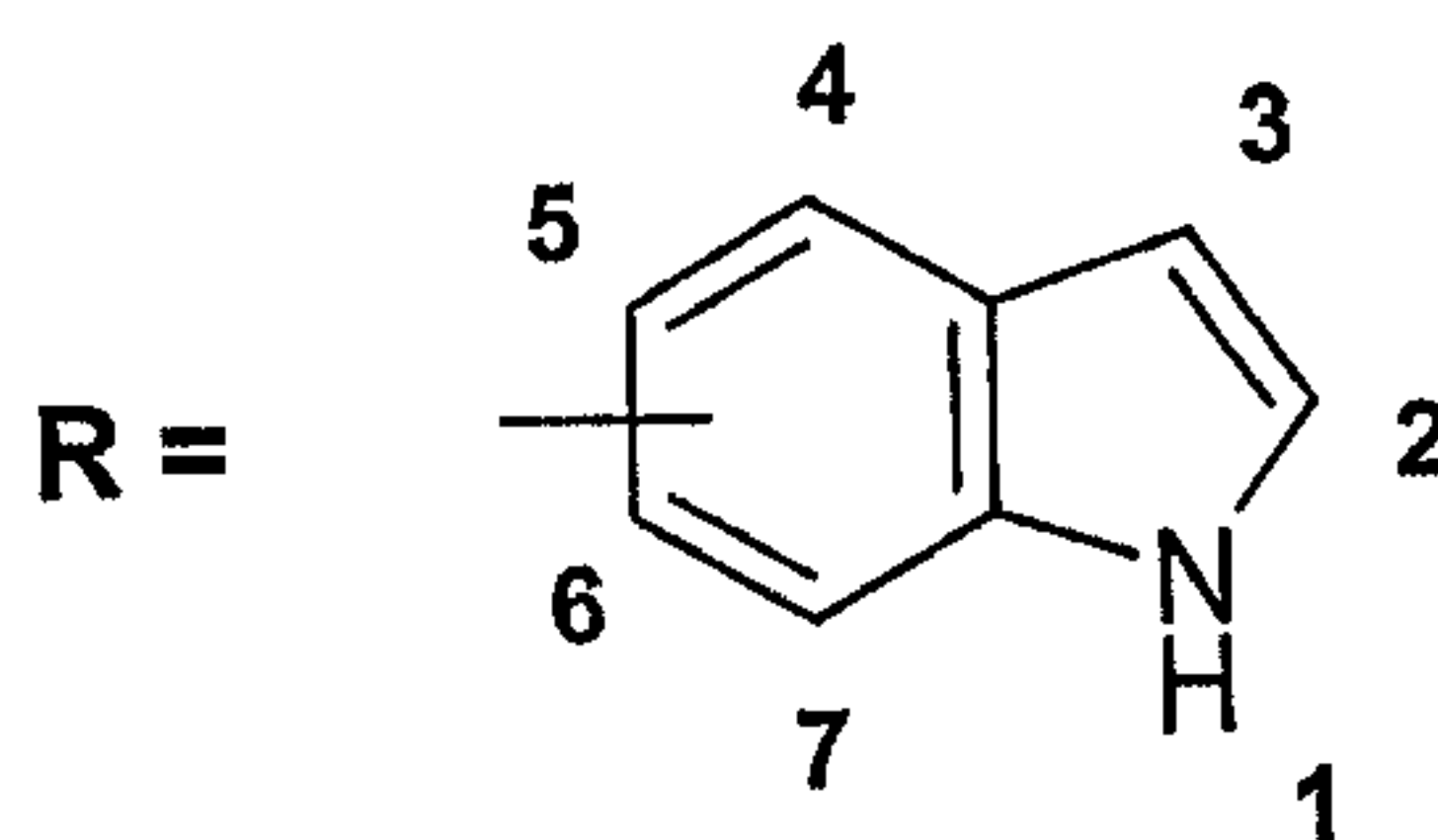
R<sub>5</sub> représente un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle ou aryle;

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> et Z<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fluoroalcoxy, nitro, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle. -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle ou aryle;

X<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle;

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



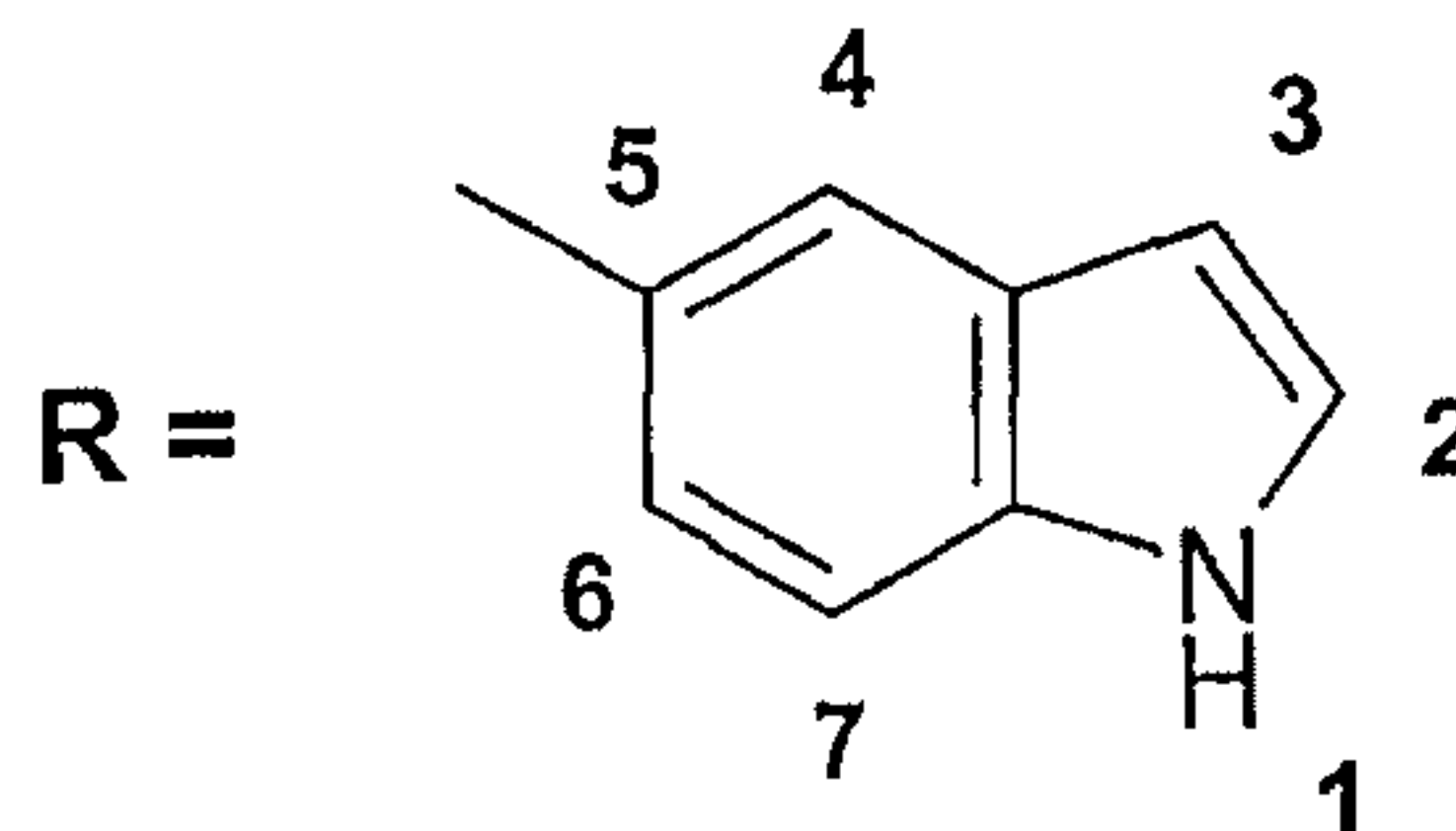
R étant éventuellement substitué en position 1, 2 ou 3 par un ou plusieurs groupes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle;

Y représente un atome d'hydrogène;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3;

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable d'addition à un acide.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupe indol-5-yle



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

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

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

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que  $X_2$  et/ou  $X_3$  sont différents d'un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable d'addition à un acide.

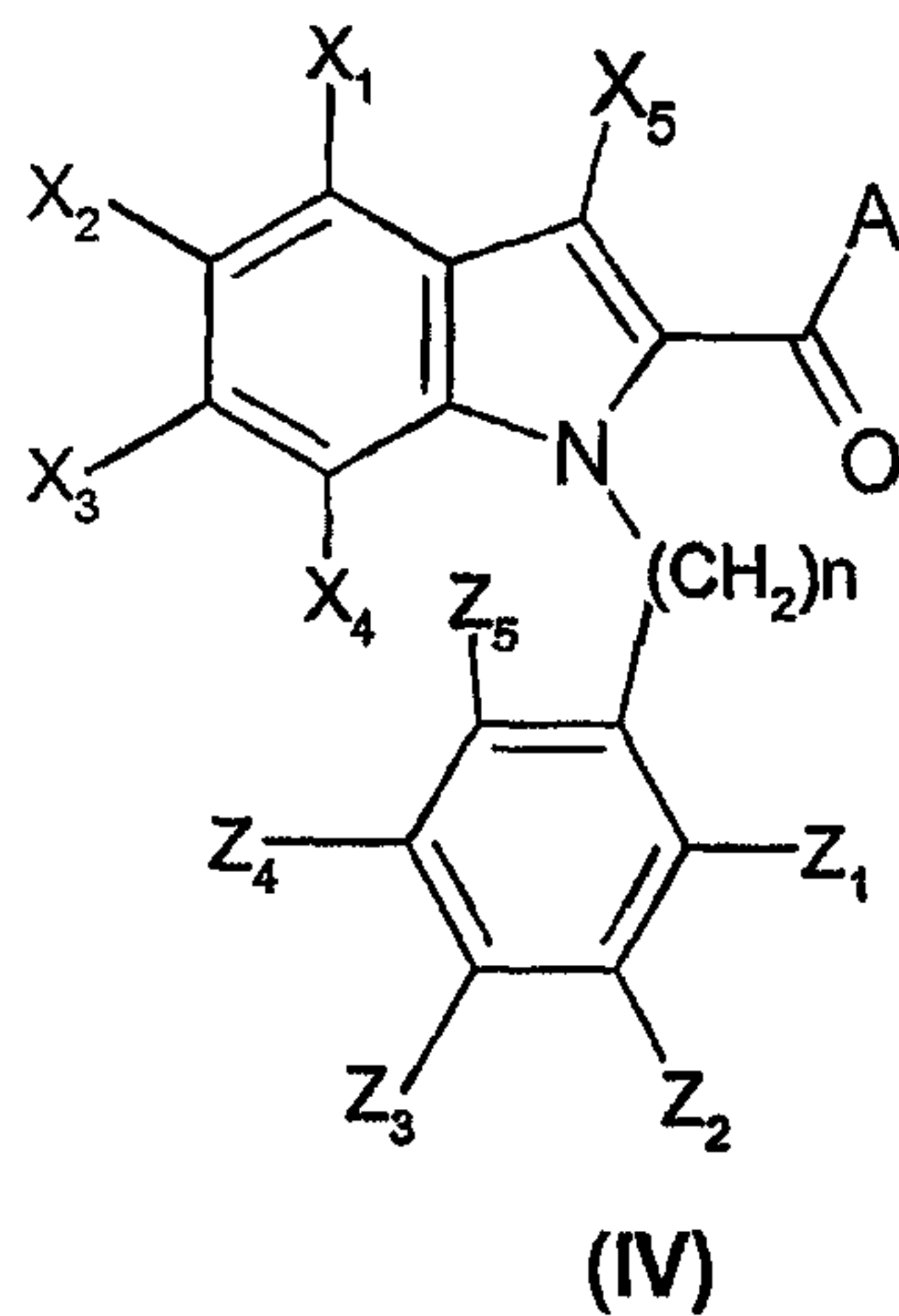
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que  $X_5$  représente un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable d'addition à un acide.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que Y représente un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable d'addition à un acide.

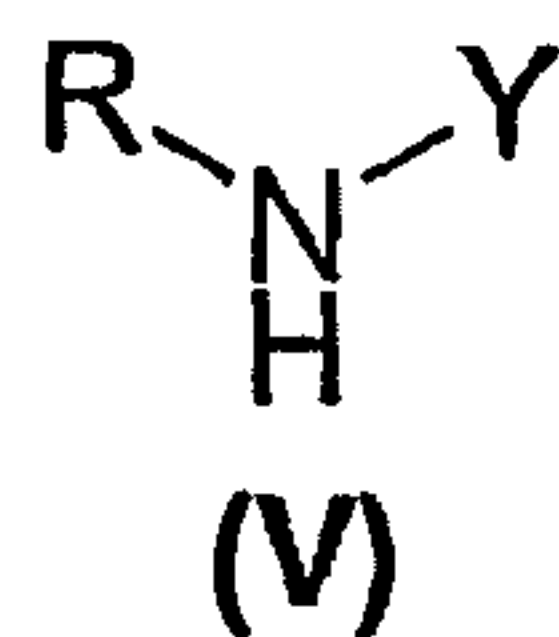
7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV)



29



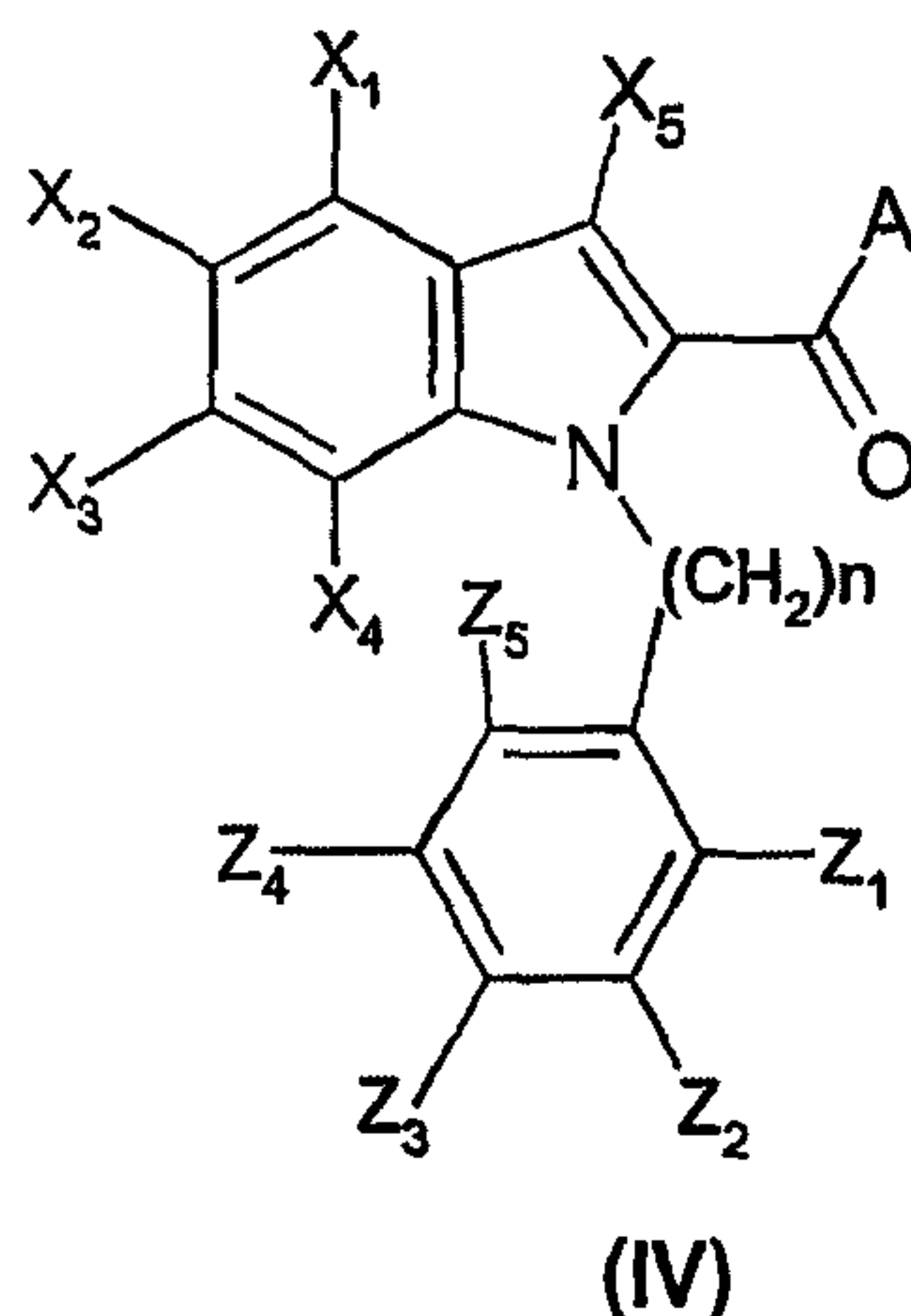
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et A représente un groupe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxy, avec un amidure du composé de formule générale (V)



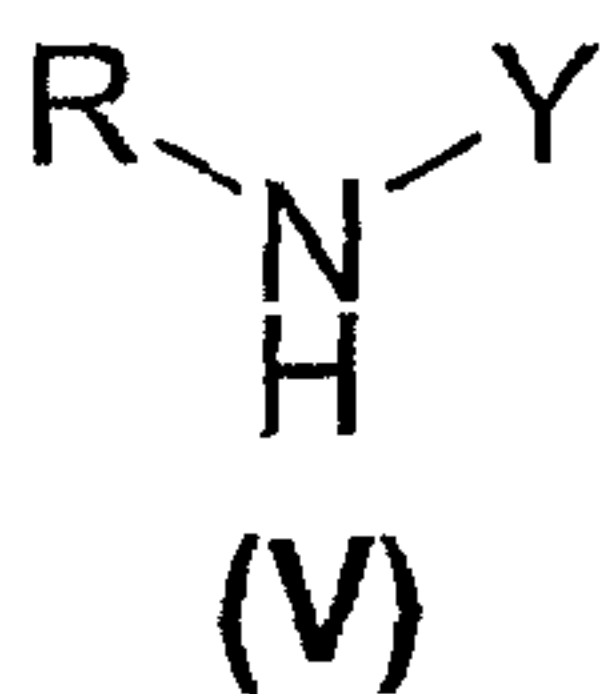
dans laquelle R et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

au reflux d'un solvant, l'amidure du composé de formule générale (V) étant préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les aminoindoles de formule générale (V).

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



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



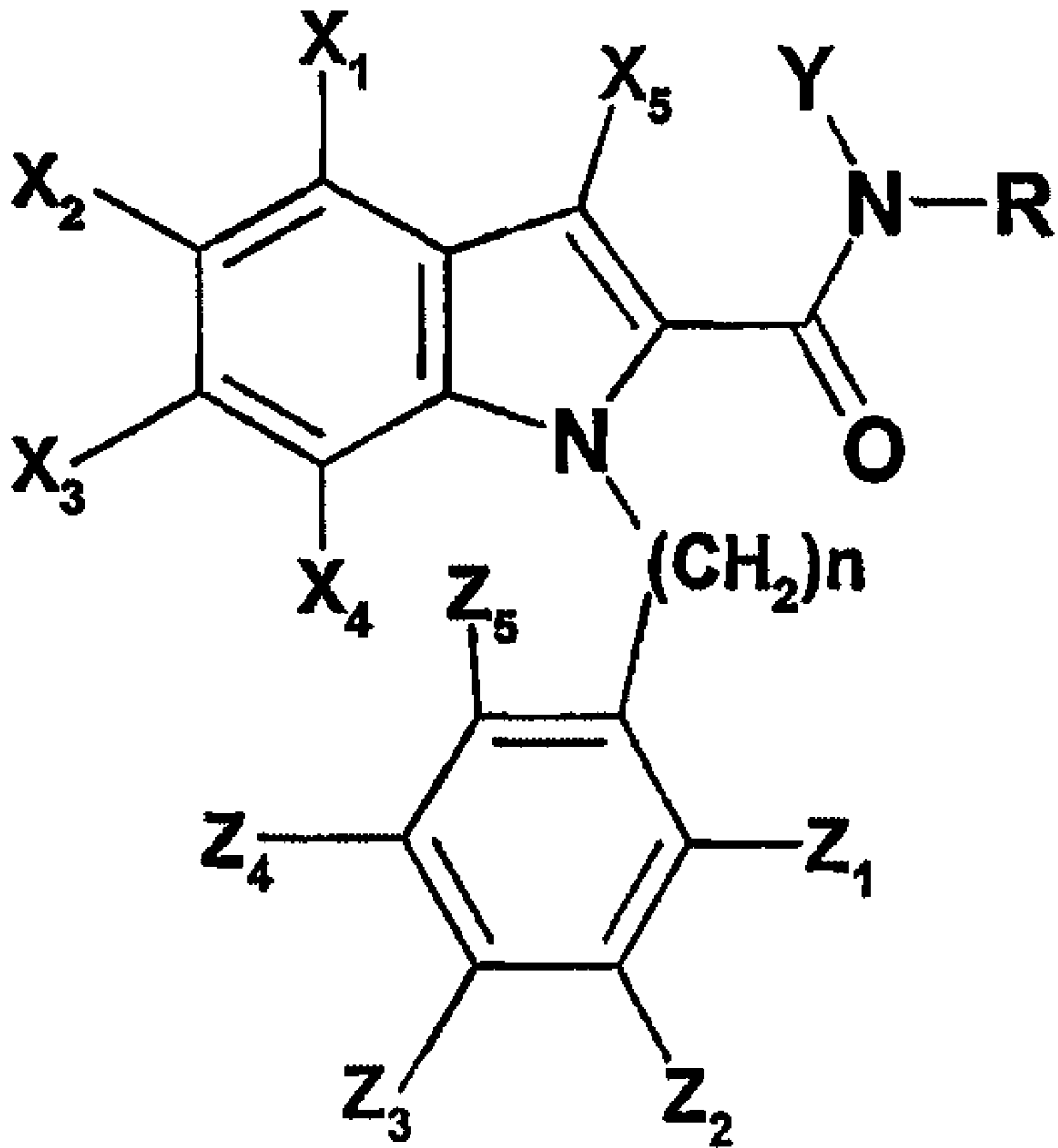
dans laquelle R et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'une base,

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

**9.** Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I), telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

**10.** Utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

**11.** Utilisation selon la revendication 10, 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 ou le zona, ou à traiter la dépression.



(I)