

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 mars 2006 (09.03.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/024777 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 401/06, 401/12, A61K

31/435, C07D 405/12, 403/12, 409/12

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/002015

(22) Date de dépôt international : 2 août 2005 (02.08.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0408773 9 août 2004 (09.08.2004) 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) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint-Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian
[FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely
du Fesc (FR). HORTALA, Laurent [FR/FR]; 2, rue
de l'Hôtel de Ville, Appt. 21, F-34830 Jacou (FR).
RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue de
Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, 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), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

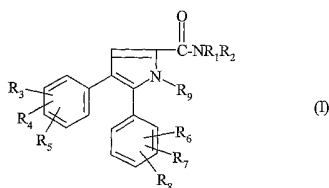
Publiée :

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

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

(54) Title: PYRROLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USE

(54) Titre : DERIVES DE PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: R₁ represents hydrogen or a C₁-C₄ alkyl; R₂ represents a C₄-C₁₀ group, a non-aromatic carbocyclic C₃-C₁₂ radical, an indanyl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl -1 or 2, a heterocyclic radical, a substituted C₁-C₃ alkylene group, a NR₁₀R₁₁ group; or R₁ and R₂ together with the nitrogen atom whereto they are bound form a heterocyclic radical. The invention also concerns the method for preparing said compounds and their therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet et des composés répondant à la formule (I) : dans laquelle : R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₂ représente : un groupe (C₄-C₁₀) ; un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ ; un indanyle ; un 1,2,3,4-tétrahydronaphthalényle -1 ou -2 ; un radical hétérocyclique ; un groupe (C₁-C₃) alkylène substitué ; un groupement NR₁₀R₁₁ ; ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent radical hétérocyclique. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2006/024777 A1

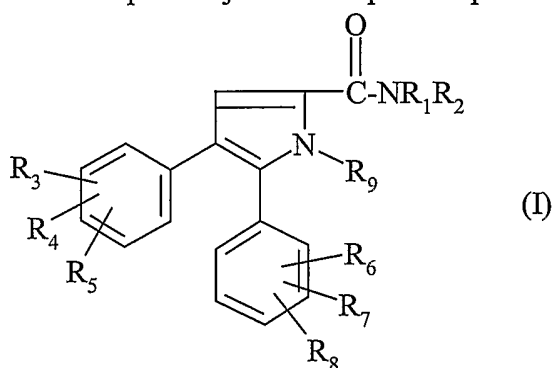
DERIVES DE PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN
THERAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de 4,5-diphénylpyrrole-2-carboxamide, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule :

5

10



dans laquelle :

15

20

25

30

35

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂ représente :
 - . un groupe (C₃-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe trifluorométhyle ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano, (C₁-C₄)alcoxy, ou un groupement COR₁₂ ;
 - . un indanyle ;
 - . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle -1 ou -2 ;
 - . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - . un radical hétérocyclique monoazoté, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par groupe (C₁-C₄)alkyle, l'atome d'azote étant de plus substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle, les groupes phényle ou benzyle étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - . un benzothiophényle, un indolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - . un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₀ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, cyano ou un groupement COR₁₂ ;

- . un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical hétérocyclique, hétéroaromatique ou non, monooxygéné, monosoufré ou monoazoté de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- . un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical indolyle ou benzothiophényle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle et l'alkylène étant non substitué ou substitué par un groupe hydroxyle, méthyle ou méthoxy ou par un groupement COR₁₂ ;
- . un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un groupe (C₁-C₄)alkylthio ;
- . un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C₁-C₃), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle, hydroxyle, hydroxyméthyle, méthoxy, méthoxyméthyle, un groupement COR₁₂, et non substitué sur le phényle ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy ;
- . un groupe benzydryle ou benzydrylméthyle ;
- . un groupement NR₁₀R₁₁ ;
- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent:
 - . soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle, benzyle, benzodioxolyle, benzodioxolylméthyle, tetrahydrofuranylcarbonyle ou par un groupement COR₁₂ ou CH₂COR₁₂ ;
 - . soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un ou deux groupes choisis parmi un groupe phényle, benzyle, pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano ou un groupement COR₁₂, NR₁₃R₁₄, NHCOR₁₅ ou CH₂COR₁₂ ;
 - . les groupes phényle ou benzyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi par un atome d'halogène, un groupe méthyle, trifluorométhyle, hydrolyle, (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;
- R₉ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R₁₁ représente un groupe (C₃-C₆)alkyle, phényle ou (C₃-C₁₀) cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;

- 5
- ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 4 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy-carbonyle ou par un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₁₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₄)alcoxy, un trifluorométhyle, un groupement NR₁₃R₁₄ ;
 - 10 - R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridinyle ou azépinyle ;
 - R₁₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;
 - n représente 0, 1 ou 2 ;
 - 15 - Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

20 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.

25 Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels 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.

30 Les composés selon l'invention peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

35 Plus particulièrement, la présente invention a pour objet des composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂ représente :
 - un groupe (C₄-C₁₀)alkyle ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle -1 ou -2 ;
- . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle ;
- 5 . un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₀ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- . un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C₁-C₃), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle ou (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, et/ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un
- 10 groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy ;
- . un groupement NR₁₀R₁₁ ;
- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un
- 15 radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ; soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcoxycarbonylamino; les groupes phényles ou benzyles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs
- 20 fois par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;
- R₉ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 25 - R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R₁₁ représente un groupe (C₃-C₆)alkyle, phényle ou (C₃-C₁₀)cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes (C₁-C₄)alkyle ;
- ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un
- 30 radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ; un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs
- 35 atomes d'halogène ou groupes (C₁-C₄)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C₁-C₄)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préférés pour un (C₄-C₁₀)alkyle.

Par groupe alkylène, on entend un radical bivalent linéaire, le méthylène et l'éthylène étant préférés.

Par groupe alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.1]heptanyyle, bicyclo[3.2.1]octanyyle ; bicyclo[3.1.1]heptanyyle.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 4 à 11 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, les radicaux pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

Par radical hétérocyclique monoazoté, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3yle, le radical pipéridin-4-yle étant préféré.

Par radical hétérocyclique monooxygéné, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrofuranyyle, tétrahydro-2*H*-pyranyle, oxepanyyle : le tétrahydrofuranyyle étant préféré.

Par radical hétérocyclique monosouffré, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrothiophényyle ou tétrahydrothiopyrannyle.

Par radical hétérocyclique hétéroaromatique, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pyridyle, pyrrolyle, thiophényyle ou furanyyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un groupe NR₁₀R₁₁ dans lequel R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical

hétérocyclique saturé de 5 à 11 atomes de carbone, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, pyrrolidin-1-yle ou pipéridin-1-yle et par un groupe cyano, (C₁-C₃)alcanoyle ou aminocarbonyle ;

5

- ou R₁ et R₂ ensemble représentent un groupe pipérazin-1-yle substitué en -4- par un benzyle lui-même non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

- et/ou R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe méthoxy ;

- R₉ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

10

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

On distingue en particulier les composés de formule I dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un radical pipéridin-1-yle ou un (C₁-C₃)alkylène substitué par un phényle et par un groupe méthoxy ou méthoxycarbonyle ;

15

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représentent un radical pipéridin-1-yle gem-disubstitué en -4 par un groupe phényle, pipéridin-1-yle et par un groupe acétyle, aminocarbonyle ou cyano ;

- ou R₁ et R₂ ensemble représentent un groupe pipérazin-1-yle substitué en -4- par un benzyle lui-même non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

20

- R₆ est un 4-chloro ou un 4-méthoxy et R₃ et R₄ représentent 2,4-dichloro ou 2-chloro, R₅, R₇, R₈ représentant un atome d'hydrogène ;

- R₉ représente un groupe méthyle ;

ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates

25

Parmi les composés de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- le 4-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-N-pipéridin-1-yl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide ;

- le 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-N-pipéridin-1-yl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide ;

30

- le 1-(1-((5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carboxyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone ;

- le 1-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]carbonyl}4-phénylpipéridine-4-carbonitrile ;

35

- le 1-(4-chlorobenzyl)-4-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]carbonyl}piperazine ;

- le N-(1-benzyl-2-méthoxyéthyl)-4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide ;

- le 1- {[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl] carbonyl}- α -méthylphénylalaninate de méthyle ; - le 1'- {[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl] carbonyl}-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide ;

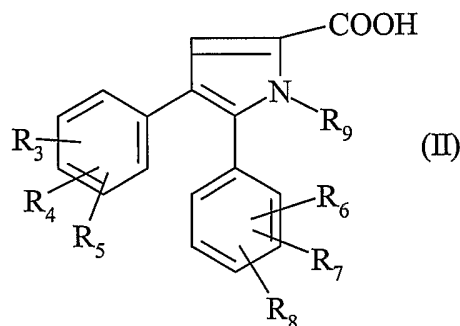
5

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

10



15

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

20

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C_1 - C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester benzylique, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N -dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-ylloxotris(diméthylamino)-phosphonium (BOP) ou hexafluorophosphate de benzotriazol-1-ylloxotris-(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

25

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide 1,3-oxazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant inerte, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N -diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N -méthylmorpholine ou la pyridine.

30

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base

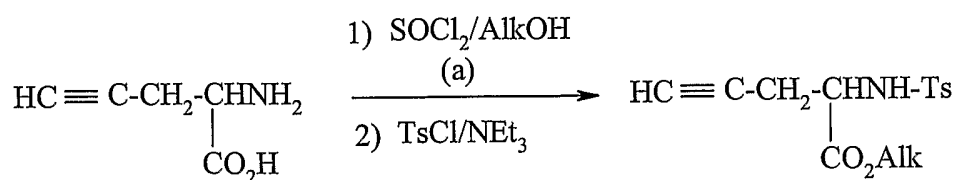
35

telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le Schéma ci-après :

SCHEMA 1

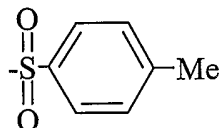
5



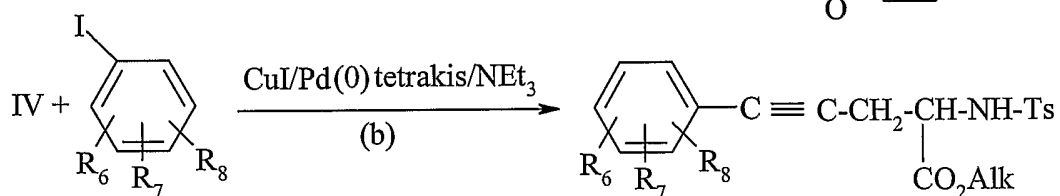
10

(III)

(IV)

Alk = (C₁-C₄)alkyle; Ts = tosyle = 

15

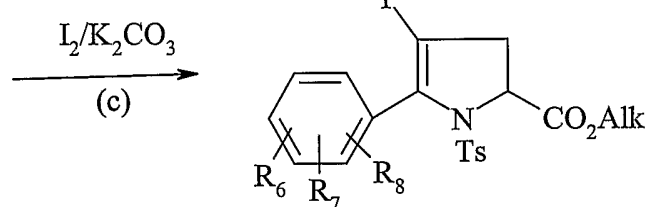


(V)

(VI)

20

VI

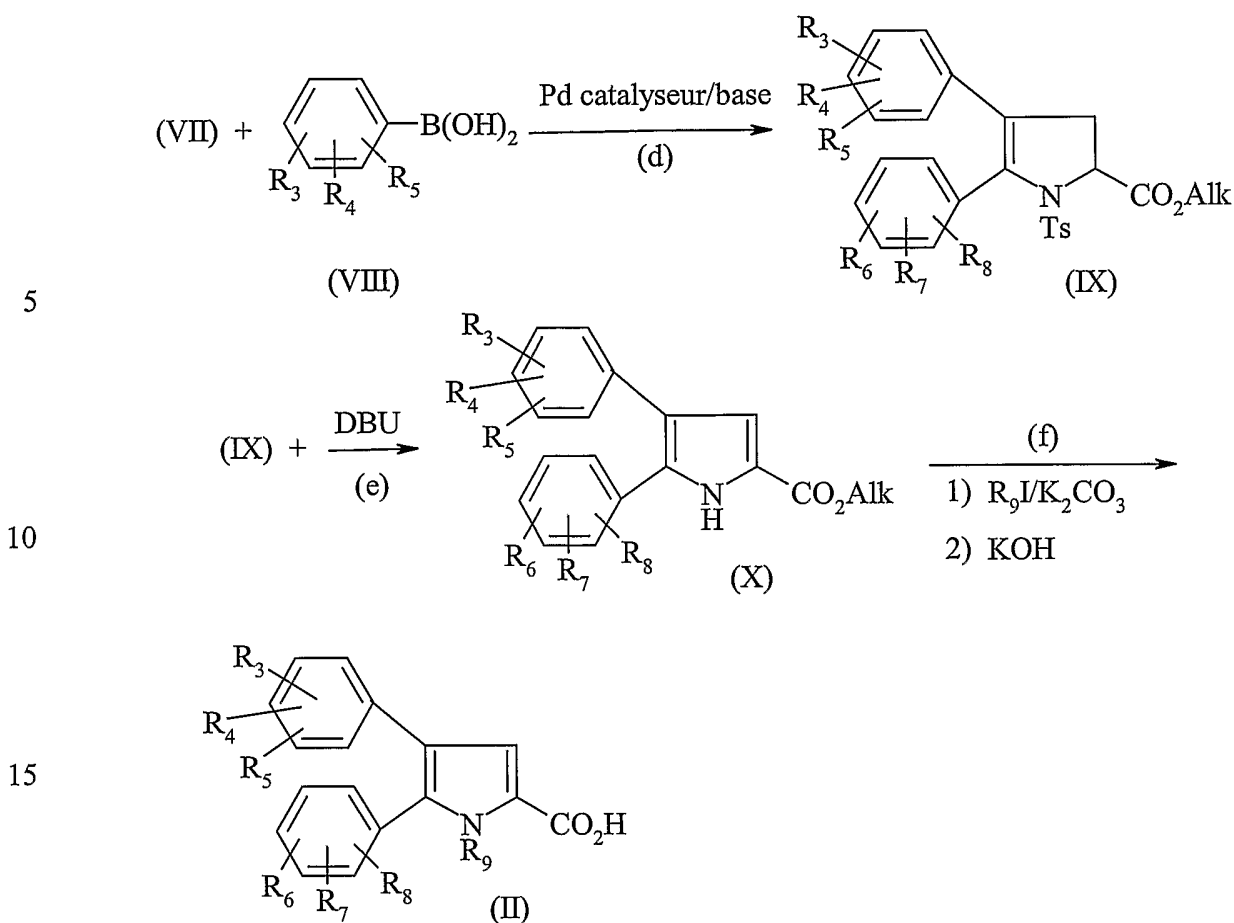


(VII)

25

30

35



La préparation du dérivé de dihydropyrrole de formule (VII) par les étapes a),
b) et c) est effectuée selon J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2002, 622-628.

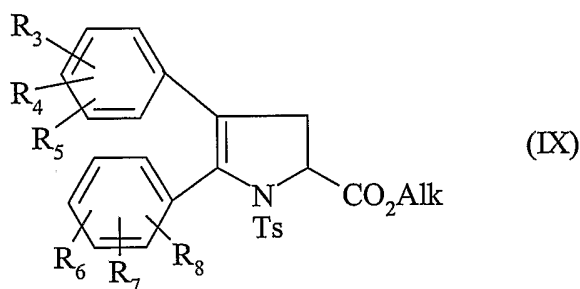
La substitution du noyau dihydropyrrole par un groupe phényle substitué est effectuée à l'étape d) par action d'un acide phénylboronique substitué de formule (VIII) en présence d'un catalyseur au palladium tel que le tetrakis(triphénylphosphine)Pd(0), le palladium (0)bisdibenzylidène acétone [Pd(dba)₂], le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), l'acétate de palladium Pd(II)[Pd(OCOCH₃)₂], le dichloro(diphénylphosphinoferrocène) Pd(II) [PdCl₂dppf], et en présence d'une base.

A l'étape e), la protection de l'azote par le groupe tosyle est enlevée par action d'une diamine telle que DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène) simultanément le noyau pyrrole est aromatisé.

A l'étape f), on alkyle l'azote du pyrrole par action d'un iodure d'alkyle de formule R₉I, puis on hydrolyse l'ester de formule (X) en milieu basique pour obtenir l'acide de formule (II).

Les composés de formule (IX), (X) et (II) sont nouveaux.

La présente invention a également pour objet les composés de formule :



5

dans laquelle :

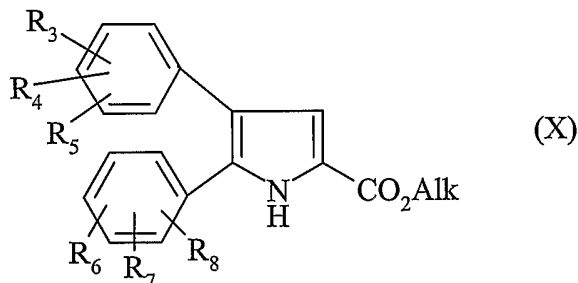
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;
- Ts représente un groupe tosyle ;
- Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2.

10

Certains esters de formule (X) sont décrits dans la littérature : les esters méthylique et éthylique de l'acide 4,5-diphényl-1*H*-pyrrole-2-carboxylique sont décrits dans J. Chem. Research, synopses, 1977, 10,247 ; l'ester éthylique de l'acide 1*H*-pyrrole-5-(4-méthoxyphényl)-4-phényl-2-carboxylique est décrit dans Tetrahedron Letters, 2003, 44(3), 427-430.

15

La présente invention a également pour objet le composé de formule :



20

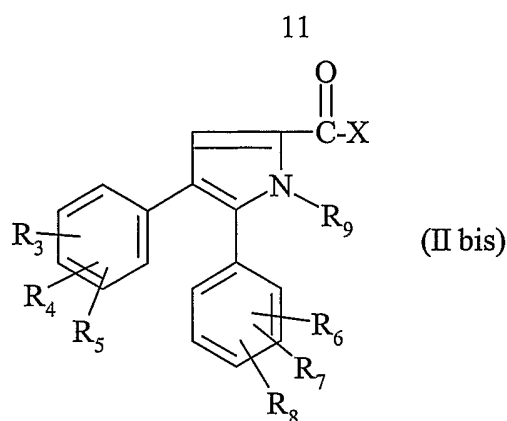
dans laquelle :

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne représentent pas simultanément l'hydrogène, et à la condition que lorsque R₆ est un groupe 4-méthoxy, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ ne représentent pas simultanément l'hydrogène ;
- Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- n représente 0, 1 ou 2.

30

La présente invention a également pour objet les composés de formule :

35



5

dans laquelle :

- X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy ou benzyloxy ;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;
- R₉ représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2.

15

Lorsque X représente un groupe OH, les composés de formule (II bis) peuvent également exister à l'état de sels. De tels sels font partie de l'invention.

20

Selon la présente invention, l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylique, l'acide 4-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylique et l'acide 4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylique ainsi que leurs esters méthylique et éthylique et leurs chlorure sont préférés.

25

Les amines de formule HNR₁R₂ (III) sont connues ou préparées par des méthodes connues.

30

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 ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les exemples, on utilise les abréviations suivantes :

F : point de fusion

PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris-(pyrrolidino) phosphonium

35

TBTU : tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

DIPEA : diisopropyléthylamine

TA : température ambiante

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

DMF : N,N-diméthylformamide.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes :
5 s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet de doublet.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH⁺) et le temps de rétention (tr) en minutes.

Conditions A

10 On utilise une colonne Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau à pH 3,15 ;
- 15 - solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
20 16	100	0
20 20	100	0

Température de la colonne : 30°C, débit 0,4 ml/minutes.

25 La détection UV est effectuée à λ = 210 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Conditions MS5

On utilise une colonne XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 µm, débit 1 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

30 Solvant A : 0,025 % de TFA dans l'eau,

Solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
2	0	100
2,7	0	100
2,75	100	0

La détection UV est effectuée par un détecteur à barette d'iode entre 210 et 400 nm et la détection de masse en mode ESI positif.

Préparation 1**A) 2-(((4-méthylphényl)sulfonyl)amino)pent-3-ynoate de méthyle.**

2,5 g d'acide 2-aminobut-3-ynoïque sont mis en suspension dans 45 ml de méthanol à 0°C. On coule au goutte à goutte 1,8 ml de chlorure de thionyle à cette température puis le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. La solution est concentrée et le résidu est séché sous pression réduite. Ce dernier est solubilisé dans 60 ml d'acétonitrile suivi de 5,4 ml de triéthylamine puis on ajoute 4,6 g de chlorure de tosyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 19 heures puis 50°C une heure supplémentaire. Après concentration, le brut est solubilisé dans le dichlorométhane et la phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse saturée de KHSO₄ puis de K₂CO₃. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et enfin concentrée pour obtenir 5,18 g du composé attendu.

RMN¹H : δ (ppm) : 2,35 : s : 3H ; 2,45 : m : 2H ; 3,45 : s : 3H ; 3,9 : dd : 1H ; 7,35 : d : 2H ; 7,65 : d : 2H ; 8,4 : d : 1H.

B) 5-(4-chlorophényl)-2-(4-tosylsulfonylamino)pent-4-ynoate de méthyle.

1 g du composé de l'étape précédente et 0,57 g de 4-chloroiodobenzène sont solubilisés dans 20 ml de DMF anhydre. La solution est dégazée sous vide pendant 30 minutes. Puis 0,64 ml de triéthylamine sont ajoutés suivis de 0,28 g de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,1g de iodure de cuivre. Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 19 heures. Le brut réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On récupère 1 g du composé.

RMN¹H : δ (ppm) : 2,35 : s : 3H ; 2,70-2,80 : m : 2H ; 3,45 : s : 3H ; 4,05 : dd : 1H ; 7,35 : m : 4H ; 7,4 : d : 2H ; 7,65 : d : 2H ; 8,51 : d : 1H.

C) 5-(4-chlorophényl)-4-iodo-1-(4-tosylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle.

On dissout 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml d'acétonitrile anhydre en présence de 1g de carbonate de potassium à 0°C. Sous agitation à cette température, on ajoute 2 g d'iode solide en plusieurs petites fractions. Le mélange est

laissé revenir à température ambiante pendant 24 heures. La réaction est arrêtée avec une solution de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration et la phase organique est extraite au dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration, on obtient 1,27g du composé attendu.

LC/MS (conditions A) : M = 517, tr = 10,8 minutes.

5 **D) 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-tosylsulfonyl-2,3-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle**

15 g du composé obtenu à l'étape précédente et 6,8 g de l'acide 2,4-dichlorophényle boronique sont solubilisés dans un mélange de 150 ml de méthanol, 710 ml de toluène, en présence de 48 ml d'une solution de carbonate de sodium (2N). On laisse le milieu réactionnel sous argon pendant 30 minutes puis on ajoute 4,7g de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0). La solution est chauffée à 60°C pendant 4 heures sous atmosphère inerte. Après refroidissement, le brut est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice dans le toluène. On obtient 9,7 g du composé attendu sous forme d'une poudre blanche.

15 RMN^1H : δ (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 2,75-2,95 : m : 1H ; 3,8 : s : 3H ; 5,15 : d : 1H ; 6,7 : d : 1H ; 7,1-7,7 : m : 6H.

E) 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle.

20 9,7 g du composé obtenu à l'étape précédente sont solubilisés dans 60 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. Puis 5,4 ml de DBU(1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undecene) sont ajoutés et le mélange est chauffé à 100°C pendant 24 heures. Le brut est concentré puis après ajout d'éthanol, précipité blanc apparaît. Ce dernier est filtré, on recueille 6 g du composé attendu.

25 RMN^1H : δ (ppm) : 3,8 : s : 3H ; 6,9 : s : 1H ; 7,2 : s : 1H ; 7,25 : s : 2H ; 7,3-7,4 : m : 3H ; 7,65 : dd : 1H ; 12,4 : s : 1H.

F) Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carboxylique.

30 5,9 g du composé obtenu à l'étape précédente sont solubilisés dans 150 ml de DMF et 3,5 g de carbonate de potassium sont ajoutés. A température ambiante, 1,5 ml de iodométhane sont ajoutés au mélange et la réaction est laissée pendant 24 heures. La solution est filtrée et le filtrat est mis à sec puis solubilisé dans 430 ml de méthanol, 7 ml d'eau sont ajoutés suivis de 8,7 g de potasse en pastille. Le mélange est porté à reflux 24 heures. Après concentration, le solide obtenu est lavé à l'éther puis dissous dans le dichlorométhane. La phase organique est traitée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10 %). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée. On recueille 5,8 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 194°C.

35

RMN¹H : δ (ppm) : 3,75 : s : 3H ; 6,9 : s : 2H ; 7,05 : dd : 2H ; 7,15-7,30 : m : 3H ; 7,45 : d : 2H ; 7,55 : dd : 1H ; 12,5 : s : 1H.

De la même façon, on prépare les acides de formule (I) suivants :

Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carboxylique.

F = 190°C.

5

LC/MS (conditions A) : MH⁺ : 346, tr=7,77min

RMN¹H : δ (ppm) : 3,75 : s : 3H ; 6,9 : s : 1H ; 7,05-7,3 : m : 5H ; 7,35-7,50 : m : 3H ; 12,5 : s : 1H.

Acide 5-(4-méthoxyphényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carboxylique.

10

LC/MS (conditions A) : MH⁺ : 376, tr=10,24min

EXEMPLE 1 : composé n° 2.

5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-N-pipéridin-1-yl-1H-pyrrole-2-carboxamide.

15

0,8 g du composé de la Préparation 1 sont solubilisés dans 15ml de dichlorométhane et 0,7 ml de triéthylamine sont ajoutés suivis de 0,27 ml de la N-aminopipéridine ensuite 1,31 g de PyBOP sont additionnés et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le brut réactionnel est concentré et le composé précipite dans le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20). On obtient 0,46 g du composé attendu. F = 218°C.

20

EXEMPLE 2

Les composés de formule (I) décrits dans le Tableau 2 sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

25

les acides carboxyliques de formule (III) sont dissous dans le DMF à la concentration de 0,25M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puits de 2 ml, on place 120 μ l de cette solution et 120 μ l d'une solution de TBTU dans le DMF à la concentration de 0,25M. On ajoute dans chaque puits 300 μ l d'une solution contenant l'amine de formule (III) dans le DMF à la concentration 0,1M et 3 équivalents de DIPEA. Les plaques sont agitées à TA pendant 16 heures puis évaporées. Les produits formés sont dissous dans chaque puits par 500 μ l d'AcOEt, on ajoute 400 μ l de Na₂CO₃ 0,1M et les plaques sont agitées. Après décantation 430 μ l de phase aqueuse sont écartés puis 300 μ l de NaCl à 5 % sont additionnés et les plaques sont agitées. On écarte ensuite 350 μ l de phase aqueuse et les résidus sont analysés par LC/UV/MS (conditions MS5).

30

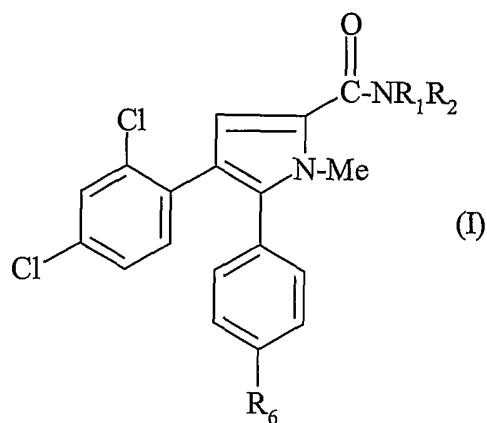
35

Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans ces tableaux, Et, Me, nPr, tBu signifient respectivement éthyle, méthyle, n-propyle et *tert*-butyle.

TABLEAU 1

5
10



15
20
25
30

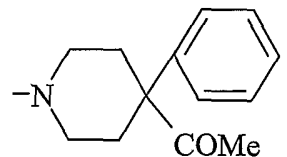
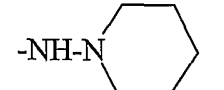
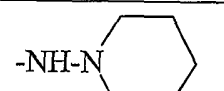
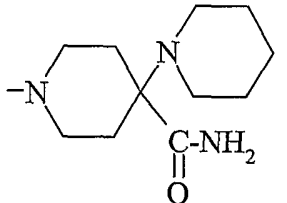
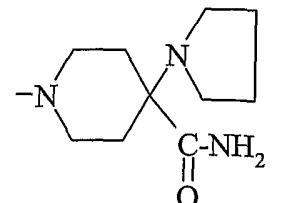
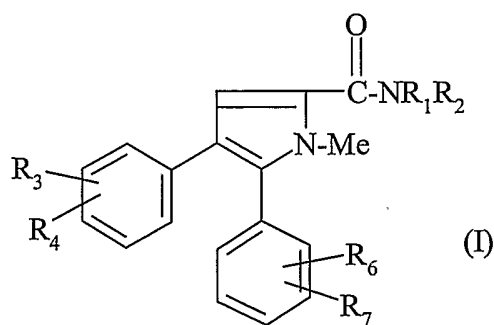
Composé N°	R ₆	-NR ₁ R ₂	Caractérisation F°C
1	Cl		197°C
2	Cl		218°C
3	OMe		180°C
4	Cl		265°C (Chlorhydrate)
5	Cl		183°C

TABLEAU 2

35

17



5

10

15

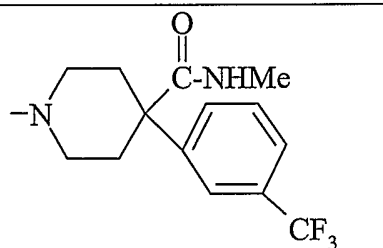
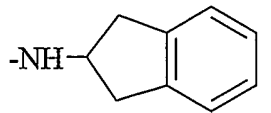
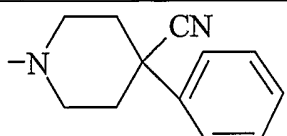
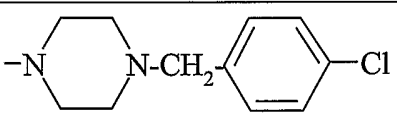
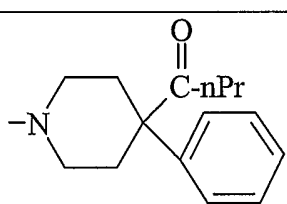
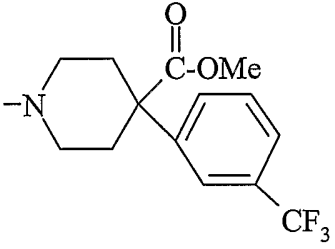
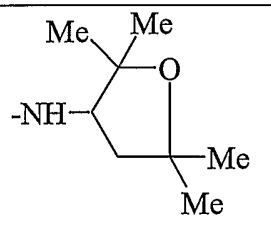
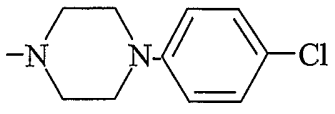
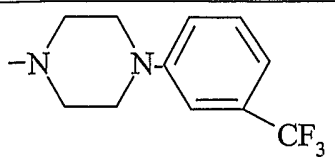
20

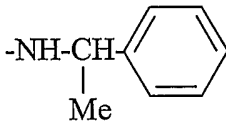
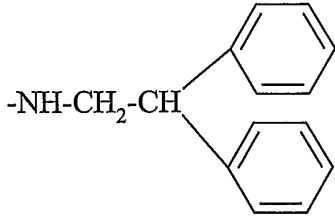
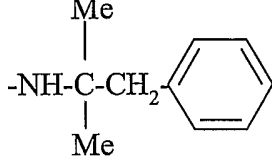
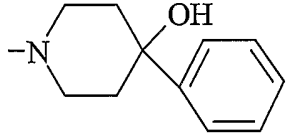
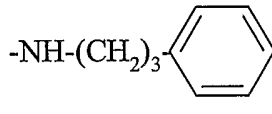
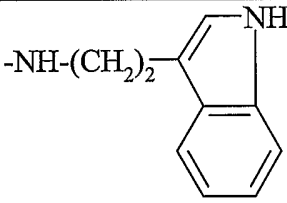
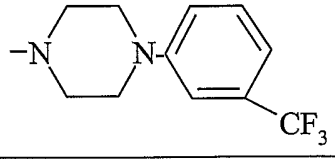
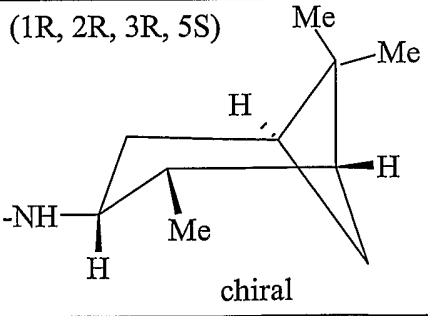
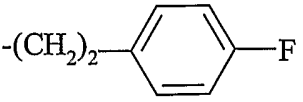
25

30

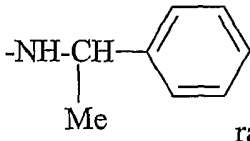
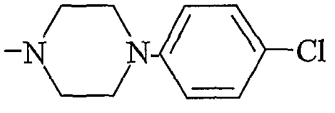
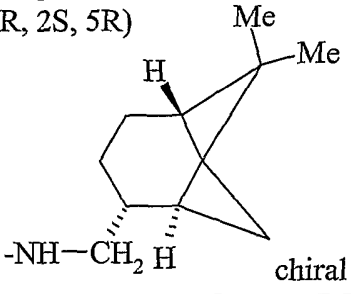
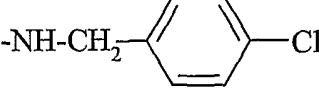
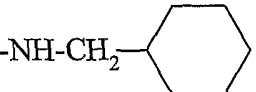
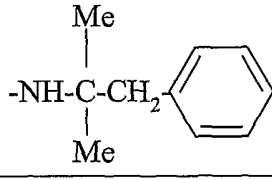
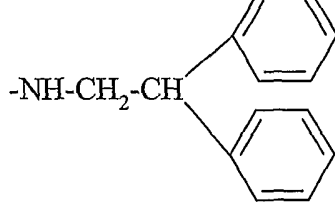
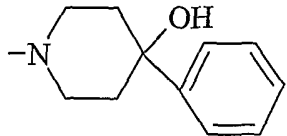
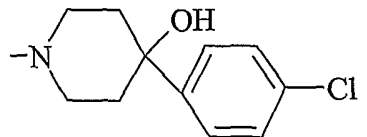
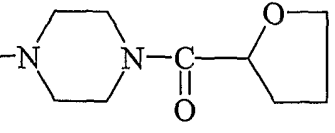
Composés N°	R ₃ , R ₄	R ₆ , R ₇	NR ₁ R ₂	Caractérisation Condition
6	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 581,8 tr = 1,79 MS5
7	2,4-diCl	4-Cl	 Chiral (S)	MH ⁺ = 526,9 tr = 2,31 MS5
8	2,4-diCl	4-Cl	 racémique	MH ⁺ = 516,8 tr = 2,35 MS5
9	2,4-diCl	4-Cl	-NH-CH ₂ -CH ₂ -tBu	MH ⁺ = 463,0 tr = 2,36 MS5
10	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 550,9 tr = 2,58 MS5
11	2,4-diCl	4-Cl	 (endo)	MH ⁺ = 486,9 tr = 2,49 MS5
12	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 550,9 tr = 2,30 MS5

35

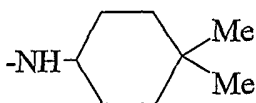
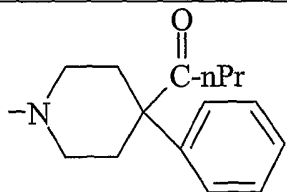
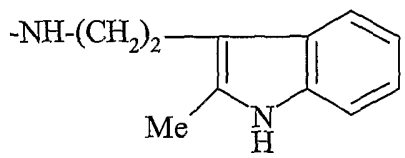
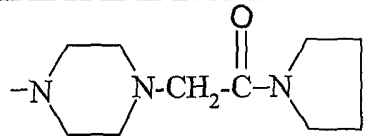
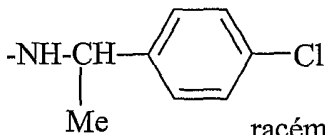
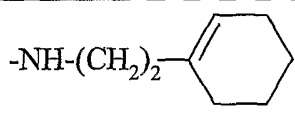
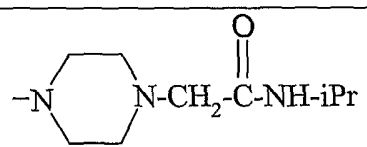
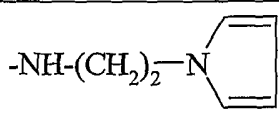
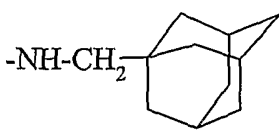
	13	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 647,8 tr = 2,27 MS5
5	14	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 494,9 tr = 2,37 MS5
10	15	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 547,9 tr = 2,30 MS5
	16	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 571,9 tr = 1,83 MS5
15	17	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 592,9 tr = 2,49 MS5
20	18	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 648,9 tr = 2,43 MS5
25	19	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 504,9 tr = 2,21 MS5
30	20	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 557,8 tr = 2,44 MS5
35	21	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 591,8 tr = 2,44 MS5

22	2,4-diCl	4-Cl	 racémique	$MH^+ = 482,9$ $tr = 2,33$ MS5
23	2,4-diCl	4-Cl		$MH^+ = 558,9$ $tr = 2,38$ MS5
24	2,4-diCl	4-Cl		$MH^+ = 510,9$ $tr = 2,44$ MS5
25	2,4-diCl	4-Cl		$MH^+ = 538,9$ $tr = 2,18$ MS5
26	2,4-diCl	4-Cl		$MH^+ = 496,9$ $tr = 2,38$ MS5
27	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 487,9$ $tr = 2,40$ MS5
28	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 557,9$ $tr = 2,58$ MS5
29	2-Cl	4-Cl	 chiral	$MH^+ = 481,0$ $tr = 2,65$ MS5
30	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 466,9$ $tr = 2,41$ MS5

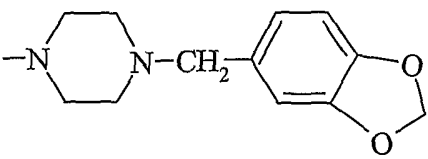
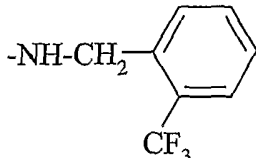
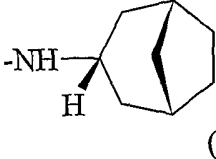
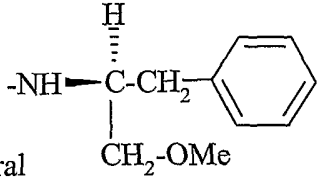
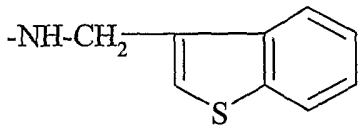
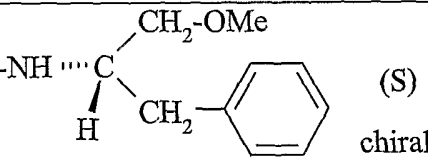
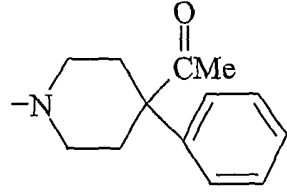
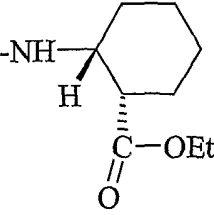
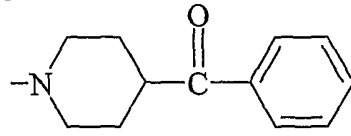
20

	31	2-Cl	4-Cl	 racémique	$MH^+ = 448,9$ $tr = 2,46$ MS5
5	32	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 523,9$ $tr = 2,56$ MS5
10	33	2-Cl	4-Cl	(1R, 2S, 5R)  chiral	$MH^+ = 481,0$ $tr = 2,67$ MS5
15	34	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 468,9$ $tr = 2,45$ MS5
	35	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 441,0$ $tr = 2,55$ MS5
20	36	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 477,0$ $tr = 2,53$ MS5
25	37	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 524,9$ $tr = 2,49$ MS5
30	38	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 504,9$ $tr = 2,38$ MS5
	39	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 538,9$ $tr = 2,41$ MS5
35	40	2-Cl	4-Cl		$MH^+ = 511,9$ $tr = 2,24$ MS5

	41	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 434,9 tr = 2,44 MS5
	42	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 463,0 tr = 2,46 MS5
5	43	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 448,9 tr = 2,45 MS5
10	44	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 481,0 tr = 2,65 MS5
15	45	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 557,9 tr = 2,59 MS5
	46	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 460,9 tr = 2,45 MS5
20	47	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 443,0 tr = 2,27 MS5
25	48	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 523,9 tr = 2,36 MS5
	49	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 513,9 tr = 2,49 MS5
30	50	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 518,0 tr = 2,04 MS5
35	51	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 537,9 tr = 2,09 MS5

	52	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 455,0 tr = 2,54 MS5
	53	2-Cl	4-Cl	-NH-(CH ₂) ₃ -CF ₃	MH ⁺ = 454,9 tr = 2,43 MS5
5	54	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 558,9 tr = 2,61 MS5
10	55	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 501,9 tr = 2,41 MS5
15	56	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 525,0 tr = 2,01 MS5
20	57	2-Cl	4-Cl	 racémique	MH ⁺ = 482,9 tr = 2,49 MS5
	58	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 453,0 tr = 2,53 MS5
25	59	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 513,0 tr = 1,99 MS5
	60	2-Cl	4-Cl	-NH-(CH ₂) ₂ -tBu	MH ⁺ = 429,0 tr = 2,49 MS5
30	61	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 437,9 tr = 2,38 MS5
35	62	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 493,0 tr = 2,63 MS5

23

	63	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 547,9 tr = 2,04 MS5
5	64	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 502,9 tr = 2,52 MS5
10	65	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 453,0 tr = 2,55 MS5
15	66	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 478,9 tr = 2,34 MS5
	67	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 490,9 tr = 2,49 MS5
20	68	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 492,9 tr = 2,46 MS5
25	69	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 530,9 tr = 2,45 MS5
30	70	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 498,9 tr = 2,54 MS5
35	71	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 516,9 tr = 2,49 MS5

5

10

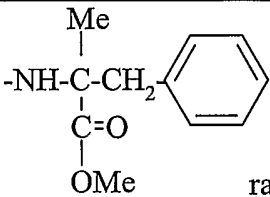
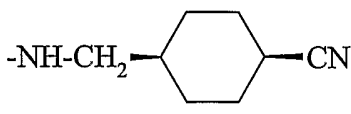
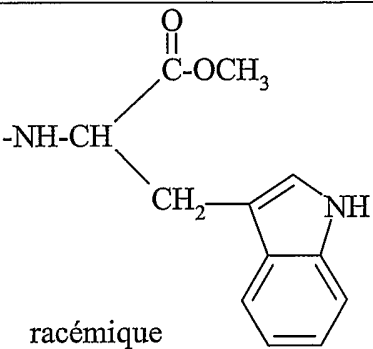
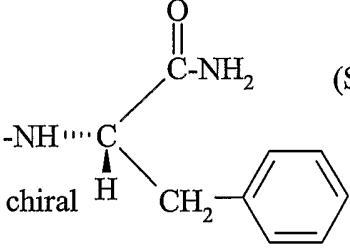
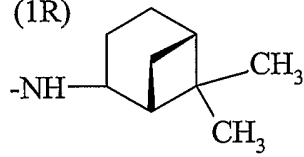
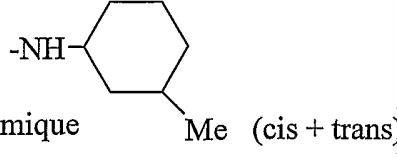
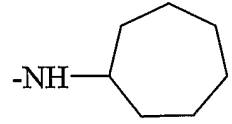
15

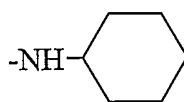
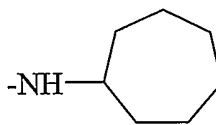
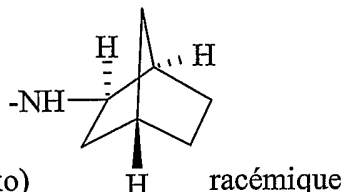
20

25

30

35

72	2-Cl	4-Cl	 <p>racémique</p>	$MH^+ = 520,9$ $tr = 2,51$ MS5
73	2-Cl	4-Cl	-NH-(CH ₂) ₂ -S-tBu	$MH^+ = 460,9$ $tr = 2,45$ MS5
74	2-Cl	4-Cl	 <p>cis</p>	$MH^+ = 466,0$ $tr = 2,35$ MS5
75	2-Cl	4-Cl	 <p>racémique</p>	$MH^+ = 545,9$ $tr = 2,43$ MS5
76	2-Cl	4-Cl	 <p>chiral (S)</p>	$MH^+ = 491,9$ $tr = 2,27$ MS5
77	2,4-diCl	4-Cl	 <p>(1R)</p>	$MH^+ = 500,9$ $tr = 2,61$ MS5
79	2,4-diCl	4-Cl	 <p>racémique Me (cis + trans)</p>	$MH^+ = 474,9$ $tr = 2,47$ MS5
80	2,4-diCl	4-Cl		$MH^+ = 474,9$ $tr = 2,45$ MS5

81	2,4-diCl	4-Cl		MH ⁺ = 460,9 tr = 2,38 MS5
82	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 441,0 tr = 2,49 MS5
83	2-Cl	4-Cl		MH ⁺ = 439,0 tr = 2,46 MS5

10 Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* ($IC_{50} \leq 5 \cdot 10^{-7} M$) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

15 La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

20 Ainsi, selon un autre des ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire qui comprennent un composé de formule (I), ou encore un solvat ou un hydrate du composé de formule (I).

25 Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter ou à prévenir les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

30 Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des troubles psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de

35

dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des déficits mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de l'encéphalopathie hépatique chronique, de l'asthme, de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments

pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement des maladies des os et de l'ostéoporose.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité, pour le traitement des déficits mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique ; et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) selon la présente invention sont utiles dans le traitement et la prévention des troubles de l'appétit, des troubles métaboliques, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique. Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire,

intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

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
Amidon de maïs	:	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

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 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 hydrates ou solvats.

Selon la présente invention, un composé de formule (I) peut être associé à un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ;
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
- un antagoniste calcique ;
- un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;

- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
- un antidiabétique ;
- un autre agent anti-obésité.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association un composé de formule (I) et un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

5

- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ;

- un antagoniste calcique ;

10

- un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;

- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;

- un antidiabétique ;

- un autre agent anti-obésité.

Par antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, on entend un composé tel que candésartan cilexetil, éprosartan, irbésartan, losartan potassium, olméstartan médoxomil, telmisartan, valsartan, chacun de ces composés pouvant être lui-même associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

15

Par inhibiteur de l'enzyme de conversion, on entend un composé tel que alacépril, bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, énalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, zofénopril, chacun de ces composés pouvant lui-même être associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide ou à un antagoniste calcique tel que l'amlodipine, le diltiazem, le félodipine ou le vérapamil.

20

Par antagoniste calcique, on entend un composé tel que amlodipine, aranidipine, bénidipine, bépridil, cilnidipine, diltiazem, éfonidipine hydrochloride éthanol, fasudil, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine hydrochloride, manidipine, mibéfradil hydrochloride, nicardipine, nifédipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, térodiline, vérapamil.

25

Par bêta-bloquant, on entend un composé tel que acébutolol, alprénolol, amosulalol, arotinolol, atéinolol, béfunolol, bétaxolol, bévantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufétolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, cartéolol, carvédilol, cloranolol, épanolol, esmolol, indénolol, labétalol, landiolol, lévobunolol, lévomoprolol, mépindolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, nifénalol, nipradilol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmétérol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamotérol, xibénolol.

30

35

Par antihyperlipémiant ou antihypercholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, béclobrate, bézafibrate, ciprofibrate,

clinfibrate, clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol, cholestyramine, dextrothyroxine, méglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, béta-sitosterin, tiadénol. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant en association un composé de formule (I) et l'atorvastatine ou la pravastatine, ou préférentiellement un composé de formule (I) et la simvastatine.

Par antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonilurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les thiazolidinedione, les métinglinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuzole, glymidine, métahexamide, métformin, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, voglibose.

Par autre agent anti-obésité, on entend un composé tel que amfépramone, benfluorex, benzphétamine, indanorex, mazindole, méfénorex, méthamphétamine, D-norpseudoéphédrine ou un autre antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

Tout particulièrement, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant en association un composé de formule (I) et un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, notamment l'irbesartan, le losartan ou le valsartan.

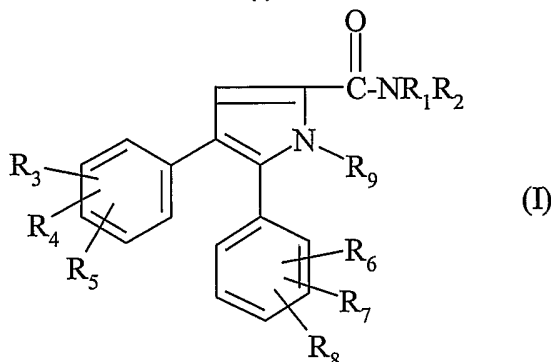
Selon un autre aspect de l'invention, le composé de formule (I) et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention, chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par "utilisation étalée dans le temps", l'administration successive, du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



10 dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente :

. un groupe (C₃-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe trifluorométhyle ;

15 . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano, (C₁-C₄) alcoxy, ou un groupement COR₁₂ ;

. un indanyle ;

. un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle -1 ou -2 ;

20 . un radical hétérocyclique monoxygéné ou monosoufré, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

25 . un radical hétérocyclique monoazoté, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par groupe (C₁-C₄)alkyle, l'atome d'azote étant de plus substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₄)alcoxy-carbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle, les groupes phényle ou benzyle étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, ou (C₁-C₄)alcoxy ;

30 . un benzothiophényle, un indolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par groupe (C₁-C₄)alkyle ;

. un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₀ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄) alkyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, cyano ou un groupement COR₁₂ ;

35 . un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical hétérocyclique, hétéroaromatique ou non, monoxygéné, monosoufré ou monoazoté de 5 à 7

atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

. un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un radical indolyle ou benzothiophényle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle et l'alkylène étant non substitué ou substitué par un groupe hydroxyle, méthyle ou méthoxy ou par un groupement COR₁₂ ;

. un groupe (C₁-C₃)alkylène portant un groupe (C₁-C₄)alkylthio ;

. un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C₁-C₃), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle, hydroxyle, hydroxyméthyle, méthoxy, méthoxyméthyle, un groupement COR₁₂ et non substitué sur le phényle ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy ;

. un groupe benzydryle ou benzydrylméthyle ;

. un groupement NR₁₀R₁₁ ;

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent:

. soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle, benzyle, benzodioxolyle, benzodioxolylméthyle, tetrahydrofuranylcarbonyle ou par un groupement COR₁₂ ou CH₂COR₁₂ ;

. soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un ou deux groupes choisis parmi un groupe phényle, benzyle, pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano ou un groupement COR₁₂, NR₁₃R₁₄, NHCOR₁₅ ou CH₂COR₁₂ ;

. les groupes phényle ou benzyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi par un atome d'halogène, un groupe méthyle, trifluorométhyle, hydrolyle, (C₁-C₄)alcoxy ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;

- R₉ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

- R₁₁ représente un groupe (C₃-C₆)alkyle, phényle ou (C₃-C₁₀) cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;

- ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 4 à 11 atomes, ponté ou non,

comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy-carbonyle ou par un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe

5

(C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₄)alcoxy, un trifluorométhyle, un groupement NR₁₃R₁₄ ;

- R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridinyle ou azépinyle ;

10

- R₁₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle ;
n représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

15

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

2. Composés selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un groupe NR₁₀R₁₁ dans lequel R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 5 à 11 atomes de carbone, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

20

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, pyrrolidin-1-yle ou pipéridin-1-yle et par un groupe cyano (C₁-C₃)alcanoyle ou aminocarbonyle ;

25

- ou R₁ et R₂ ensemble représentent un groupe pipérazin-1-yle substitué en -4- par un benzyle lui-même non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

- et/ou R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe méthoxy ;

- R₉ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

30

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

3. Composés selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un radical pipéridin-1-yle ou un (C₁-C₃)alkylène substitué par un phényle et par un groupe méthoxy ou méthoxycarbonyle ;

35

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représentent un radical pipéridin-1-yle gem-disubstitué en -4 par un groupe phényle, pipéridin-1-yle et par un groupe acétyle, aminocarbonyle ou cyano ;

- ou R₁ et R₂ ensemble représentent un groupe pipérazin-1-yle substitué en -4 par un benzyle lui-même non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

5 - R₆ est un 4-chloro ou un 4-méthoxy et R₃ et R₄ représentent 2,4-dichloro ou 2-chloro, R₅, R₇, R₈ représentant un atome d'hydrogène ;

- R₉ représente un groupe méthyle ;

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

10 4. Composés selon la revendication 1 choisi parmi :

- le 4-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-N-pipéridin-1-yl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide ;

- le 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-N-pipéridin-1-yl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide ;

15 - le 1-(1-((5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carboxyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone ;

- le 1-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]carbonyl}4-phénylpipéridine-4-carbonitrile ;

20 - le 1-(4-chlorobenzyl)-4-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]carbonyl}piperazine ;

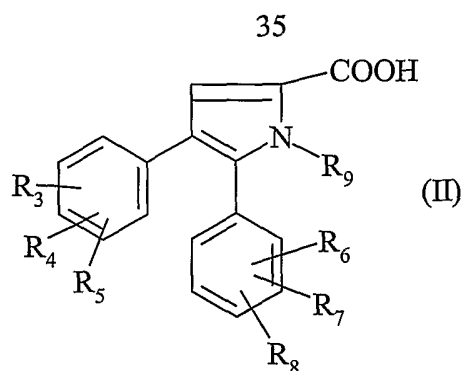
- le N-(1-benzyl-2-méthoxyéthyl)4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide ;

- le 1-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]carbonyl}- α -méthylphénylalaninate de méthyle.

25 - le 1'-{[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]carbonyl}-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide ;

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

30 5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

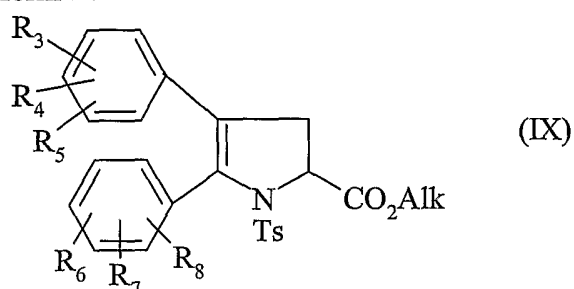


5

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis pour (I) à la revendication 1 avec une amine de formule HNR_1R_2 (III) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I).

6. Composé de formule :

10



15

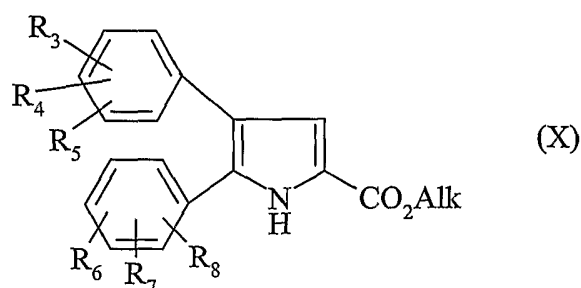
dans laquelle :

- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement $\text{S}(\text{O})_n\text{Alk}$;
- Ts représente un groupe tosyle ;
- Alk représente un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2.

20

7. Composé de formule :

25



30

dans laquelle :

- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement $\text{S}(\text{O})_n\text{Alk}$ à la condition que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ne représentent pas simultanément l'hydrogène, et à la condition que

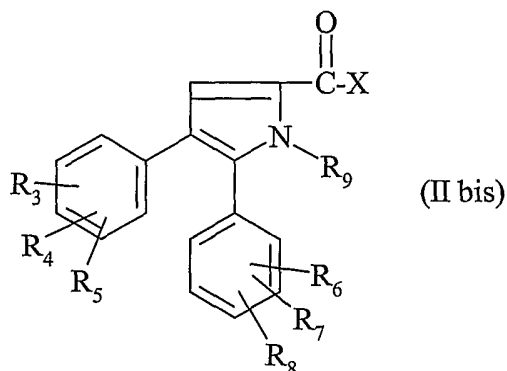
35

lorsque R_6 est un groupe 4-méthoxy, R_3, R_4, R_5, R_7, R_8 ne représentent pas simultanément l'hydrogène;

- Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2.

8. Composé de formule :

5



10

dans laquelle :

15

- X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy ou benzyloxy ;

- $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;

20

- R_9 représente un (C₁-C₄)alkyle ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;

- n représente 0, 1 ou 2.

9. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

25

10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

30

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des troubles de l'appétit, des troubles métaboliques, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la

35

dépendance nicotinique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/06 C07D401/12 A61K31/435 C07D405/12 C07D403/12 C07D409/12		
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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HEMETSBERGER, HELFRIED ET AL: "Synthesis and thermolysis of .alpha.-azido-.alpha.,.gamma.-dienoic esters" XP002321703 retrieved from STN Database accession no. 1978:22311 RNs 65117-71-7,65117-76-2 abstract & JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSES, vol. 10, 1977, page 247, ----- -/--	7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 13 December 2005		Date of mailing of the international search report 23/12/2005
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 Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002015

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANDY, SCOTT T. ET AL: "An unusual dehalogenation in the Suzuki coupling of 4-bromopyrrole-2-carboxylates" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 44, no. 3, 2003, pages 427-430, XP002321702 example 9	7
X	----- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HAUPTMANN, S. ET AL: "Reactions of 2-aminovinylcarbonyl compounds" XP002358736 retrieved from STN Database accession no. 1972:551789 Chem. Abs. RN 37670-58-9 & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) , 314 (2), 353 -64 CODEN: JPCEAO; ISSN: 0021-8383, 1972,	8
Y	----- WO 2004/060870 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 July 2004 (2004-07-22) abstract; claims	1-11
Y	----- WO 2004/058249 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BERGGREN, ANNA, INGRID, KRISTI) 15 July 2004 (2004-07-15) abstract; claims	1-11
Y	----- WO 2004/026301 A (SOLVAY PHARM BV 'NL!; LANGE JOSEPHUS H M 'NL!; KRUSE CORNELIS G 'NL!;) 1 April 2004 (2004-04-01) abstract; claims	1-11
Y	----- WO 03/063781 A (MERCK & CO., INC; HAGMANN, WILLIAM, K; QI, HONGBO; SHAH, SHRENIK, K) 7 August 2003 (2003-08-07) abstract; claims	1-11
Y	----- WO 03/007887 A (MERCK & CO., INC; FINKE, PAUL, E; MILLS, SANDER, G; PLUMMER, CHRISTOPH) 30 January 2003 (2003-01-30) abstract; claims	1-11
Y	----- WO 97/19063 A (SANOFI; BARTH, FRANCIS; CONGY, CHRISTIAN; MARTINEZ, SERGE; RINALDI, MU) 29 May 1997 (1997-05-29) abstract; claims	1-11
A	----- WO 03/042174 A (SCHERING CORPORATION) 22 May 2003 (2003-05-22) abstract; claims	1-11
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002015

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 August 2001 (2001-08-16) abstract; claims -----	1-11
A	EP 0 005 156 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 14 November 1979 (1979-11-14) abstract; claims -----	1-11
A	EP 0 038 536 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 28 October 1981 (1981-10-28) abstract; claims -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/002015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2004060870	A	22-07-2004	AU 2003298227 A1	29-07-2004
			BR 0317926 A	29-11-2005
			CA 2511859 A1	22-07-2004
			US 2004167129 A1	26-08-2004
WO 2004058249	A	15-07-2004	AU 2003290292 A1	22-07-2004
			BR 0317705 A	22-11-2005
			CA 2511601 A1	15-07-2004
			EP 1578417 A1	28-09-2005
WO 2004026301	A	01-04-2004	AU 2003299024 A1	08-04-2004
			BR 0312020 A	22-03-2005
			CA 2491394 A1	01-04-2004
			CN 1671377 A	21-09-2005
			HR 20050053 A2	30-04-2005
			US 2004106614 A1	03-06-2004
WO 03063781	A	07-08-2003	NONE	
WO 03007887	A	30-01-2003	NONE	
WO 9719063	A	29-05-1997	AT 203015 T	15-07-2001
			AU 7698596 A	11-06-1997
			BR 9611618 A	30-03-1999
			CA 2238430 A1	29-05-1997
			DE 69613860 D1	16-08-2001
			DE 69613860 T2	04-04-2002
			DK 876350 T3	05-11-2001
			EP 0876350 A1	11-11-1998
			ES 2161382 T3	01-12-2001
			FR 2741621 A1	30-05-1997
			GR 3036830 T3	31-01-2002
			JP 2000500479 T	18-01-2000
			NO 982330 A	22-05-1998
			PT 876350 T	28-12-2001
			US 6028084 A	22-02-2000
WO 03042174	A	22-05-2003	BR 0214164 A	28-09-2004
			CA 2466440 A1	22-05-2003
			CN 1585749 A	23-02-2005
			EP 1444203 A1	11-08-2004
			HU 0401924 A2	28-01-2005
			JP 2005509032 T	07-04-2005
			NZ 532291 A	25-11-2005
ZA 200403685 A	23-05-2005			
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A	20-08-2001
			CA 2399791 A1	16-08-2001
			EP 1254115 A2	06-11-2002
			JP 2004502642 T	29-01-2004
EP 0005156	A	14-11-1979	AR 225739 A1	30-04-1982
			AR 224276 A1	13-11-1981
			AU 527243 B2	24-02-1983
			AU 4504079 A	20-09-1979
			CA 1126275 A1	22-06-1982
			DE 2963707 D1	04-11-1982
			DK 75779 A	14-09-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/002015

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0005156	A		ES 478556 A1	16-12-1979
			ES 484196 A1	16-05-1980
			FI 790852 A	14-09-1979
			GR 66513 A1	24-03-1981
			IL 56856 A	30-09-1982
			JP 54141766 A	05-11-1979
			MX 5685 E	09-12-1983
			NO 790821 A	14-09-1979
			NZ 189881 A	11-02-1981
			PH 14378 A	17-06-1981
			PT 69336 A	01-04-1979
			YU 58979 A1	30-04-1983
			<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
EP 0038536	A	28-10-1981	AR 228270 A1	15-02-1983
			AU 540024 B2	25-10-1984
			AU 6963281 A	22-10-1981
			CA 1144551 A1	12-04-1983
			DE 3162089 D1	08-03-1984
			DK 159681 A	19-10-1981
			ES 8206465 A1	16-11-1982
			FI 811191 A	19-10-1981
			GR 74514 A1	29-06-1984
			HU 184851 B	29-10-1984
			IL 62660 A	29-06-1984
			NO 811321 A	19-10-1981
			NZ 196860 A	31-05-1984
			PH 16105 A	30-06-1983
			PT 72883 A	01-05-1981
			US 4335136 A	15-06-1982
			YU 100381 A1	31-12-1983

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No PCT/FR2005/002015
--

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE C07D401/06 C07D401/12 A61K31/435 C07D405/12 C07D403/12 C07D409/12				
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 réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN 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	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HEMETSBERGER, HELFRIED ET AL: "Synthesis and thermolysis of .alpha.-azido-.alpha.,.gamma.-dienoic esters" XP002321703 extrait de STN Database accession no. 1978:22311 RNs 65117-71-7,65117-76-2 abrégé & JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSES, vol. 10, 1977, page 247, ----- -/--	7		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> </tr> </table>			<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
<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:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </td> <td style="width: 50%; border: none;"> *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets </td> </tr> </table>			*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
13 décembre 2005		23/12/2005		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé		
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		Frelon, D		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/002015

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HANDY, SCOTT T. ET AL: "An unusual dehalogenation in the Suzuki coupling of 4-bromopyrrole-2-carboxylates" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 44, no. 3, 2003, pages 427-430, XP002321702 exemple 9	7
X	----- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HAUPTMANN, S. ET AL: "Reactions of 2-aminovinylcarbonyl compounds" XP002358736 extrait de STN Database accession no. 1972:551789 Chem. Abs. RN 37670-58-9 & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) , 314 (2), 353 -64 CODEN: JPCEAO; ISSN: 0021-8383, 1972,	8
Y	----- WO 2004/060870 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 juillet 2004 (2004-07-22) abrégé; revendications	1-11
Y	----- WO 2004/058249 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BERGGREN, ANNA, INGRID, KRISTI) 15 juillet 2004 (2004-07-15) abrégé; revendications	1-11
Y	----- WO 2004/026301 A (SOLVAY PHARM BV 'NL!; LANGE JOSEPHUS H M 'NL!; KRUSE CORNELIS G 'NL!;) 1 avril 2004 (2004-04-01) abrégé; revendications	1-11
Y	----- WO 03/063781 A (MERCK & CO., INC; HAGMANN, WILLIAM, K; QI, HONGBO; SHAH, SHRENIK, K) 7 août 2003 (2003-08-07) abrégé; revendications	1-11
Y	----- WO 03/007887 A (MERCK & CO., INC; FINKE, PAUL, E; MILLS, SANDER, G; PLUMMER, CHRISTOPH) 30 janvier 2003 (2003-01-30) abrégé; revendications	1-11
Y	----- WO 97/19063 A (SANOFI; BARTH, FRANCIS; CONGY, CHRISTIAN; MARTINEZ, SERGE; RINALDI, MU) 29 mai 1997 (1997-05-29) abrégé; revendications	1-11
A	----- WO 03/042174 A (SCHERING CORPORATION) 22 mai 2003 (2003-05-22) abrégé; revendications	1-11
	----- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/002015

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 août 2001 (2001-08-16) abrégé; revendications -----	1-11
A	EP 0 005 156 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 14 novembre 1979 (1979-11-14) abrégé; revendications -----	1-11
A	EP 0 038 536 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 28 octobre 1981 (1981-10-28) abrégé; revendications -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/002015

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004060870	A	22-07-2004	AU 2003298227 A1	29-07-2004
			BR 0317926 A	29-11-2005
			CA 2511859 A1	22-07-2004
			US 2004167129 A1	26-08-2004
WO 2004058249	A	15-07-2004	AU 2003290292 A1	22-07-2004
			BR 0317705 A	22-11-2005
			CA 2511601 A1	15-07-2004
			EP 1578417 A1	28-09-2005
WO 2004026301	A	01-04-2004	AU 2003299024 A1	08-04-2004
			BR 0312020 A	22-03-2005
			CA 2491394 A1	01-04-2004
			CN 1671377 A	21-09-2005
			HR 20050053 A2	30-04-2005
			US 2004106614 A1	03-06-2004
WO 03063781	A	07-08-2003	AUCUN	
WO 03007887	A	30-01-2003	AUCUN	
WO 9719063	A	29-05-1997	AT 203015 T	15-07-2001
			AU 7698596 A	11-06-1997
			BR 9611618 A	30-03-1999
			CA 2238430 A1	29-05-1997
			DE 69613860 D1	16-08-2001
			DE 69613860 T2	04-04-2002
			DK 876350 T3	05-11-2001
			EP 0876350 A1	11-11-1998
			ES 2161382 T3	01-12-2001
			FR 2741621 A1	30-05-1997
			GR 3036830 T3	31-01-2002
			JP 2000500479 T	18-01-2000
			NO 982330 A	22-05-1998
			PT 876350 T	28-12-2001
US 6028084 A	22-02-2000			
WO 03042174	A	22-05-2003	BR 0214164 A	28-09-2004
			CA 2466440 A1	22-05-2003
			CN 1585749 A	23-02-2005
			EP 1444203 A1	11-08-2004
			HU 0401924 A2	28-01-2005
			JP 2005509032 T	07-04-2005
			NZ 532291 A	25-11-2005
ZA 200403685 A	23-05-2005			
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A	20-08-2001
			CA 2399791 A1	16-08-2001
			EP 1254115 A2	06-11-2002
			JP 2004502642 T	29-01-2004
EP 0005156	A	14-11-1979	AR 225739 A1	30-04-1982
			AR 224276 A1	13-11-1981
			AU 527243 B2	24-02-1983
			AU 4504079 A	20-09-1979
			CA 1126275 A1	22-06-1982
			DE 2963707 D1	04-11-1982
			DK 75779 A	14-09-1979

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR2005/002015

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
EP 0005156	A	ES 478556 A1	16-12-1979	
		ES 484196 A1	16-05-1980	
		FI 790852 A	14-09-1979	
		GR 66513 A1	24-03-1981	
		IL 56856 A	30-09-1982	
		JP 54141766 A	05-11-1979	
		MX 5685 E	09-12-1983	
		NO 790821 A	14-09-1979	
		NZ 189881 A	11-02-1981	
		PH 14378 A	17-06-1981	
		PT 69336 A	01-04-1979	
		YU 58979 A1	30-04-1983	
		EP 0038536	A	28-10-1981
AU 540024 B2	25-10-1984			
AU 6963281 A	22-10-1981			
CA 1144551 A1	12-04-1983			
DE 3162089 D1	08-03-1984			
DK 159681 A	19-10-1981			
ES 8206465 A1	16-11-1982			
FI 811191 A	19-10-1981			
GR 74514 A1	29-06-1984			
HU 184851 B	29-10-1984			
IL 62660 A	29-06-1984			
NO 811321 A	19-10-1981			
NZ 196860 A	31-05-1984			
PH 16105 A	30-06-1983			
PT 72883 A	01-05-1981			
US 4335136 A	15-06-1982			
YU 100381 A1	31-12-1983			