

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11.07.08.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 15.01.10 Bulletin 10/02.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme
— FR.

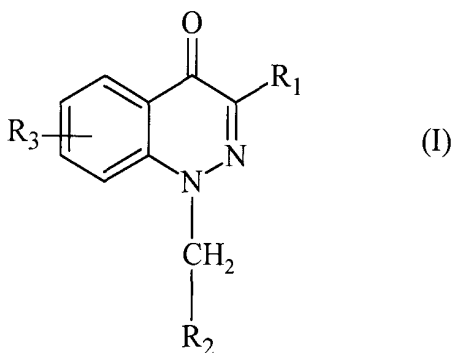
72 Inventeur(s) : VERNHET CLAUDE, BARBAGALLO
ELODIE, RINALDI CARMONA MURIELLE et ROUX
PASCALE.

73 Titulaire(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme.

74 Mandataire(s) : SANOFI AVENTIS.

54 DERIVES DE 1-BENZYL-CINNOLIN-4-(1H)-ONE SUBSTITUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION
EN THERAPEUTIQUE.

57 La présente invention a pour objet des composés ré-
pondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente :
 - . un phényle non substitué ou substitué ;
 - . un naphyle non substitué ou substitué ;
 - . un pyridyle non substitué ou substitué ;
 - . un 1-benzothiényle non substitué ou substitué ;

- . un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué ;
 - R₂ représente :
 - . un groupe aromatique ou hétéro-aromatique, ledit
groupe étant non substitué ou substitué ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome
d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou subs-
titué une ou plusieurs fois par un atome de fluor.
- Procédé de préparation et application en thérapeutique.



DERIVES DE 1-BENZYL-CINNOLIN-4-(1H)-ONE SUBSTITUES, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 1-benzyl-cinnolin-4-(1H)-one substitués, ayant une affinité pour les récepteurs CB2 des cannabinoïdes, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

Le Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* [Paton, Annual Review in Pharmacology (1975) 15 : 191-220]

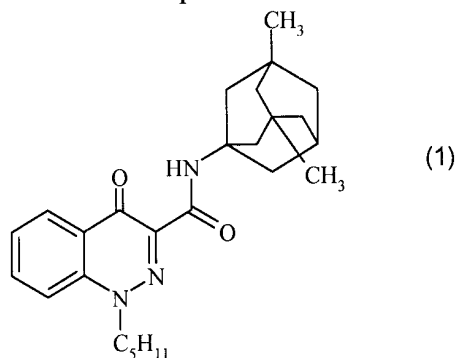
De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des cannabinoïdes, mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire [Klein et al., Immunology Today (1998) 19 : 373-381], le contrôle de la douleur [Pertwee, Progress in Neurobiology (2001) 63 : 569-611], de la prise alimentaire [Cota et al. International Journal of Obesity (2003) 27 : 289-301] et de nombreuses autres fonctions biologiques [Nahas et al. Marijuana and medicine (1999) Humana Press : Totowa, New Jersey, USA].

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité, couplés aux protéines G, présents au niveau central et périphérique [Howlett et al., Pharmacological Reviews (2002) 54 : 161-2002].

Les effets centraux des cannabinoïdes relèvent d'un premier type de récepteur des cannabinoïdes (CB₁) présent principalement dans le cerveau mais aussi à la périphérie [Matsuda et al., Nature (1990) 346 : 561-564]. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365 : 61-65] ont cloné un second type de récepteur aux cannabinoïdes appelé CB₂ qui est présent à la périphérie et en particulier dans les cellules du système immunitaire.

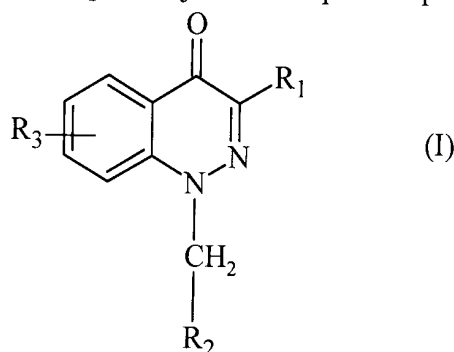
Certains dérivés indoliques ont été cités dans l'art antérieur comme présentant une affinité pour les récepteurs CB₂ : on peut citer les demandes de brevets US 5 532 237, EP 833 818, US 4 581 354, WO 2002/42269, WO2003/097597.

Des dérivés cinnoline ont été décrits par E. Stern et al. dans J. Med. Chem, 2007, 50, 5471-5484, en particulier le composé de formule:



On a maintenant trouvé de nouveaux composés, dérivés de 1-benzyl-cinnolin-4-(1*H*)-one substitués, qui présentent une forte affinité et une grande sélectivité pour les récepteurs CB₂ des cannabinoïdes.

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



dans laquelle :

- R₁ représente :

- . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano, un groupe -NHSO₂Alk ;
- . un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- . un pyridyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- . un 1-benzothiényl non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- . un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- R₂ représente :

- . un groupe aromatique ou hétéro-aromatique, ledit groupe étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor.

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

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

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

Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un radical carboné linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle.

Par (C₁-C₄)alcoxy, on entend un atome d'oxygène lié à un radical carboné linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par groupe aromatique ou hétéro-aromatique on entend par exemple un phényle, naphthyle, pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, bcnzotriazolyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyrannyle, thiazolyle, thiényne, furyle, pyrannyle, chroményne, isobenzofurannyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromannyle, chromannyle.

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

- R₁ représente :

- . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- . un naphthyle ;
- . un pyridyle substitué par un groupe Alk ou un groupe OAlk ;
- . un 1-benzothiényne ;
- . un 1,3-benzodioxolyle substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;

- R₂ représente :

. un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un cyano ;

. un thiényl ou un pyridyl substitué par un atome d'halogène ou un groupe Alk ;

5 - R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe OAlk ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs par un atome de fluor ;

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

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

10 - R₁ représente :

. un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-fluorophényle, un 2-méthylphényle, un 4-méthylphényle, un 3-isopropylphényle, un 2-trifluorométhylphényle, un 3-trifluorométhylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 2-trifluorométhoxyphényle, un 3-trifluorométhoxyphényle, un 4-trifluorométhoxyphényle, un 2,3-dichlorophényle, un 3,5-dichlorophényle, un 2,3-difluorophényle, un 2,5-difluorophényle, un 3-chloro-2-fluorophényle, un 2-chloro-3-trifluorométhylphényle, un 3-chloro-5-trifluorométhylphényle, un 4-chloro-2-trifluorométhylphényle, un 3-bromo-2-fluorophényle, un 2-fluoro-3-méthylphényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-5-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-méthoxyphényle, un 4-fluoro-2-méthoxyphényle, un 2-fluoro-5-trifluorométhoxyphényle, un 3-isopropyl-6-méthoxyphényle, un 3-*tert*-butyl-6-méthoxyphényle ;

25 . un naphthyle ;

. un 2-méthoxypyrid-5-yle, un 2-trifluorométhylpyrid-3-yle ;

. un benzothiène-2-yle, un benzothiène-7-yle ;

. un 2,2-difluorobenzodioxol-4-yle ;

- R₂ représente :

30 . un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 2,4-dichlorophényle, un 2,4-difluorophényle, un 2-chloro-4-fluorophényle, un 4-chloro-2-fluorophényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-4-trifluorométhylphényle, un 2-fluoro-4-cyanophényle ;

. un 2-chlorothiène-5-yle, un 3-trifluorométhylpyrid-6-yle ;

35 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou un méthoxy ;

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

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;
- 5 - 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 10 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;
- 15 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-8-méthoxy-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 4-{[3-(2,3-Dichlorophényl)-4-oxocinnolin-1(4*H*)-yl]méthyl}-3-fluorobenzonitrile ;
- 3-Fluoro-4-({3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-4-oxocinnolin-1(4*H*)-yl}méthyl)benzonitrile ;
- 20 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 25 - 3-(3-bromo-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-3-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 30 - 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(3-Chloro-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-Fluoro-4-({4-oxo-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-1(4*H*)-yl}méthyl)benzonitrile ;
- 35 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 5 - 3-(1-Benzothièn-7-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-Benzyl-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-isopropyl-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(1-naphthyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 10 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-5-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(2,3-dichlorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 15 - 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-Fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 20 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-4-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-fluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-[2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 25 - 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-(2-fluoro-4-méthylbenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,5-difluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 30 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-naphthyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,3-difluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 35 - 3-[3-Chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(3,5-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 5 - 3-(5-*tert*-butyl-2-méthoxyphényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-[4-Chloro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 10 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-phénylcinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-dichlorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(1-benzothien-2-yl)-1-(4-chlorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 15 - 1-(2-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[(5-chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[4-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-difluorobenzyl)-3-(6-méthoxypyridin-3-yl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(2,3-dichlorophényl)-1-{[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 20 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;

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

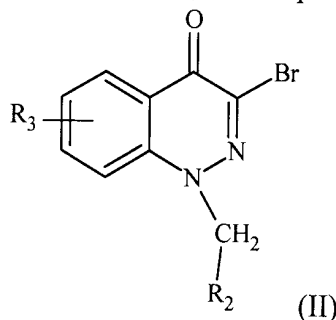
25 Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur GP un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 4th Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 2007.

30 On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes
35 partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advanced

Organic Chemistry", M.B. Smith and J. March, 6th Edition, Wiley Interscience, 2007, p. 496-501.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

On fait réagir en présence d'une base, un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I).

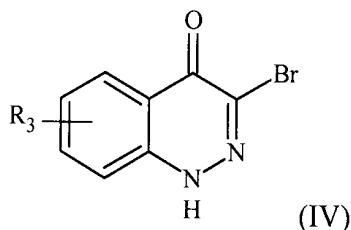
La réaction s'effectue en présence d'un catalyseur au palladium tel que le tetrakis(triphénylphosphine)palladium, en présence d'une base telle que le carbonate de sodium, dans un solvant tel que le toluène, le méthanol ou un mélange de ces deux solvants, à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques.

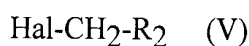
Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Les composés de formule (II) se préparent par réaction d'un composé de formule :



dans laquelle R_3 est tel que défini pour un composé de formule (I) avec un composé de formule:

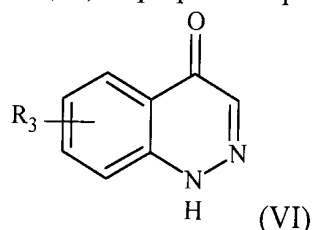


dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

La réaction s'effectue en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0° et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (III) sont commerciaux, connus ou préparés selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

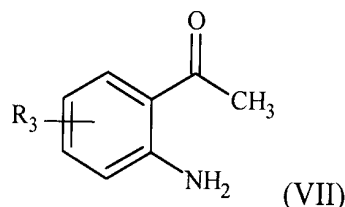
Les composés de formule (IV) se préparent à partir d'un composé de formule :



dans laquelle R_3 est tel que défini pour un composé de formule (I), par réaction avec du brome, en présence d'une base telle que l'éthylate de potassium, dans un solvant tel que l'acide acétique et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (V) sont commerciaux, connus ou préparés selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

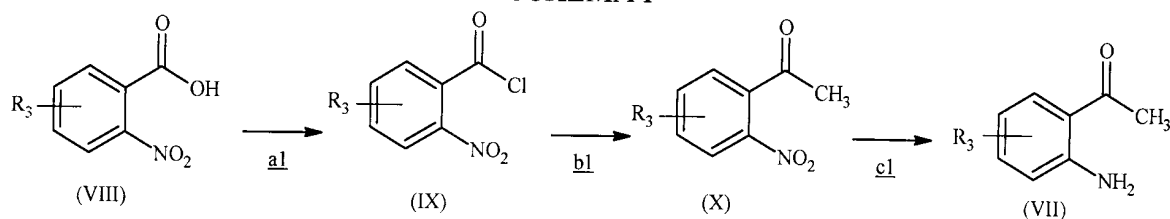
Les composés de formule (VI) se préparent par cyclisation d'un composé de formule :



dans laquelle R_3 est tel que défini pour un composé de formule (I), en présence de nitrite de sodium, dans un solvant tel que l'acide chlorhydrique et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Les composés de formule (VII) dans laquelle R_3 est tel que défini pour un composé de formule (I) se préparent selon le SCHEMA I ci-après.

SCHEMA I



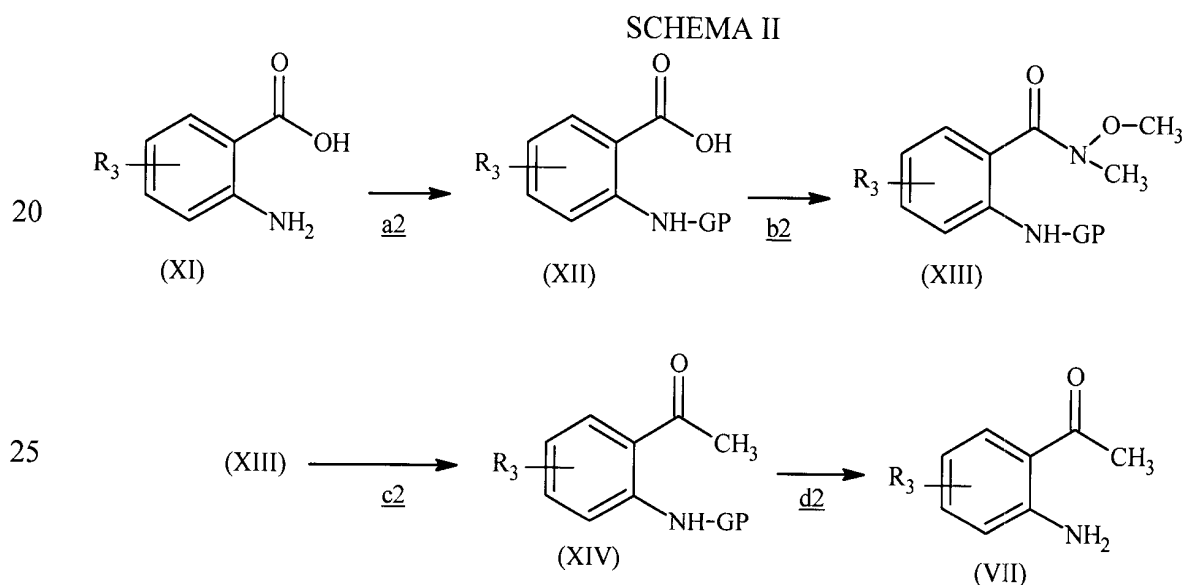
A l'étape a1 du SCHEMA I, la réaction d'un composé de formule (VIII) avec du chlorure de sulfonyle s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

A l'étape b1, le composé de formule (IX) ainsi obtenu est mis en réaction avec du malonate de diéthyle, en présence de magnésium, dans un solvant tel qu'un éther (éther diéthylique par exemple) à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Le composé (X) ainsi obtenu est réduit à l'étape c1 en présence de zinc, d'acide acétique dans un solvant tel que le tétrahydrofurane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Le composé de formule (VIII) est commercial, connu ou préparé selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

Selon une variante de ce procédé, on peut également préparer un composé de formule (VII) dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I) selon le SCHEMA II.



A l'étape a2 du SCHEMA II, on protège l'amine du composé formule (XI) selon les méthodes connues de l'homme du métier.

A l'étape b2, le composé de formule (XII) ainsi obtenu est mis en réaction avec la N-méthoxyméthanamine, en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthyl

amine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N-N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

5 Le composé (XIII) ainsi obtenu est mis à réagir à l'étape c2 avec un composé organométallique tel que le bromure de méthylmagnésium dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -100°C et la température ambiante.

Le composé (XIV) ainsi obtenu est déprotégé à l'étape d2.

10 Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU I ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

15 éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

20 MeOH : méthanol

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

HBr : acide bromhydrique

AcONa : acétate de sodium

25 DIPEA : diisopropyléthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

F : point de fusion

TA : température ambiante

CLHP : chromatographie liquide haute performance

30 Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, qd : quadruplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

35 Les mélanges de solvants sont quantifiés en rapport volumétriques.

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 (t_r) en minutes.

Les conditions utilisées sont les suivantes :

5

Conditions A

Colonne : Symmetry C₁₈ (2,1 x 50 mm) 3,5 μm ;

Eluant : A : H₂O + 0,005 % TFA pH $\approx$ 3 ;

B : acétonitrile / 0,005 % TFA ;

Gradient :

10

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

15

Débit : 0,4 ml/minute ;

Détection UV : λ = 210-220 nm ;

Conditions B

On utilise une colonne XTerra MS C₁₈ (2,1 x 50 mm) 3,5 μm ;

20

Eluant : A : 10mM AcONH₄ pH $\approx$ 7 ;

B : acétonitrile ;

Gradient :

25

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

30

Débit : 0,4 ml/minute ;

Détection UV : λ = 220 nm ;

Conditions C

On utilise une colonne Acquity BEH C₁₈ (2,1 x 50 mm) 1,7 μm ;

Eluant : A : H₂O + 0,05 % TFA pH $\approx$ 3 ; acétonitrile (97/3)

35

B : acétonitrile / 0,035 % TFA ;

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
2,3	5	95
2,9	5	95
3	100	0
3,5	100	0

Débit : 1 ml/minute ;

Détection UV : $\lambda = 220$ nm ;

Conditions D

On utilise une colonne Kromasil C₁₈ (2 x 50 mm) 3,5 μ m ;

Eluant : A : H₂O + 0,05 % TFA ;

B : acétonitrile / 0,035 % TFA ;

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	95	5
6	0	100
8	0	100
8,1	95	0

Débit : 0,7 ml/minute ;

Détection UV : $\lambda = 220$ nm ;

L'enregistrement des spectres de masse est effectué en mode electrospray (ESI) positif, afin d'observer les ions issus de la protonation des composés analysés (MH⁺) ou de la formation d'adduits avec d'autres cations tels que N⁺, K⁺, etc... .

PREPARATIONS

1. Préparations des composés de formule (VII).

Préparation 1.1

1-(2-Amino-3-méthoxyphényl)éthanone.

(VII) : R₃ = 3-OMe.

A- Chlorure de 3-méthoxy-2-nitrobenzoyle.

On chauffe à 75°C pendant 3 heures un mélange de 10 g d'acide 3-méthoxy-2-nitrobenzoïque dans 60 ml de chlorure de thionyle. On concentre le mélange réactionnel sous vide et obtient 10,9 g du composé attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

B- 1-(3-méthoxy-2-nitrophényl)éthanone.

A un mélange de 3,2 g de magnésium dans 10 ml d'éther on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 2 ml de malonate de diéthyle dans 1 ml d'EtOH puis chauffe à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 18 ml de malonate de diéthyle dans 10 ml d'EtOH puis , goutte à goutte, une solution de 10,9 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml d'éther et chauffe à reflux pendant 18 heures. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'éther et filtre l'insoluble. On reprend l'insoluble par une solution saturée de NH_4Cl , extrait avec 100 ml de chloroforme, acidifie la phase aqueuse par ajout de 20 ml d'une solution d'HCl à 10 %, reextrait la phase aqueuse avec 100 ml de chloroforme, sèche les phases organiques jointes sur MgSO_4 et évapore les solvants sous vide. On reprend le résidu dans un mélange de 10 ml d'acide acétique, 1,5 ml d' H_2SO_4 et 7 ml d'eau puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre l'acide acétique sous vide, reprend le mélange réactionnel par 100 ml d'eau, alcalinise la phase aqueuse par ajout de NH_4OH , extrait avec 100 ml de chloroforme, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20; v/v) à (20/80; v/v). On obtient 3,3 g du composé attendu.

C- 1-(2-Amino-3-méthoxyphényl)éthanone.

On refroidit à 0°C une solution de 3,3 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de THF, ajoute 13,27 g de zinc et 15 ml d'acide acétique puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et laisse 4 heures sous agitation à TA. On filtre le mélange réactionnel sur Célite® et concentre le filtrat sous vide. On extrait le résidu au THF, lave la phase organique par 100 ml d'une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (60/40;v/v). On obtient 2 g du composé attendu.

Préparation 1.2

30 1-(2-Amino-4-chlorophényl)éthanone.

(VII) : $\text{R}_3 = 4\text{-Cl}$.A- Acide 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-chlorobenzoïque.

A un mélange de 10 g d'acide 2-amino-4-chlorobenzoïque dans 45 ml de dioxane et 15 ml d'eau on ajoute 19,5 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, une solution de 14 g de di-*tert*-butyl dicarbonate dans 30 ml de dioxane et laisse 48 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu dans

un mélange eau/AcOEt, décante, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange AcOEt / cyclohexane. On obtient 5,35 g du composé attendu.

5 B- [5-chloro-2-[méthoxy(méthyl)carbamoyl]phényl]carbamate de *tert*-butyle.

A une solution de 5,35 g du composé de l'étape précédente dans 200 ml de DCM on ajoute 8,78 ml de triéthylamine puis 2,11 g de N-méthoxyméthanamine et 11,27 g de PyBOP et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur
10 MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (60/40;v/v). On obtient 5,7 g du composé attendu.

C- (2-Acétyl-5-chlorophényl)carbamate de *tert* butyle.

On refroidit à - 40°C une solution de 5,7 g du composé de l'étape précédente dans
15 445 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, 38,8 ml de bromure de méthylmagnésium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution d'HCl à 10%, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (80/20;v/v) puis à
20 l'AcOEt. On obtient 2,05 g du composé attendu.

D- 1-(2-Amino-4-chlorophényl)éthanone.

A une solution de 0,9 g du composé de l'étape précédente dans 17 ml de DCM on ajoute, goutte à goutte, 2,55 ml d'acide trifluoroacétique et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution de NaOH à 10%, par
25 une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant. On obtient 0,5 g du composé attendu.

2. Préparations des composés de formule (VI).

Préparation 2.1

8-Méthoxycinnolin-4(1*H*)-one.

30 (VI) : R₃ = 8-OMe.

On refroidit à 0°C un mélange de 2,0 g du composé de la Préparation 1.1 dans 8 ml d'HCl concentré, ajoute, goutte à goutte et en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 10°C, une solution de 1,25 g de NaNO₂ dans 2,7 ml d'eau, laisse 2 heures sous agitation à 0°C et une nuit à TA. On concentre le
35 mélange réactionnel sous vide, ajoute 50 ml d'une solution d'acétate de sodium, essore le précipité formé et le lave avec 20 ml d'eau. On obtient 1,95 g du composé attendu.

Préparation 2.2

7-chlorocinnolin-4(1*H*)-one(VI) : R₃ = 7-Cl.

On refroidit à 0°C un mélange de 2,2 g du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml d'HCl concentré, ajoute goutte à goutte et en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 10°C, une solution de 1,34 g de NaNO₂ dans 3 ml d'eau, laisse 2 heures sous agitation à 0°C et une nuit à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, ajoute une solution d'acétate de sodium, essore le précipité formé et le lave. On obtient 1,1 g du composé attendu.

3. Préparations des composés de formule (IV).

Préparation 3.1

3-Bromo-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one.(IV) : R₃ = 8-OMe; Hal = Br.

A un mélange de 1,95 g du composé de la Préparation 2.1 dans 20 ml d'acide acétique on ajoute 1,4 g d'éthylate de potassium et chauffe à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,68 ml de brome dans 2 ml d'acide acétique et chauffe à reflux pendant 1 heures 30 minutes. On concentre l'acide acétique sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 2,8 g du composé attendu.

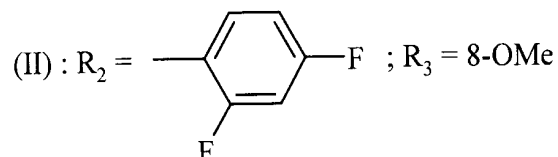
Préparation 3.2

3-Bromo-7-chlorocinnolin-4(1*H*)-one.(IV) : R₃ = 7-Cl ; Hal = Br.

A un mélange de 0,9 g du composé de la Préparation 2.2 dans 8 ml d'acide acétique on ajoute 0,63 g d'éthylate de potassium et chauffe à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte une solution de 0,38 ml de brome dans 2 ml d'acide acétique et chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre l'acide acétique sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 1,17 g du composé attendu.

4. Préparations des composés de formule (II).

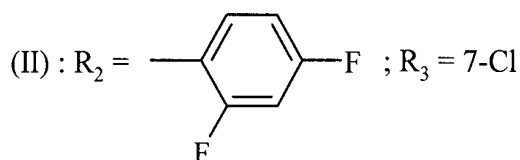
Préparation 4.1

3-Bromo-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one.

On refroidit à 0°C une suspension de 0,35 g de NaH à 60% dans l'huile dans 15 ml de DMF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,5 g du composé de la Préparation 3.1 dans 15 ml de DMF puis une solution de 1,13 ml de 1-(bromométhyl)-2,4-difluorobenzène dans 10 ml de DMF et chauffe à 75°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'eau, extrait deux fois par 80 ml de DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (50/50;v/v). On obtient 1,0 g du composé attendu.

Préparation 4.2

3-Bromo-7-chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one.



On refroidit à 0°C une suspension de 0,25 g de NaH à 60% dans l'huile dans 10 ml de DMF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,1 g du composé de la Préparation 3.2 dans 15 ml de DMF puis une solution de 0,82 ml de 1-(bromométhyl)-2,4-difluorobenzène dans 5 ml de DMF et chauffe à 75°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (50/50;v/v). On obtient 1,2 g du composé attendu.

EXEMPLE 1 : Composé N° 2

3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 4.1 dans un mélange de 8 ml de toluène et de 2 ml de MeOH on ajoute 0,14 g d'acide [2-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]boronique puis 0,87 ml d'une solution 2M de Na₂CO₃. On fait barboter de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 20 minutes, ajoute 0,12 g de tétrakis (triphenylphosphine)palladium et chauffe à 80°C pendant 18 heures. On filtre le mélange réactionnel sur Célite® et lave à l'AcOEt. On lave le filtrat par 50 ml de NaOH à 50%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le

gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10;v/v) à (70/30;v/v). On obtient 0,2 g du composé attendu, F = 141-142 °C.

RMN ¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) : δ (ppm) : 3.84 : s : 3 H ; 5.99 : s : 2 H ; 6.96 - 7.22 : m : 2 H ; 7.23 - 7.37 : m : 1 H ; 7.41 - 7.57 : m : 2 H ; 7.63 - 7.75 : m : 1 H ; 7.78 - 7.90 : m : 2 H ; 7.95 - 8.04 : m : 1 H.

EXEMPLE 2 : Composé N° 76

7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 4.2 dans un mélange de 8 ml de toluène et de 2 ml de MeOH on ajoute 0,13 g d'acide [2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]boronique puis 0,86 ml d'une solution 2M de Na₂CO₃. On fait barboter de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 20 minutes, ajoute 0,12 g de tétrakis (triphénylphosphine)palladium et chauffe à 80°C pendant une nuit. On filtre le mélange réactionnel sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (60/40;v/v). On obtient 0,16 g du composé attendu, F = 118-120 °C.

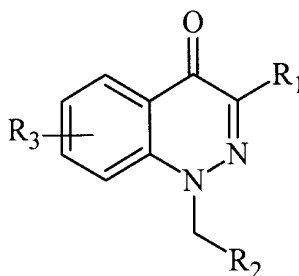
RMN ¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) : δ (ppm) : 5.83 : s : 2 H ; 7.01 - 7.16 : m : 1 H ; 7.27 - 7.65 : m : 4 H ; 7.82 - 7.96 : m : 2 H ; 8.08 : d : 1 H ; 8.24 : d : 1 H.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention, obtenus en suivant les modes opératoires décrits dans les Exemples ci-dessus.

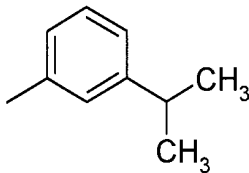
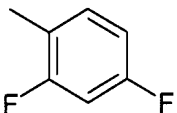
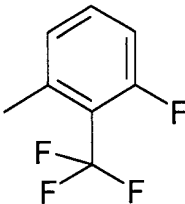
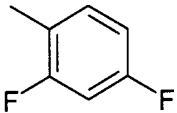
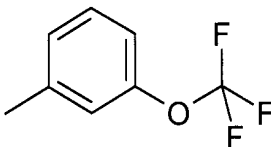
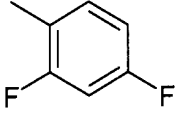
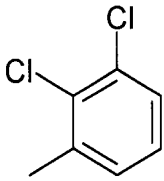
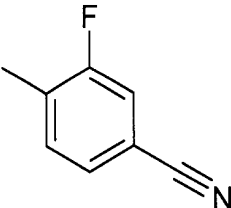
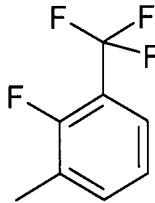
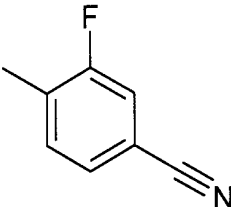
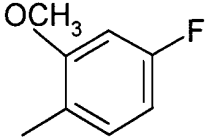
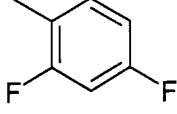
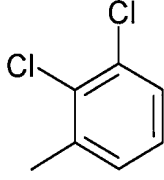
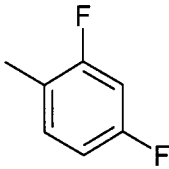
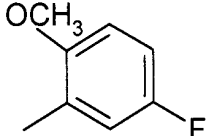
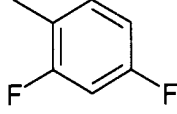
Dans ce tableau :

- Me représente un groupe méthyle.

TABLEAU I

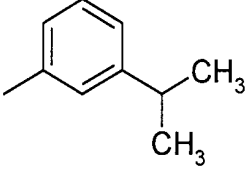
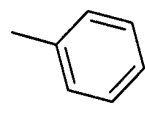
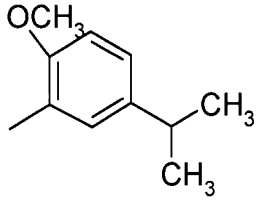
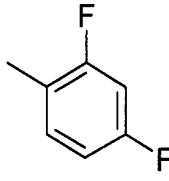
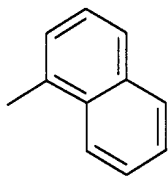
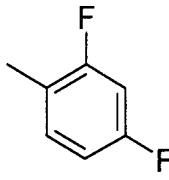
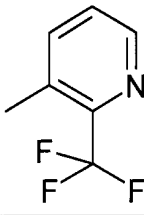
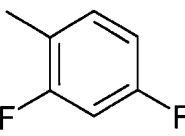
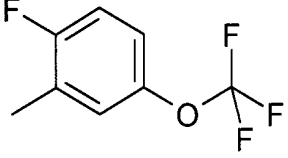
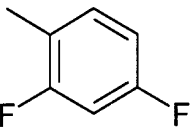
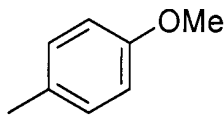
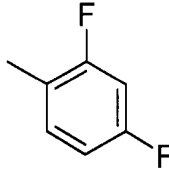
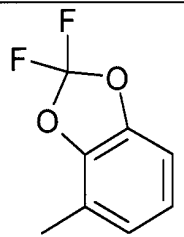
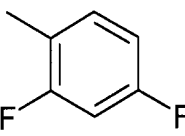


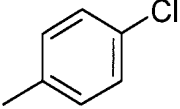
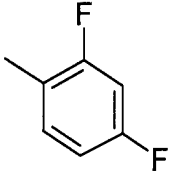
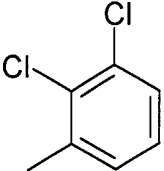
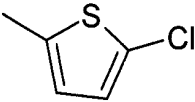
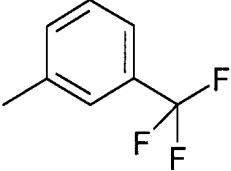
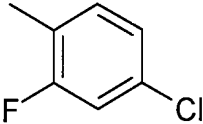
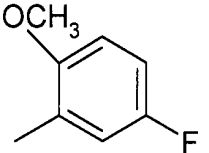
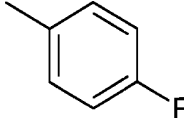
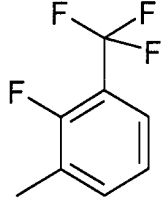
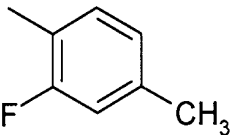
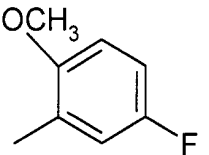
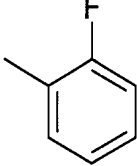
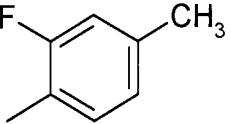
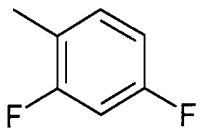
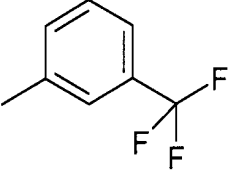
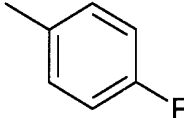
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	1			8- OMe	116-118°C 465 ; 10,59 A
10	2			8- OMe	141-142°C 481 ; 11,1 A
15	3			H	168-170°C 451 ; 10,62 A
20	4			8- OMe	103-105°C 447 ; 10,94 A RMN
25	5			H	150-151°C 435 ; 10,60 A
30	6			H	435 ; 10,21 A
35	7			H	172-174°C 451 ; 11,07 A

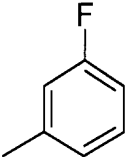
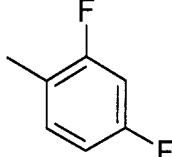
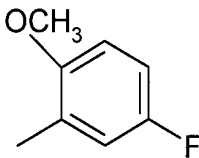
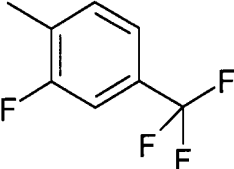
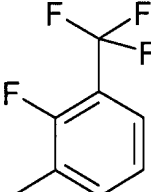
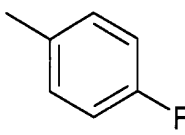
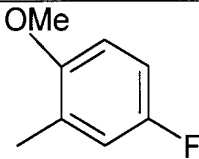
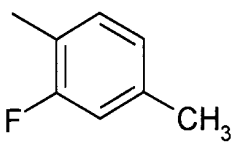
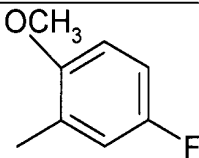
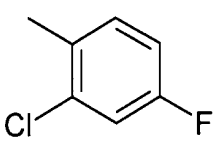
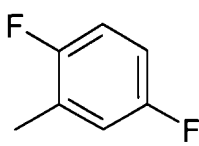
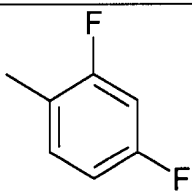
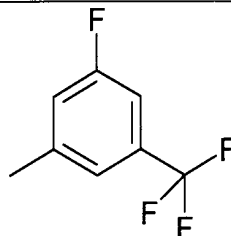
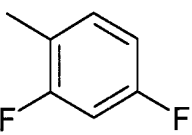
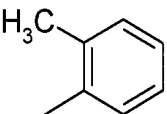
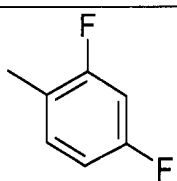
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	8			H	390 ; 5,4 D
10	9			8- OMe	135-136°C 465 ; 10,63 A
15	10			8- OMe	153-155°C 463 ; 11,66 A
20	11			H	272°C 424 ; 9,90 A
25	12			H	220°C 442 ; 10,05 A
	13			H	148-150°C 397 ; 9,66 A
30	14			H	208-210°C 417 ; 10,47 A
35	15			H	137-138°C 397 ; 9,66 A

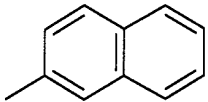
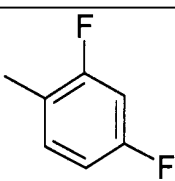
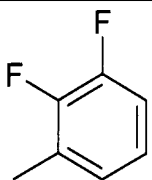
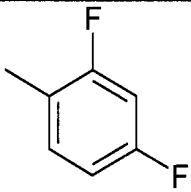
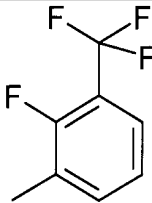
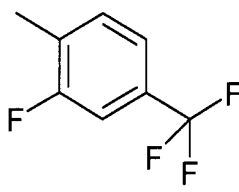
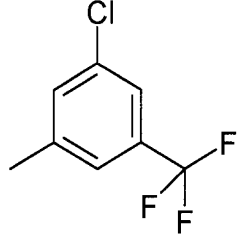
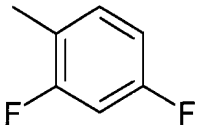
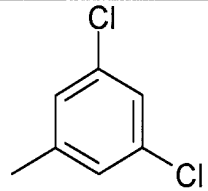
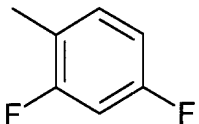
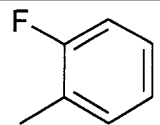
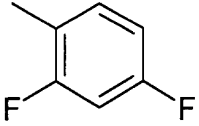
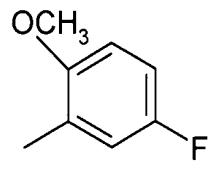
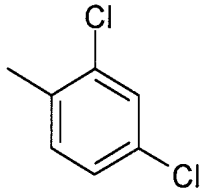
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	16			H	379 ; 434 D
10	17			H	190-192°C 445 ; 37,1 A
15	18			H	154-155°C 381 ; 10,09 A
20	19			H	134-135°C 417 ; 10,07 A
25	20			H	96-98°C 433 ; 10,35 A
30	21			H	100-102°C 433 ; 11,20 A
35	22			H	124-125°C 451 ; 11,1 A

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	23			H	155-156°C 413 ; 10,13 A
10	24			H	183-184°C 401 ; 9,92 B
15	25			H	166-167°C 424 ; 9,5 A
20	26			H	363 ; 4,95 D
25	27			H	122-124°C 417 ; 11,05 A
30	28			H	140°C 439 ; 10,92 A
35	29			H	110-111°C 418 ; 1,69 C
	30			H	160-162°C 405 ; 10,86 A

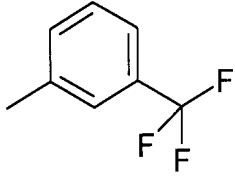
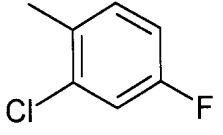
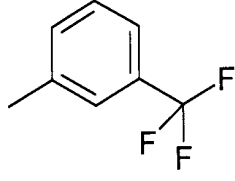
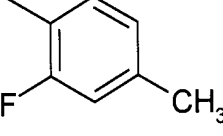
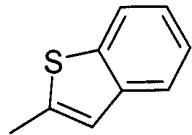
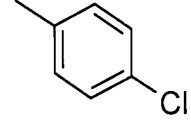
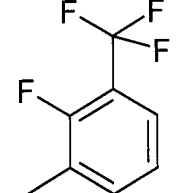
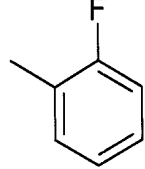
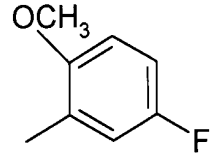
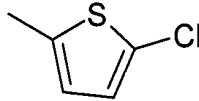
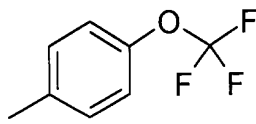
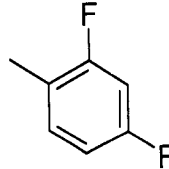
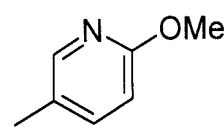
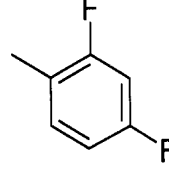
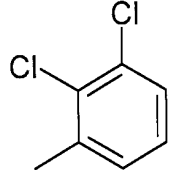
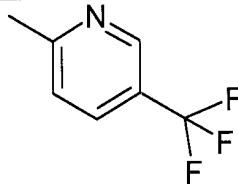
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	31			H	355 ; 4,94 D
10	32			H	421 ; 4,77 D
15	33			H	399 ; 4,83 D
20	34			H	418 ; 1,69 C
25	35			H	124-126°C 451 ; 10,7 A
30	36			H	379 ; 4,61 D
35	37			H	155-157°C 429 ; 10,69 A

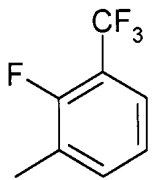
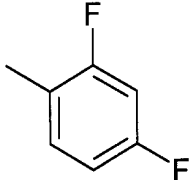
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	38			H	383 ; 5,15 D
10	39			H	202-203°C 421 ; 10,78 A
15	40			H	143-145°C 433 ; 11,5 A
	41			H	146-147°C 379 ; 9,43 A
20	42			H	130-131°C 431 ; 10,87 A
25	43			H	128-129°C 379 ; 9,51 A
30	44			H	168-170°C 381 ; 10,16 A
35	45			H	127-128°C 399 ; 10,9 A

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	46			H	367 ; 4,9 D
10	47			H	149-150°C 447 ; 10,29 A
15	48			H	146-148°C 417 ; 10,4 A
20	49			H	156-158°C 393 ; 10,0 A
25	50			H	62-64°C 413 ; 10,18 A
30	51			H	177-178°C 385 ; 9,93 A
35	52			H	127-129°C 435 ; 11,41 A
	53			H	363 ; 4,51 D

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	54			H	399 ; 5,24 D
10	55			H	182-184°C 385 ; 9,96 A
15	56			H	143-145°C 485 ; 11,09 A
20	57			H	164-166°C 451 ; 19,17 A
25	58			H	198-200°C 417 ; 11,37 B neutre
	59			H	366 ; 33,5 A
30	60			H	70-72°C 429-10,77 A

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	61			H	118°C 468 ; 10,43 A
10	62			H	72-74°C 435 ; 10,92 A
15	63			H	158-159°C 467 ; 11,55 A
20	64			H	117-118°C 451 ; 10,78 A
25	65			H	134-136°C 383 ; 10,09 A
	66			H	349 ; 4,78 D
30	67			H	170-171°C 449 ; 12,06 A

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	68			H	149-150°C 433 ; 11,53 A
10	69			H	167-168°C 413 ; 11,46 A
15	70			H	403 ; 5,75 D
20	71			H	127-128°C 417 ; 10,47 A
25	72			H	132-134°C 401 ; 9,9 A
30	73			H	433 ; 5,37 D
35	74			H	380 ; 4,24 D
	75			H	249°C 450 ; 10,22 A

Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5 76			7-Cl	118-120°C 469 ; 2 C

Composé N° 4 : ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.84 (s, 3 H), 5.98 (s, 2 H), 6.96 - 7.21 (m, 2 H), 7.23 - 7.36 (m, 1 H), 7.41 - 7.56 (m, 4 H), 7.73 - 7.85 (m, 2 H).

Les composés selon l'invention ont montré une bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes (CB₂) et une affinité *in vitro* nettement plus faible pour les récepteurs aux cannabinoïdes (CB₁) qu'il s'agisse de récepteurs humains ou de récepteurs de rongeur. Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona dans J. Pharmacol. Exp. Therap. 1998, 287, 644-650, avec des membranes issues de tissus de rongeur et de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB₁ (Matsuda et al., Nature 1990, 346, 561-564) et CB₂ (Munro et al., Nature 1993, 365, 61-65) ont été exprimés. L'affinité *in vitro* aux récepteurs cannabinoïdes, est exprimée sous forme de CI₅₀ (concentration causant une inhibition de 50% de la liaison spécifique du contrôle).

La nature agoniste des composés selon l'invention a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 871-878 et 1998, 284, 644-650 et M. Bouaboula et al. J. Biol Chem., 1997, 272, 22330-122339.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs compatibles avec leur utilisation en tant que médicaments et/ou compositions pharmaceutiques.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable pour la préparation de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute pathologie humaine et / ou à usage vétérinaire dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ sont impliqués.

On peut par exemple citer les maladies ou affections suivantes :

les désordres du système immunitaire, notamment les maladies autoimmunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, arthrite rhumatoïde, arthrite réactionnelle, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies

autoimmunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, le rejet de greffe, les maladies affectant la lignée plasmocytaire ; les maladies allergiques: hypersensibilité retardée ou immédiate, rhinite allergique, dermatite de contact, conjonctivite allergique ; les maladies infectieuses parasitaire, virale ou bactérienne : SIDA, méningites ; l'amylose, les maladies affectant les lignées du système lympho-hématopoïétique ; les maladies chroniques du foie d'origine alcoolique, virale et toxique ainsi que stéato hépatites d'origine non alcoolique et le cancer primaire du foie ; les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, maladie du colon irritable syndrome de colon irritable (en anglais IBD : inflammatory bowel disease et IBS : irritable bowel syndrome), pancréatite ; l'ostéoporose ; la douleur : les douleurs chroniques de type inflammatoire, les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ; les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires (en anglais COPD : chronic obstructive pulmonary disease), emphysème ; les maladies du système nerveux central et les maladies neurogénératives : syndrome de Tourette, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée, chorée de Huntington, épilepsie, psychoses, dépression, lésions de la moelle épinière ; la migraine, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier ceux consécutifs à une chimiothérapie ; les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, artériosclérose, crise cardiaque, ischémie cardiaque ; l'ischémie rénale ; les cancers : les tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cancéreuses, les tumeurs de la prostate, les tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendymomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuro-épithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, neuroectodermique, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwannomes) ; les maladies gastro-intestinales ; l'obésité ; le diabète.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments destinés à traiter ces maladies fait partie intégrante de l'invention.

Les composés de formule (I) ci-dessus, ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par

jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

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), ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires 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 molles ou dures, les poudres, les granules, les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les aérosols, les formes d'administration topique, transdermique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse et les formes d'administration rectale.

Pour l'administration topique on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, des pommades, des gels, ou des lotions.

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 d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire.

De plus, les composés selon l'invention, tel quel ou sous forme radiomarkée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et la marquage des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

10

15

20

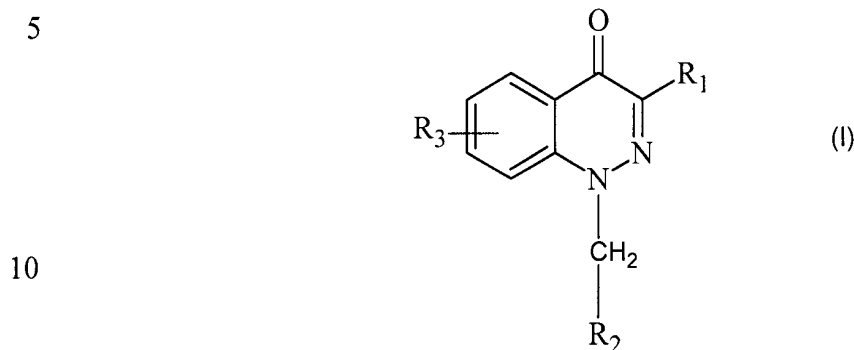
25

30

35

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente :

15 . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano, un groupe -NHSO₂Alk ;

. un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

20 . un pyridyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

25 . un 1-benzothiényne non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

. un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

30 - R₂ représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique, ledit groupe étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

35 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor ;

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

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

- R₁ représente :
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
 - . un naphthyle ;
 - . un pyridyle substitué par un groupe Alk ou un groupe OAlk ;
 - . un 1-benzothiényne ;
 - . un 1,3-benzodioxolyle substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;
 - R₂ représente :
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un cyano ;
 - . un thiényne ou un pyridyle substitué par un atome d'halogène ou un groupe Alk ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe OAlk ;
 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs par un atome de fluor ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- R₁ représente :
 - . un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-fluorophényle, un 2-méthylphényle, un 4-méthylphényle, un 3-isopropylphényle, un 2-trifluorométhylphényle, un 3-trifluorométhylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 2-trifluorométhoxyphényle, un 3-trifluorométhoxyphényle, un 4-trifluorométhoxyphényle, un 2,3-dichlorophényle, un 3,5-dichlorophényle, un 2,3-difluorophényle, un 2,5-difluorophényle, un 3-chloro-2-fluorophényle, un 2-chloro-3-trifluorométhylphényle, un 3-chloro-5-trifluorométhylphényle, un 4-chloro-2-trifluorométhylphényle, un 3-bromo-2-fluorophényle, un 2-fluoro-3-méthylphényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-5-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-méthoxyphényle, un 4-fluoro-2-méthoxyphényle, un 2-fluoro-5-trifluorométhoxyphényle, un 3-isopropyl-6-méthoxyphényle, un 3-*tert*-butyl-6-méthoxyphényle ;
 - . un naphthyle ;
 - . un 2-méthoxypyrid-5-yle, un 2-trifluorométhylpyrid-3-yle ;
 - . un benzothiène-2-yle, un benzothiène-7-yle ;

. un 2,2-difluorobenzodioxol-4-yle;

- R₂ représente:

. un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 2,4-dichlorophényle, un 2,4-difluorophényle, un 2-chloro-4-fluorophényle, un 4-chloro-2-fluorophényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-4-trifluorométhylphényle, un 2-fluoro-4-cyanophényle ;

. un 2-chlorothièn-5-yle, un 3-trifluorométhylpyrid-6-yle ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou un méthoxy ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

10 4. Composés de formule (I), selon la revendication 1 choisi parmi :

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;

- 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;

15 - 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;

20 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

25 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-8-méthoxy-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 4-{[3-(2,3-Dichlorophényl)-4-oxocinnolin-1(4*H*)-yl]méthyl}-3-fluorobenzonitrile ;

30 - 3-Fluoro-4-({3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-4-oxocinnolin-1(4*H*)-yl}méthyl)benzonitrile ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

35 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

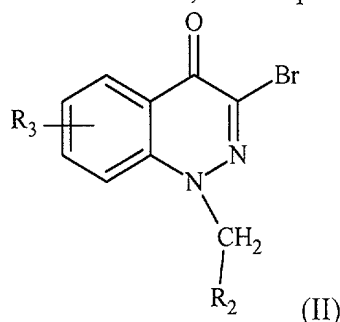
- 3-(3-bromo-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-3-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 5 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(3-Chloro-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 10 - 3-Fluoro-4-({ 4-oxo-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-1(4*H*)-yl } méthyl)benzonitrile ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 15 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(1-Benzothièn-7-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-Benzyl-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-isopropyl-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 20 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(1-naphthyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-5-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 25 - 3-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(2,3-dichlorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 30 - 1-(2-Fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-4-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 35 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-fluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;

- 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-[2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-(2-fluoro-4-méthylbenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,5-difluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthylphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-naphthyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,3-difluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-[3-Chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(3,5-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluorophényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(5-*tert*-butyl-2-méthoxyphényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-[4-Chloro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Fifluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-phénylcinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-dichlorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 3-(1-benzothien-2-yl)-1-(4-chlorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-[(5-chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
- 1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[4-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;

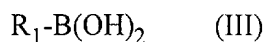
- 1-(2,4-difluorobenzyl)-3-(6-méthoxypyridin-3-yl)cinnolin-4(1*H*)-one;
 - 3-(2,3-dichlorophényl)-1-{[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que :

On fait réagir en présence d'une base, un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il contient un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou encore un sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).
7. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter et à prévenir toute pathologie dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ sont impliqués.
9. Utilisation selon la revendication 8 pour le traitement et la prévention des maladies auto-immunes, des maladies allergiques, des maladies infectieuses, des maladies neurogénératives, des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies gastro-intestinales, de l'obésité, du diabète de type II, de la résistance à l'insuline et l'inflammation du tissu adipeux.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 714546
FR 0803974

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	E. STERN ET AL.: "Pharmacomodulations around the 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides, a class of potent CB2-selective cannabinoid receptor ligands: consequences in receptor affinity and functionality." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 50, 2007, pages 5471-5484, XP002515712 Voir composé 76, schema 8, page 5476 et tableau 2, page 5478. * abrégé *	1-9	C07D237/36 C07D237/28 A61K31/502
D,A	WO 02/42269 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; GUIL) 30 mai 2002 (2002-05-30) * le document en entier * -----	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 février 2009		Menchaca, Roberto	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0803974 FA 714546**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **24-02-2009**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0242269	A	30-05-2002	AR 033594 A1	26-12-2003
			AT 301638 T	15-08-2005
			AU 2200102 A	03-06-2002
			BG 107827 A	30-01-2004
			BR 0115580 A	09-09-2003
			CA 2427444 A1	30-05-2002
			CN 1483023 A	17-03-2004
			CZ 20031392 A3	17-09-2003
			DE 60112607 D1	15-09-2005
			DE 60112607 T2	14-06-2006
			DK 1339679 T3	12-12-2005
			EA 5854 B1	30-06-2005
			EE 200300244 A	15-10-2003
			EP 1339679 A1	03-09-2003
			ES 2247201 T3	01-03-2006
			FR 2816938 A1	24-05-2002
			HR 20030417 A2	31-08-2003
			HU 0400561 A2	28-07-2004
			IS 6802 A	30-04-2003
			JP 2004514668 T	20-05-2004
			MA 26959 A1	20-12-2004
			MX PA03004549 A	26-03-2004
			NO 20031952 A	22-07-2003
			NZ 525609 A	26-11-2004
			PL 362276 A1	18-10-2004
			SK 6042003 A3	02-12-2003
			TW 224592 B	01-12-2004
			US 2004034090 A1	19-02-2004
			ZA 200303728 A	14-05-2004
