



Office de la Propriété

Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2557942 C 2013/08/06

(11)(21) **2 557 942**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/05/10
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/12/22
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/08/06
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/08/30
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/001154
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/121099
(30) Priorité/Priority: 2004/05/11 (FR0405055)

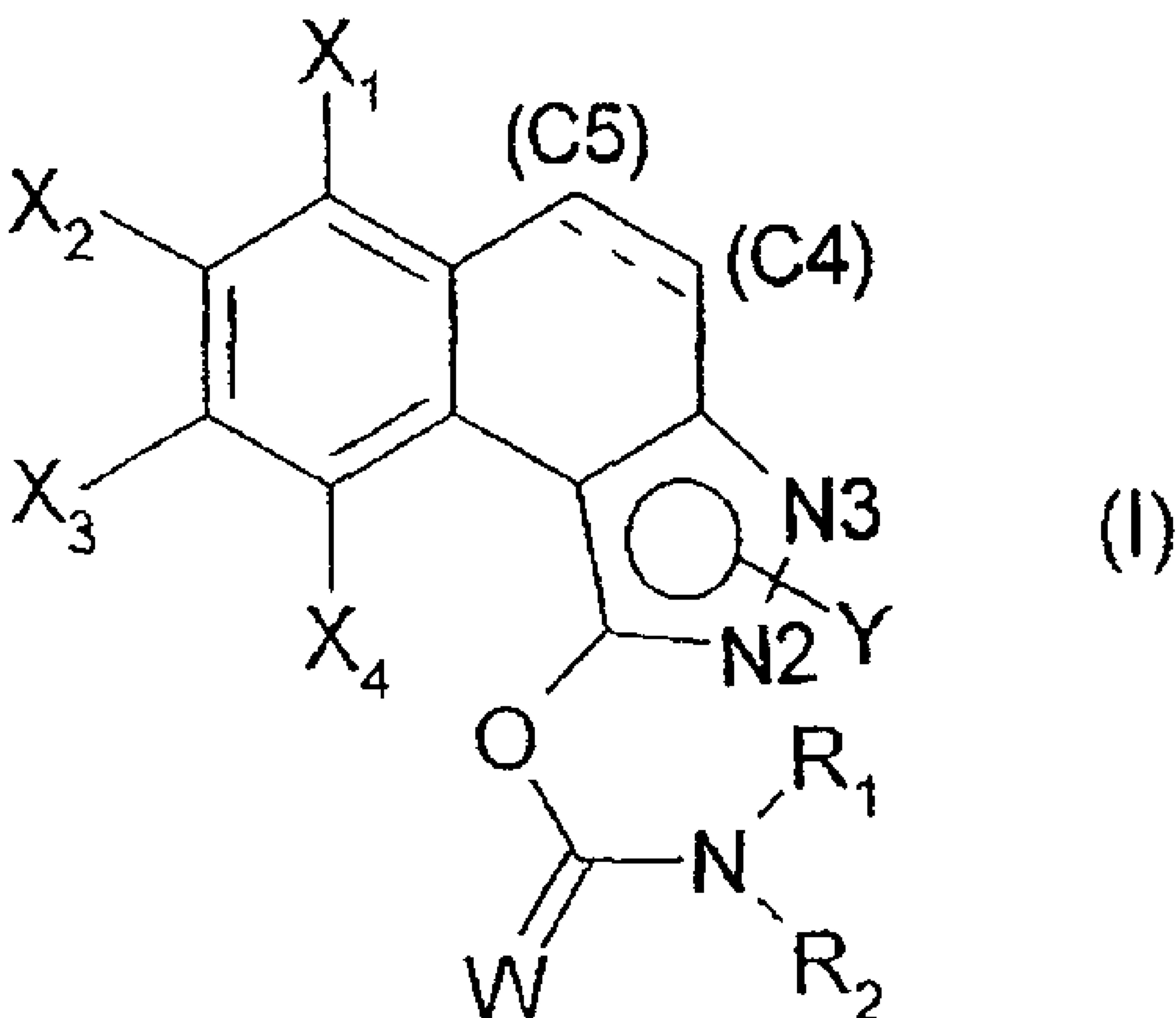
(51) Cl.Int./Int.Cl. C07D 231/54 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
DUBOIS, LAURENT, FR;
EVANNO, YANNICK, FR;
MALOIZEL, CHRISTIAN, FR;
SEVRIN, MIREILLE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI-AVENTIS, FR

(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : DERIVES DE CARBAMATE DE 2H- OU 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-YLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
(54) Title: 2H OR 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-YLE CARBAMATE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

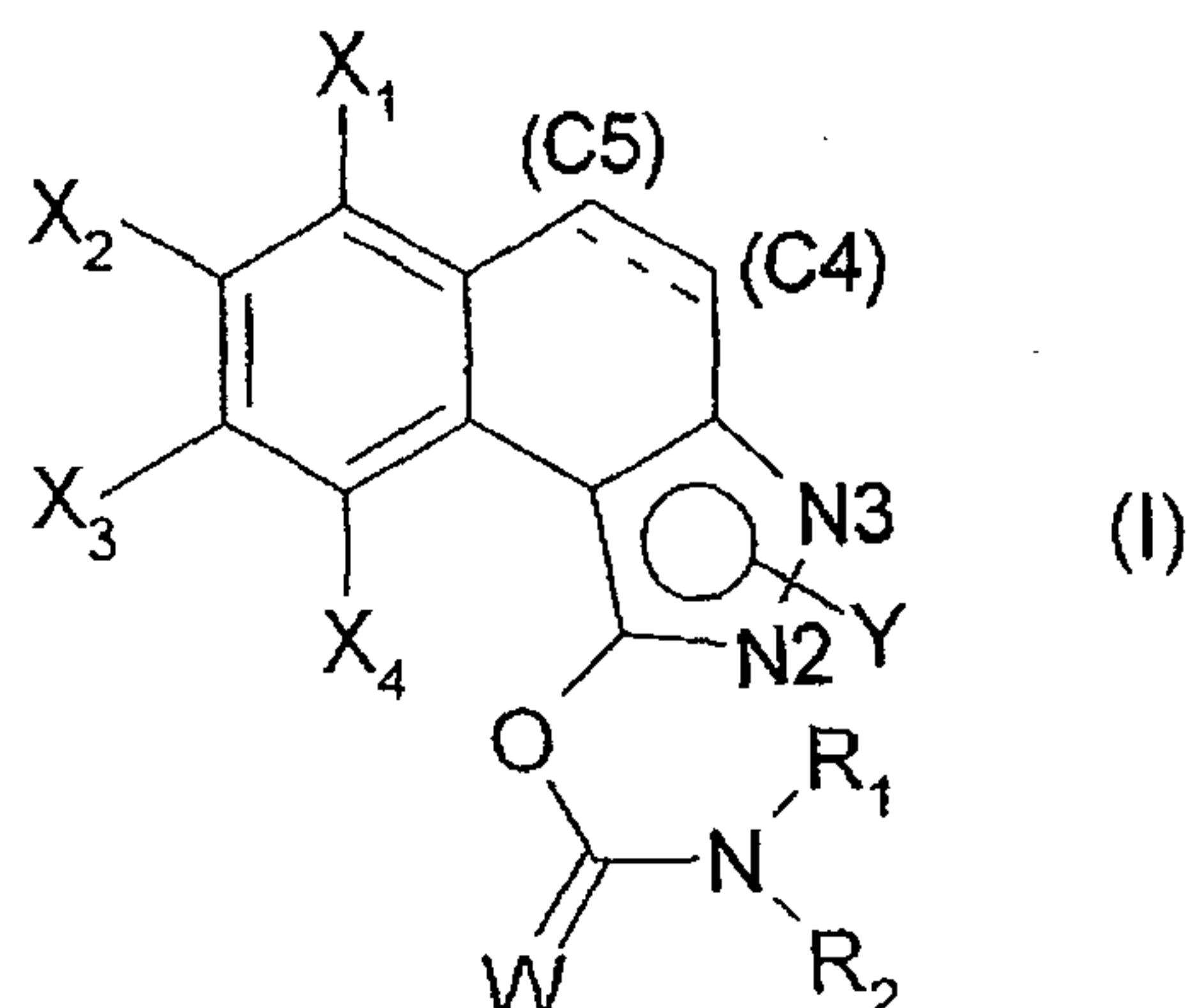
L'invention concerne des composés de formule générale (I) : (voir formule I) dans laquelle W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe

(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):

cyano, $C_1\text{-}C_6\text{-alkyle}$, $C_1\text{-}C_6\text{-fluoroalkyle}$, $C_1\text{-}C_6\text{-alcoxy}$, ou $C_1\text{-}C_6\text{-fluoroalcoxy}$; Y est en position (N2) ou (N3); quand Y est en position (N2), Y représente un groupe $C_1\text{-}C_6\text{-alkyle}$, $C_1\text{-}C_6\text{-fluoroalkyle}$, aryle ou hétéroaryle; quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle; les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes $C_1\text{-}C_6\text{-alkyle}$, $C_1\text{-}C_6\text{-alcoxy}$, $C_1\text{-}C_6\text{-alkylthio}$, $C_1\text{-}C_6\text{-alkyl-S(O)}$ -, $C_1\text{-}C_6\text{-alkyl-S(O)}_2$ -, et $C_1\text{-}C_6\text{-fluoroalkyle}$; la liaison en position C4-C5 est double ou simple; R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, benzyle ou $C_1\text{-}C_6\text{-alkyle}$; ou bien R_1 et R_2 forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes $C_1\text{-}C_6\text{-alkyle}$ ou benzyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate. Procédé de préparation et application en thérapeutique de ces composés comme ligands pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

ABRÉGÉ

L'invention concerne des composés de formule générale (I) :



5

- dans laquelle W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, ou C₁-C₆-fluoroalcoxy ; Y est en position (N2) ou (N3) ; quand Y est en position (N2), Y 10 représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle ou hétéroaryle ; quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle ; les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂⁻, et C₁-C₆-fluoroalkyle ; la 15 liaison en position C4-C5 est double ou simple ; R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, benzyle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ou benzyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate. Procédé de 20 préparation et application en thérapeutique de ces composés comme ligands pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

Dérivés de carbamate de 2*H*- ou 3*H*-benzo[e]indazol-1-yle, leur préparation et leur application en thérapeutique

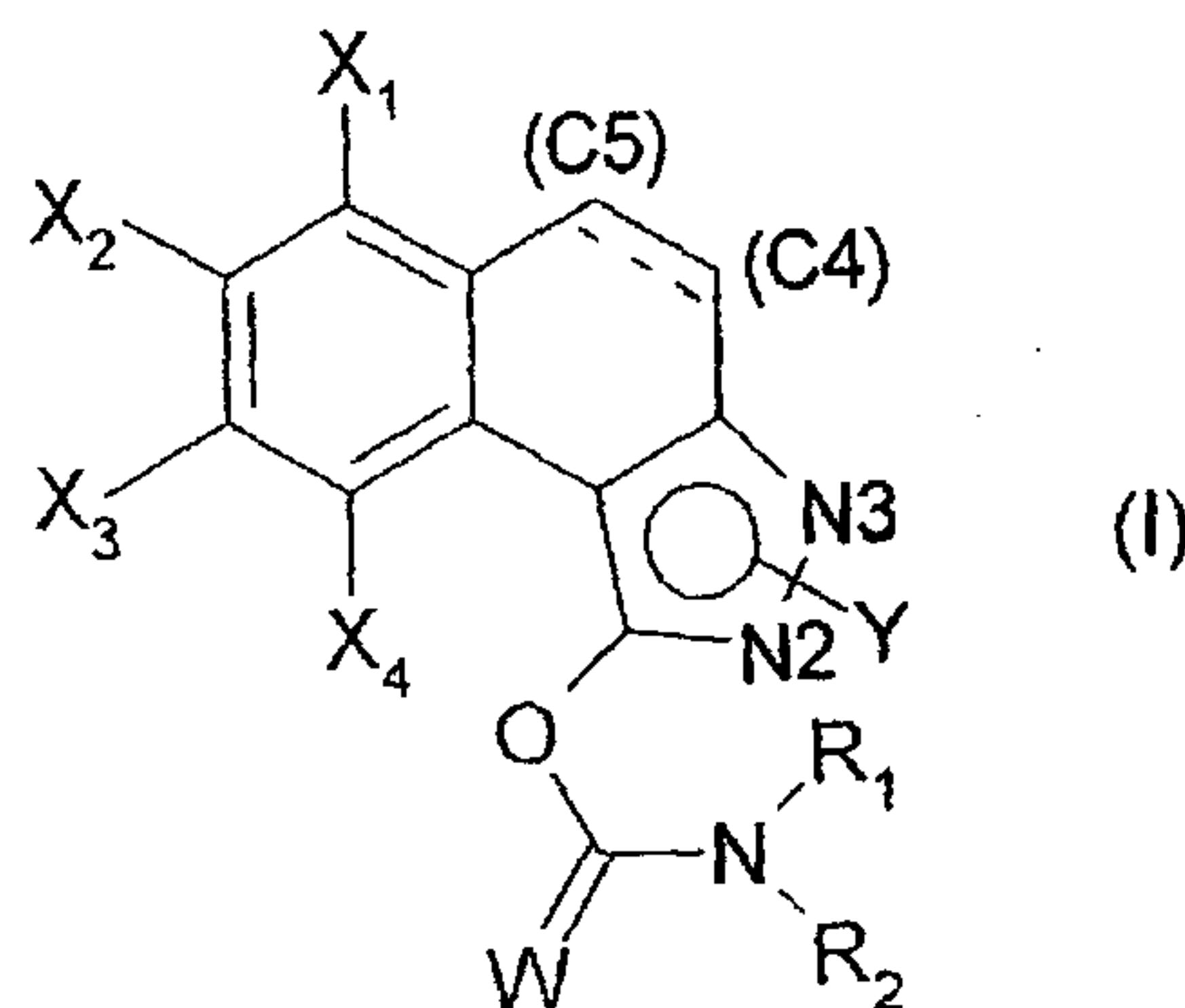
L'invention a pour objet des composés dérivés de carbamate de 2*H*- ou 3*H*-
5 benzo[e]indazol-1-yle qui présentent une affinité *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines (sites p ou PBR).

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

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

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

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



dans laquelle

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, 20 indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy ou C₁-C₆-fluoroalcoxy ; Y est en position (N2) ou (N3) ; quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatommes ; quand Y est en position (N3), Y 25 représente un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou un groupe hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatommes ; les groupes aryle ou hétéroaryl étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂- et C₁-C₆-fluoroalkyle ; la liaison en 30 position C4-C5 est double ou simple ; R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone, benzyle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle

comportant de 4 à 7 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ou benzyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5

Dans le cadre de la présente invention on entend par :

- C_t-C_z où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 6, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C₁₋₃ une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 10 - un alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
- un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- 15 - un alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un fluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un alkylthio : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 20 - un hétérocycle : un groupe cyclique comportant de 4 à 7 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, tel que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples d'hétérocycles, on peut citer les groupes azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, azépinyle, pipérazinyle ou homopipérazinyle ;
- 25 - un aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant de 6 à 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer les groupes phényle ou naphtyle ;
- un hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre
- 30 d'exemples de groupes hétéroaryles, on peut citer les groupes pyridinyle, thiényle, furanyle, pyrimidinyle, pyrazinyle ou pyridazinyle ;
- un chaînon : dans un groupe cyclique, représente une liaison entre deux atomes adjacents ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iodé.

35

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

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

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

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

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

15 W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; et/ou
X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore ou de brome, ou un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

20 X₄ représente un atome d'hydrogène ; et/ou
Y est en position (N2) ou (N3) ;
quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle ou éthyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, plus particulièrement trifluoroéthyle, aryle, plus particulièrement phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle ou pyrazinyle ;

25 quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle, plus particulièrement phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle ou pyrimidinyle ;
les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes, plus particulièrement par un ou deux atomes ou groupes, choisis parmi les atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore, les groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, et C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

la liaison en position C4-C5 est double ou simple ; et/ou

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, plus particulièrement phényle, C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, éthyle, n-propyle, t-butyle, isopropyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, plus particulièrement pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle ; éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

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

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; et/ou

X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore ou de brome, ou un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

X₄ représente un atome d'hydrogène ; et/ou

Y est en position (N2) ou (N3) et représente un groupe aryle, plus particulièrement phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ; les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes, plus particulièrement par un ou deux atomes ou groupes, choisis parmi les atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore, les groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, et C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

la liaison en position C4-C5 est double ou simple ; et/ou

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, plus particulièrement phényle, C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, éthyle, n-propyle, t-butyle, isopropyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, plus particulièrement pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle, éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

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

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; et/ou

X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore ou de brome, ou un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

X₄ représente un atome d'hydrogène ; et/ou

Y est en position (N3) et représente un groupe aryle, plus particulièrement phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle ou pyrimidinyle ; les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes, plus particulièrement par un ou deux atomes ou groupes, choisis parmi les atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore, les groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, et C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

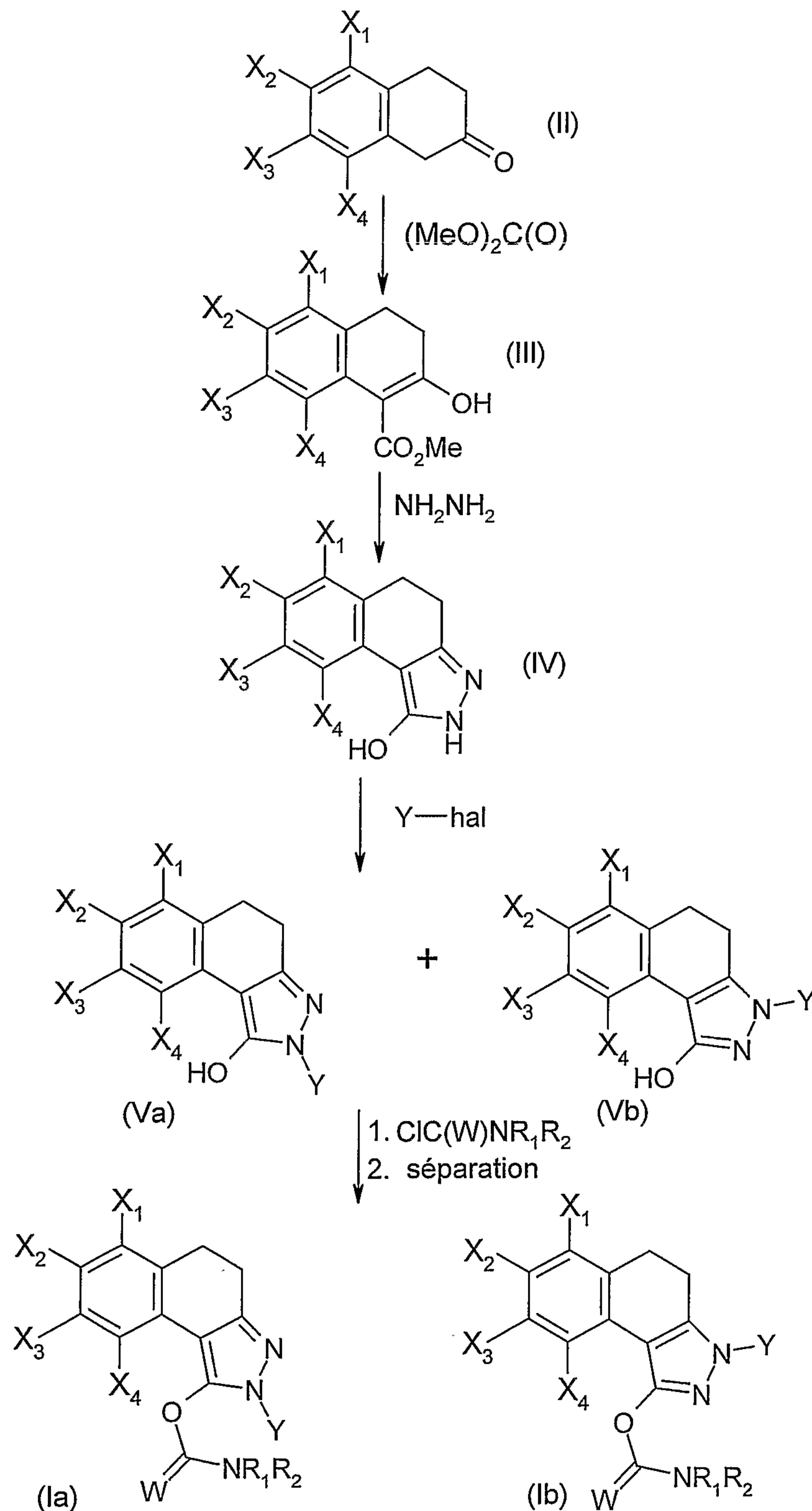
la liaison en position C4-C5 est double ou simple ; et/ou

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, plus particulièrement phényle, C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, éthyle, t-butyle, isopropyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, plus particulièrement pipéridinyle, éventuellement substitué par un ou deux groupes
5 C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

Les composés de formule générale (I), peuvent être préparés par les procédés illustrés dans les schémas suivants.

- 10 Selon une première voie de préparation (schéma 1), un composé de formule générale (II), dans laquelle X₁, X₂, X₃ et X₄ sont tels que définis dans la formule générale (I), est mis en réaction avec du carbonate de méthyle en présence d'une quantité catalytique d'une base telle que du méthanolate de sodium ou de l'hydrure de sodium pour obtenir le cétoester de formule générale (III). La condensation du cétoester (III) avec de l'hydrazine,
15 par exemple dans un solvant polaire tel que le DMF ou l'acide acétique, permet d'isoler le pyrazole de formule générale (IV). Celui-ci est ensuite N-substitué non sélectivement par action d'un halogénure d'aryle ou d'hétéroaryle de formule générale Y-hal, dans laquelle Y est tel que défini dans la formule générale (I) et hal est un atome d'halogène, tel qu'un iodé ou un brome, en présence d'une base telle que du carbonate de potassium ou de
20 césium ou de triphosphate de potassium, d'une quantité catalytique d'un sel de cuivre et d'une diamine (S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 7727).

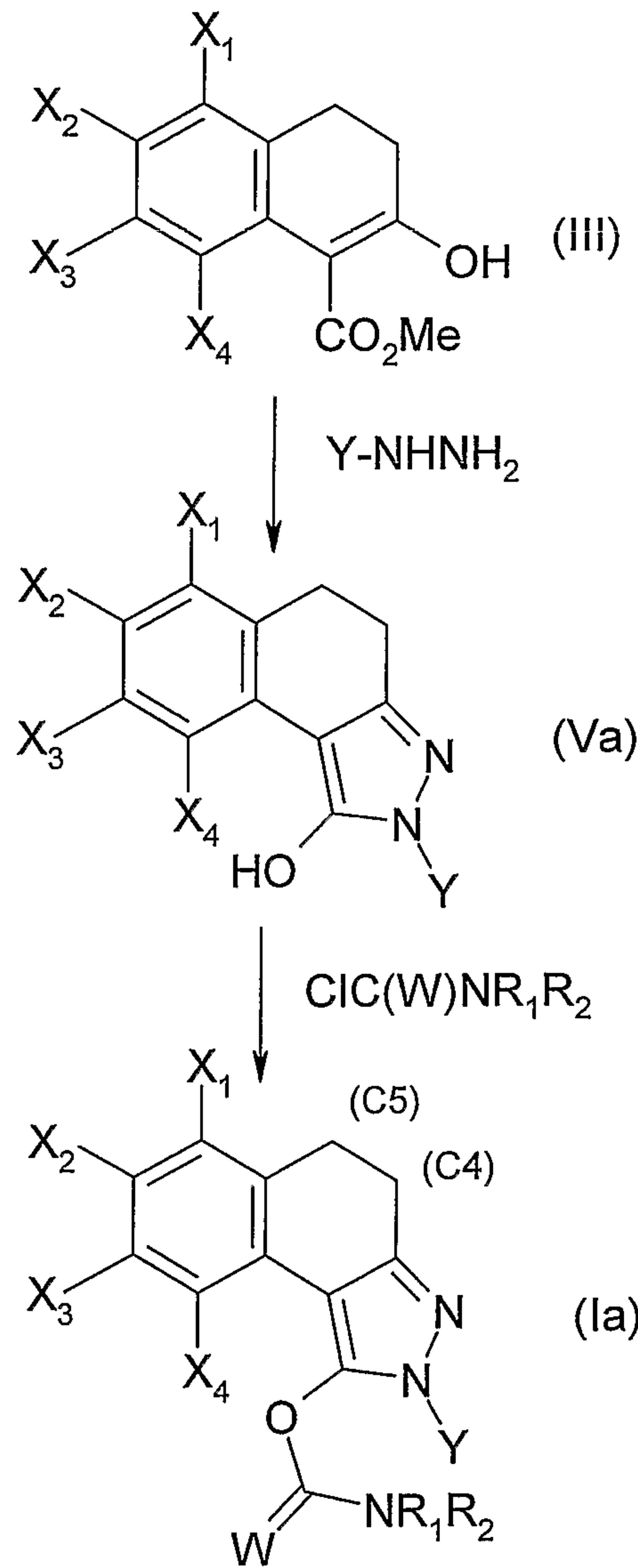
Le mélange résultant constitué des isomères de position de formule générale (Va) et (Vb), dans lesquelles le groupe Y est respectivement en position 2 et 3 du cycle pyrazole, est ensuite dérivatisé par action d'un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule
25 générale CIC(W)NR₁R₂, dans laquelle W, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule générale (I), en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, l'hydrure de sodium ou la triéthylamine pour obtenir les carbamates de formules générales (Ia) et (Ib) qui sont séparés, à cette étape, par les méthodes connues de l'homme de l'art, telle que la chromatographie sur colonne de silice.

Schéma 1

Alternativement, une seconde voie de préparation permet de préparer les composés de formule générale (Ia) (schéma 2).

Schéma 2

5



Elle consiste à condenser le cétoester de formule générale (III) telle que définie ci-dessus, avec une hydrazine de formule générale Y-NH-NH₂, dans laquelle Y est tel que défini dans la formule générale (I), par exemple dans un solvant polaire tel que le DMF ou l'acide acétique, et permet d'isoler le pyrazole de formule générale (Va), telle que définie ci-dessus. Ce dernier est ensuite acylé par action d'un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule générale CIC(W)NR₁R₂, telle que définie ci-dessus, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, l'hydrure de sodium ou la triéthylamine pour obtenir le carbamate de formule générale (Ia).

15

La liaison simple en position C4-C5 des composés de formule générale (I) peut éventuellement être déhydrogénée pour former une liaison double selon une méthode

connue par l'homme de l'art, par exemple par analogie à la méthode décrite par Kozo, Shishido et al. *Tetrahedron*. **1989**, 45, 18, 5791-5804. Alternativement, les composés de formule générale (I) comportant une liaison simple en position C4-C5 peuvent être déhydrogénés par réaction avec un agent halogénant, tel que le N-bromosuccinimide en présence d'un initiateur tel que le 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile). Dans ces conditions, le composé de formule générale (I) comportant une liaison simple en position C4-C5 est d'abord halogéné, puis l'intermédiaire résultant subit une réaction d'élimination pour conduire au composé (I) comportant une double liaison en position C4-C5.

10 Dans les schémas 1 et 2, les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

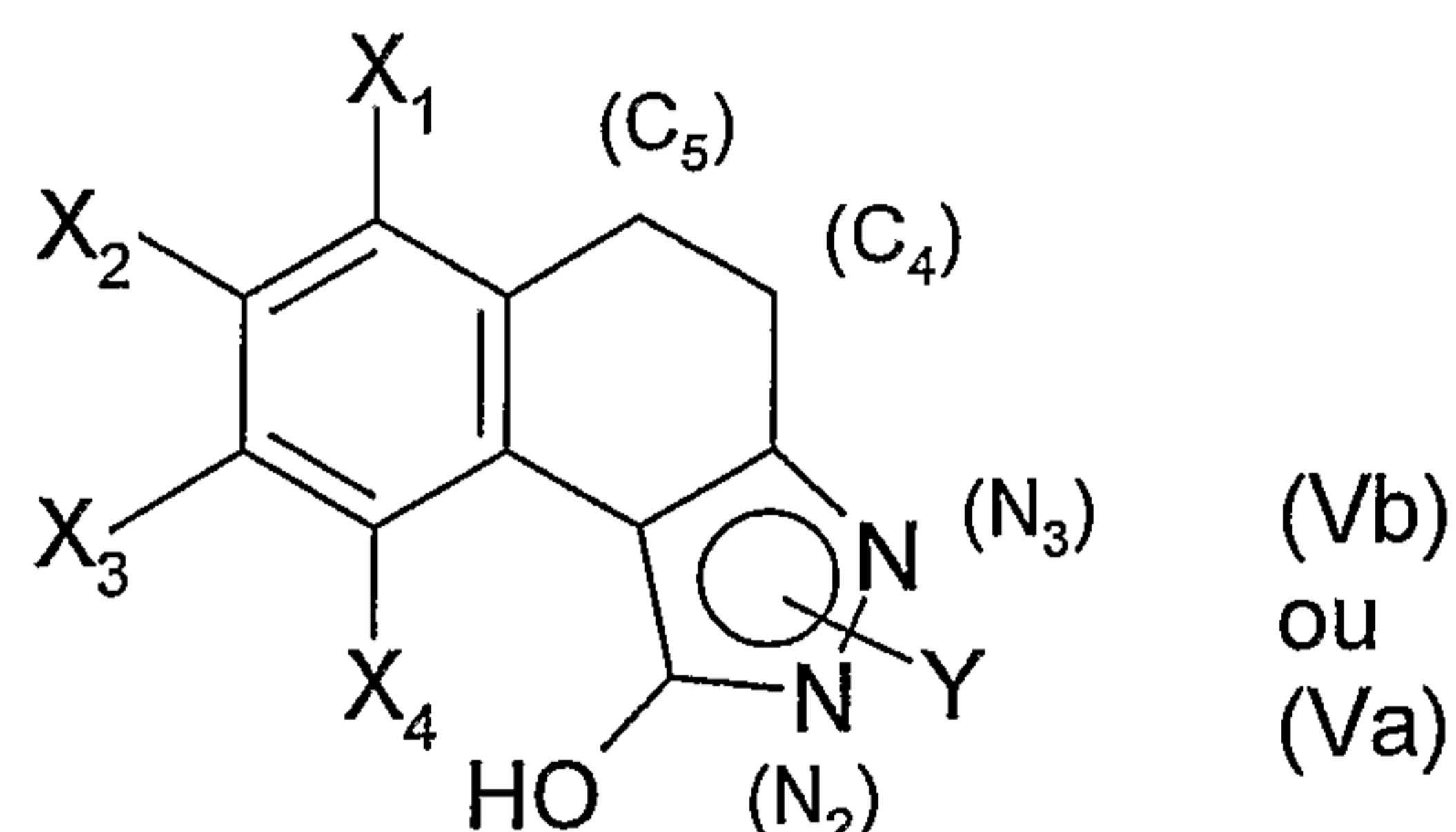
15 Les composés de formule générale (II) peuvent être obtenus de sources commerciales ou préparés en utilisant des méthodes décrites dans la littérature (Sims, J.J. et al. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 951).

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (Va) et (Vb). Ces composés peuvent être utiles comme intermédiaires de 20 synthèse des composés de formule (I).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formules générales (Va) et (Vb) de l'invention. La colonne "PF" renseigne les points de fusion des produits.

25

Tableau 1



n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y	PF (°C)
Va.1	H	H	H	H	2-(4-méthylphényl)	221-222
Vb.1	H	Me	H	H	3-(pyridin-4-yl)	315-316
Va.2	H	F	H	H	2-(4-fluorophényl)	220-221
Vb.2	H	Cl	H	H	3-(pyridin-4-yl)	336 - 342

n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y	PF (°C)
Va.3	H	Cl	H	H	2-(pyridin-4-yl)	190 - 216

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 les 5 tableaux 1 et 2. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Exemple 1 (Composé N°1)

10 N,N-diéthylcarbamate de 7-fluoro-2-(4-fluorophényl)-4,5-dihydro-2H-benzo[e]indazol-1-yle

1.1 6-Fluoro-2-hydroxy-3,4-dihydro-naphtalén-1-yloate de méthyle

Dans un réacteur de 2 L sont introduits 12,66 g (316 mmoles) d'hydrure de sodium à 15 60% dans l'huile, 900 mL de toluène et 17,69 mL (210 mmoles) de diméthylcarbonate. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à reflux. Une solution de 19 g (115 mmoles) de 6-fluoro-3,4-dihydro-1H-naphtalen-2-one dans 350 mL de toluène est ensuite ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis acidifié par ajout de 114 mL d'acide acétique. 114 mL d'eau sont 20 ajoutés et la phase organique séparée est décantée, lavée avec deux fois 150 mL d'eau puis avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à 26,1 g d'un produit qui est engagé tel quel dans l'étape suivante.

25 1.2 7-fluoro-2-(4-fluorophényl)-1-hydroxy-4,5-dihydro-2H-benzo[e]indazole (Va.2)

Dans un réacteur de 100 mL on introduit 2 g (9 mmoles) de produit obtenu à l'étape 1.1 et 2,73 g (16,8 mmoles) de chlorhydrate de 4-fluorophénylhydrazine. Le mélange est solubilisé dans 100 mL d'acide acétique et chauffé à reflux pendant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris 30 dans 150 mL d'acétate d'éthyle et 100 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 100 mL d'eau puis une fois avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à 3,5 g du composé attendu.

Point de fusion : 220 - 221°C

35 R.M.N. ¹H (DMSO D6) : δ (ppm) : 2,72 (dxd, 2H), 2,95 (dxd, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,75 (m, 3H).

1.3 N,N-diéthylcarbamate de 7-fluoro-2-(4-fluorophényl)-4,5-dihydro-2*H*-benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°1)

On introduit, dans un réacteur de 500 mL, 3,5 g (9 mmoles) de produit obtenu à l'étape 5 1.2, 3,48 g (25 mmoles) de carbonate de potassium et 2,66 mL (21 mmoles) de chlorure de N,N-diéthylcarbamoyle. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 24h à reflux puis concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 100 mL d'acétate 10 d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois avec 100 mL d'eau puis une fois avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à 5,96 g de produit brut. Le mélange est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. 2,2 g du produit attendu sont ainsi isolés et recristallisés dans l'isopropanol pour obtenir 1,5 g (3,77 mmoles) de produit final.

15 Point de fusion : 141 – 142 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) : 1,95 (t, 3H), 2,6 (t, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,4 (q, 2H), 3,52 (q, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,56 (m, 2H).

Exemple 2 (Composé N°2)

20 N,N-diéthylcarbamate de 7-fluoro-2-(4-fluorophényl)-2*H*-benzo[e]indazol-1-yle

Une solution de 0,7 g (1,76 mmoles) du N,N-diéthylcarbamate de 7-fluoro-2-(4-fluorophényl)-4,5-dihydro-2*H*-benzo[e]indazol-1-yle, obtenu à l'étape 1.3 de l'exemple 1, et de 1,2 g (5,2 mmoles) de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone dans 25 mL de 25 toluène est agitée pendant 2h à reflux puis refroidie. Le mélange est versé sur 100 mL d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée avec deux fois 100 mL d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séparée par décantation puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression 30 réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle) et recristallisation dans l'isopropanol, 500 mg (1,26 mmoles) du produit attendu sont obtenus.

Point de fusion : 159 - 160 °C

R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,04 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 3,28 (q, 2H), 3,55 (q, 2H), 7,45 35 (m, 3H), 7,7 (m, 5H), 7,9 (dxd, 1H).

Exemple 3 (Composés n°3 et 4).

Chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 7-chloro-2-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-2*H*-benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°3) et chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 7-chloro-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°4)

3.1 6-chloro-2-hydroxy-3,4-dihydro-naphtalén-1-ylate de méthyle

Dans un réacteur de 2 L sont introduits 10,1 g (252 mmoles) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, 621 mL de toluène et 14,18 mL (163 mmoles) de diméthylcarbonate. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à reflux. Une solution de 15,2 g (84 mmoles) de 6-chloro-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-one dans 268 mL de toluène est ensuite ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis acidifié par ajout de 92 mL d'acide acétique. 114 mL d'eau sont ajoutés et la phase organique séparée est décantée, lavée avec trois fois 150 mL d'eau puis avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane) pour conduire à 12,8 g (53,6 mmoles) du produit attendu engagé tel quel dans l'étape suivante.

20

3.2 7-chloro-1-hydroxy-4,5-dihydro-2*H*-benzo[e]indazole

Dans un réacteur de 2 L on introduit 28 g (117 mmoles) de produit obtenu à l'étape 3.1 et 28,6 mL (586,6 mmoles) d'hydrazine monohydrate. Le mélange est solubilisé dans 782 mL d'acide acétique est chauffé à reflux durant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi puis concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 300 mL d'acétate d'éthyle et 300 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 200 mL d'eau puis une fois avec 200 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré dans 200 mL d'éther éthylique puis filtré pour conduire à 25 g (113,3 mmoles) de produit attendu.

Point de fusion : 232 – 233 °C

3.3 7-chloro-1-hydroxy-2-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-2*H*-benzo[e]indazole et 7-chloro-1-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e]indazole.

35 Dans un réacteur de 2 L sont introduits, sous atmosphère inerte, 15,2 g (68,8 mmoles) de produit obtenu à l'étape 3.2, 16,95 g (82,66 mmoles) de 4-iodopyridine, 4,14 mL (34,44 mmoles) de trans-1,2-diaminocyclohexane, 1,31 g (6,89 mmoles) de iodure de cuivre et 36,55 g (172,2 mmoles) de phosphate de potassium. Le mélange réactionnel est mis en

suspension dans 690 mL de dioxane, porté au reflux pendant 24h puis refroidi. Le mélange est concentré sous pression réduite puis repris dans 200 mL d'eau. Cette phase aqueuse est acidifiée à pH 5 par ajouts successifs d'acide acétique. La suspension est agitée pendant 30 minutes puis le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous 5 pression réduite pour obtenir 16,6 g (55,7 mmoles) du produit de N-arylation attendu sous la forme d'un mélange d'isomères.

LC-MS : 2 pics à 60,4% et 38% correspondants à $[MH]^+ = 298$.

3.4 Chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 7-chloro-2-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-
10 2H-benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°3) et chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 7-
chloro-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°4)

Dans un réacteur de 2 L sont introduits, sous atmosphère inerte, 13 g (43,66 mmoles) du mélange d'isomères obtenu à l'étape 3.3, 18,1 g (131 mmoles) de carbonate de potassium finement broyé et 11,07 mL (87,32 mmoles) de chlorure de N,N-
15 diéthylcarbamoyle. Le mélange réactionnel est mis en suspension dans 1L d'acetonitrile, porté au reflux durant 24h puis refroidi. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 300 mL d'acétate d'éthyle et 300 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 200 mL d'eau puis une fois avec 200 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase
20 organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant contient les deux isomères de position (composés n°3 et 4). Ceux-ci sont séparés par chromatographie sur colonne (300g de silice Merck 15 – 40 microns, éluants : mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle).

25 Chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 7-chloro-2-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-2H-
benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°3)

Le produit n°3, ainsi isolé, est transformé en chlorhydrate par solubilisation dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. La solution est concentrée à sec sous pression réduite. Après trituration dans l'éther éthylique, filtration et séchage sous 30 pression réduite, 2,3 g (5,79 mmoles) de produit final sont obtenus.

Point de fusion : 250 - 251 °C

R.M.N. 1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,08 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2.98 (m, 4H), 3,3 (q, 2H), 3,68 (q, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,87 (d, 2H).

35 Chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 7-chloro-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-
benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°4)

Le produit n°4, ainsi isolé, est transformé en chlorhydrate par solubilisation dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. La solution est concentrée à sec

sous pression réduite. Après trituration dans l'éther éthylique, filtration et séchage sous pression réduite, 6,2 g (15,62 mmoles) de produit final sont obtenus.

Point de fusion : 224 - 226°C

R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,18 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 3,02 (t, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,51 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,98 (d, 2H).

Exemple 4 (Composé n°5)

Chlorhydrate de N,N-diéthylcarbamate de 8-méthoxy-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e]indazol-1-yle

10

4.1 6-méthoxy-2-hydroxy-3,4-dihydro-naphtalén-1-yloate de méthyle

Dans un réacteur de 1 L sont introduits 3,4 g (85,12 mmoles) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, 180 mL de toluène et 4,78 mL (56.75 mmoles) de diméthylcarbonate. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à reflux. Une solution de 5 g (28,37 mmoles) 15 de 7-méthoxy-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-one dans 100 mL de toluène est ensuite ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis acidifié par ajout de 30 mL d'acide acétique. 30 mL d'eau sont ajoutés et la phase organique séparée est décantée, lavée avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La 20 phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange de chlorure de méthylène et d'heptane) 3,9 g (16,64 mmoles) du produit attendu sont obtenus et engagés tel quel dans l'étape suivante.

25 4.2 1-hydroxy-8-méthoxy-4,5-dihydro-2*H*-benzo[e]indazole

Dans un réacteur de 0,5 L on introduit 3,9 g (16,65 mmoles) de produit obtenu à l'étape 4.1 et 4,06 mL (83,24 mmoles) d'hydrazine monohydrate. Le mélange est solubilisé dans 166 mL d'acide acétique et chauffé à reflux pendant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi puis concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 30 100 mL d'acétate d'éthyle et 100 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 100 mL d'eau puis une fois avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré dans 50 mL d'éther éthylique puis filtré pour conduire à 2,4 g (11,1 mmoles) de produit attendu.

35

4.3 1-hydroxy-8-méthoxy-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e]indazole

Dans un réacteur de 0,1 L sont introduits, sous atmosphère inerte, 1,2 g (5,55 mmoles) de produit obtenu à l'étape 4.2, 1,36 g (6,66 mmoles) de 4-iodopyridine, 0,33 mL (2,77

mmoles) de trans-1,2-diaminocyclohexane, 0,105 g (0,55 mmoles) de iodure de cuivre et 2,94 g (13,87 mmoles) de phosphate de potassium. Le mélange réactionnel est mis en suspension dans 55 mL de dioxane, porté au reflux pendant 24h puis refroidi. Le mélange est ensuite repris dans 1 L d'un mélange 1/1 d'eau et d'acétate d'éthyle. La 5 phase organique est décantée puis lavée à l'eau (50 mL). Cette phase aqueuse est acidifiée à pH 5 par ajouts successifs d'acide acétique. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau puis séché sous pression réduite pour obtenir 0,2 g (0,68 mmoles) du produit de N-arylation attendu. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur 10 colonne de silice (éluants : mélange de dichlorométhane et méthanol) pour obtenir 0,57 g (1,94 mmoles) supplémentaires de produit de N-arylation attendu.

R.M.N. ^1H (DMSO D6) : δ (ppm) : 2,89 (dxd, 2H), 3,09 (dxd, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,2 (dxd, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 8,6 (m, 2H).

15 4.4 N,N-diéthylcarbamate de 8-méthoxy-3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e]indazol-1-yle (Composé n°5)

Dans un réacteur de 0,1 L sont introduits, sous atmosphère inerte, 0,77 g (2,63 mmoles) de produit obtenu à l'étape 4.3, 1,09 g (7,88 mmoles) de carbonate de potassium finement broyé et 0,67 mL (5,25 mmoles) de chlorure de N,N-diéthylcarbamoyle. Le 20 mélange réactionnel est mis en suspension dans 30 mL d'acétonitrile, porté au reflux pendant 24h puis refroidi. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 100 mL d'acétate d'éthyle et 100 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 50 mL d'eau puis une fois avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite 25 séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne (90g silice Merck 15 – 40 microns, éluants : mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle). Le composé ainsi isolé, est recristallisé dans l'isopropanol puis résolubilisé dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. La solution est concentrée à sec sous pression réduite. Après 30 Trituration dans l'éther éthylique, filtration et séchage sous pression réduite, 234 mg (0.59 mmole) du composé attendu sont obtenus.

Point de fusion : 225 - 227 °C

R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,15 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,2 – 3,4 (m, 4H), 3,51 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,82 (d, 2H).

Exemple 5 (Composé n°82)

Chlorhydrate de N,N-diisopropylcarbamate de 7-chloro-4,5-dihydro-3-(pyridin-4-yl)-3H-
5 benzo[e]indazol-1-yle

Dans un réacteur de 1 L, on additionne sous atmosphère inerte, goutte à goutte et à 0°C, sur une suspension de 0,4 g (10,04 mmoles) d'hydrure de sodium dans 17 mL de diméthylformamide, 2,3 g (7,72 mmoles) du mélange d'isomères obtenu à l'étape 3.3 de
10 l'exemple 3, en solution dans 30 mL de diméthylformamide. Après 1 heure d'agitation à température ambiante sont additionnés, goutte à goutte, 1,39 g (8,5 mmoles) de chlorure de N,N-diisopropylcarbamoyle dans 30 mL de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est agité pendant 18h à température ambiante puis est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 300 mL d'acétate d'éthyle et 300 mL
15 d'eau. La phase aqueuse est amenée pH 5 par ajout d'acide acétique. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 200 mL d'eau puis une fois avec 200 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne (300g de silice Merck 15 – 40
20 microns, éluants : mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle).

Le produit ainsi isolé, est transformé en chlorhydrate par solubilisation dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. La solution est concentrée à sec sous pression réduite. Après trituration dans l'éther éthylique, filtration et séchage sous pression réduite, 1,2 g (2,6 mmoles) de produit final sont obtenus.

25 Point de fusion : 237 - 269 °C

R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,29 (m, 12H), 3.02 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3.91 (m, 1H),
4,2 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,35 (dxd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7, 6 (d, 2H), 8,7 (d, 2H).

Exemple 6 (Composé n°84)

30

Chlorhydrate de N,N-diisopropylcarbamate de 7-chloro-3-(pyridin-4-yl)-3H-
benzo[e]indazol-1-yle

Dans un réacteur de 100 mL, on additionne 1,65 g (3,38 mmoles) de N,N-
35 diisopropylcarbamate de 7-chloro-4,5-dihydro-3-(pyridin-4-yl)-3H-benzo[e]indazol-1-yle, préparé selon la méthode décrite à l'exemple 5, 1,105 g (6,21 mmoles) de N-bromosuccinimide et 0,127 g (0,78 mmole) de 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile). Le mélange, mis en solution dans 40 mL de tétrachlorure de carbone, est agité pendant 24h

au reflux puis concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 300 mL de dichlorométhane et 2 mL d'une solution aqueuse d'ammoniaque concentrée. La phase organique est séparée, lavée avec 200 mL d'eau puis avec 200 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine (éluants : mélange de dichlorométhane et méthanol) puis sur une colonne de silice (éluants : mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle).

Le produit ainsi isolé, est transformé en chlorhydrate par solubilisation dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. La solution est concentrée à sec sous pression réduite. Après trituration dans l'éther éthylique, filtration et séchage sous pression réduite, 1,2 g (2,6 mmoles) de produit final sont obtenus.

Point de fusion : 234 - 248 °C

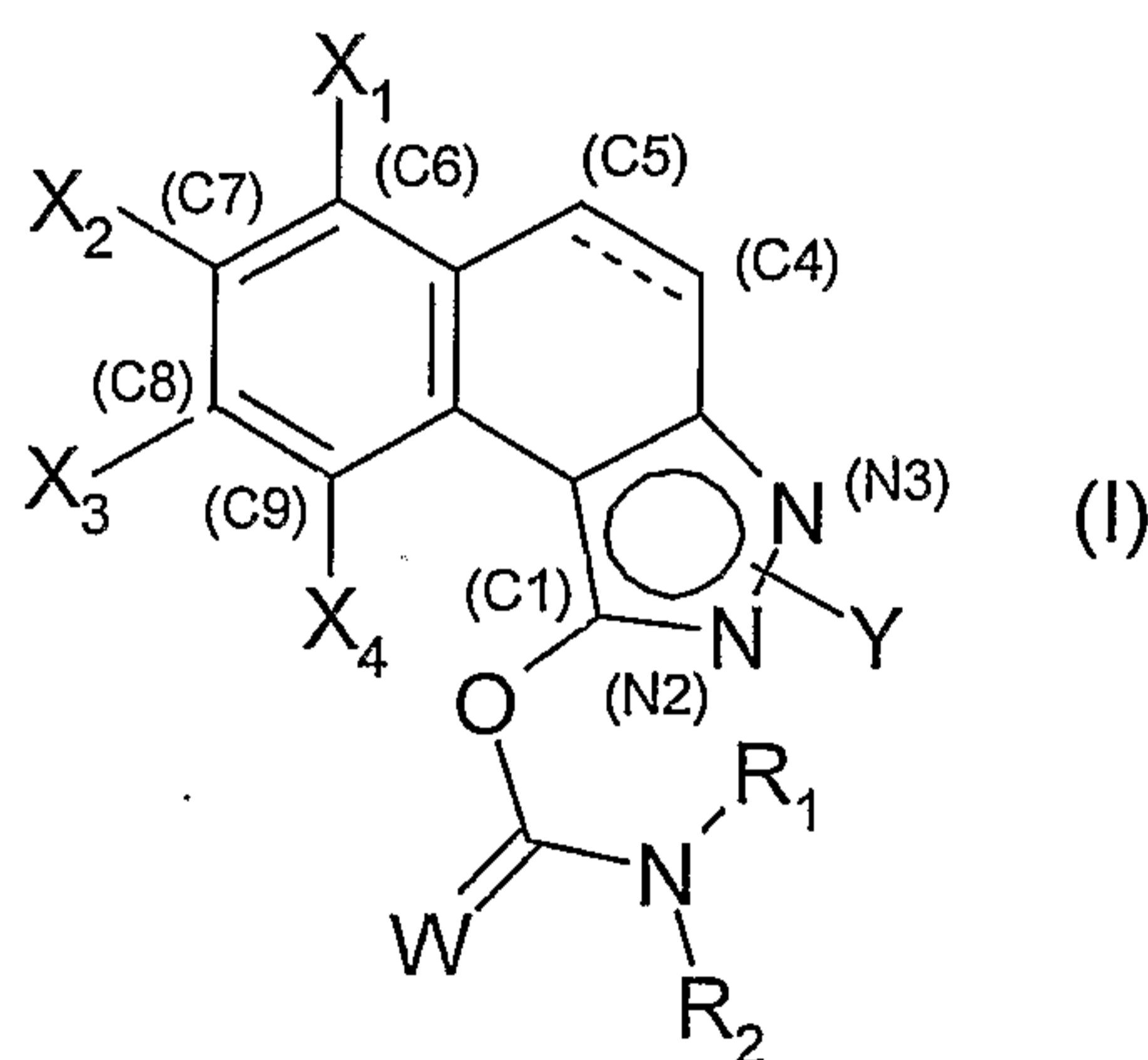
R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,42 (m, 12H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7,6 (dxd, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,79 (d, 2H).

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

Dans la colonne "Sel" de ce tableau, "HCl" désigne un chlorhydrate, "-" désigne un composé à l'état de base. Les rapports molaires acide : base sont indiqués en regard. La colonne "PF" renseigne les points de fusion des produits, les composés amorphes étant caractérisés par leurs résultats d'analyse par spectrométrie de masse (MS).

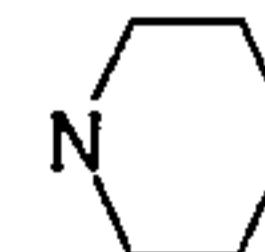
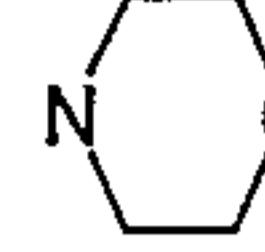
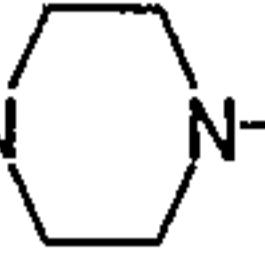
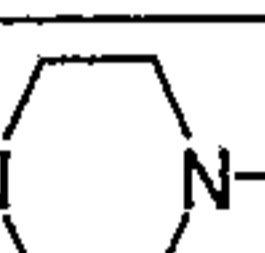
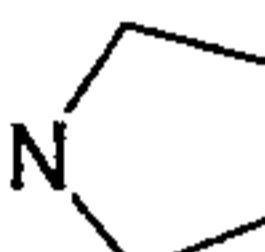
25

Tableau 2

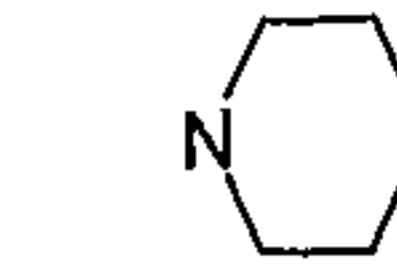
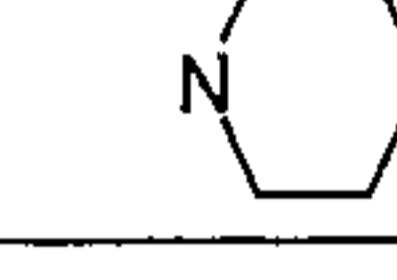
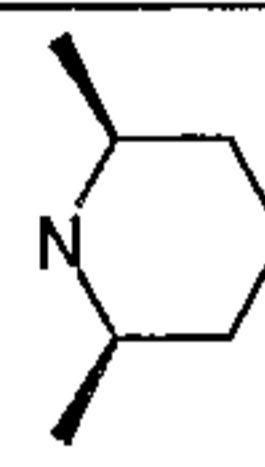


n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	Liaison C4-C5	Y	Sel	PF (°C)
1	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-fluorophényl)	-	141-142
2	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(4-fluorophényl)	-	159-160

n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	Liaison C4-C5	Y	Sel	PF (°C)
3	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	250-251
4	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	224-226
5	H	H	OCH ₃	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	225-227
6	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	simple	2-(4-méthylphényle)	-	130-131
7	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-chlorophényle)	-	148-149
8	H	H	H	H	O		simple	2-(3-chlorophényle)	-	150-151
9	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	simple	2-(3-chlorophényle)	-	128-129
10	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(3-chlorophényle)	-	111-113
11	H	H	H	H	O		simple	2-(3-chlorophényle)	-	155-157
12	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-(3-chlorophényle)	-	116-118
13	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-phényle	-	124-125
14	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-phényle	-	114-116
15	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	2-(3-chlorophényle)	-	75-78
16	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(2-chlorophényle)	-	396*
17	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-éthyl	-	60-61
18	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	2-éthyl	-	348*
19	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	2-(2,2',2"-trifluoroéthyl)	-	402*
20	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-fluorophényle)	-	132-133
21	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-(4-fluorophényle)	-	95-96
22	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	2-(4-fluorophényle)	-	197-198
23	H	H	H	H	O		simple	2-(4-fluorophényle)	-	211-212
24	H	H	H	H	O		simple	2-(4-fluorophényle)	-	174-175
25	H	H	H	H	O		simple	2-(4-fluorophényle)	-	175-176
26	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	simple	2-(4-chlorophényle)	-	211-212
27	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-(4-chlorophényle)	-	203-204
28	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	2-(4-chlorophényle)	-	202-203
29	H	H	H	H	O		simple	2-(4-chlorophényle)	-	212-213

n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	Liaison C4-C5	Y	Sel	PF (°C)
30	H	H	H	H	O	N 	simple	2-(4-chlorophényl)	-	200-201
31	H	H	H	H	O	N 	simple	2-(4-chlorophényl)	-	185-186
32	H	H	H	H	O	N 	simple	2-(4-chlorophényl)	-	157-158
33	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	simple	2-(4-fluorophényl)	-	216-217
34	H	H	H	H	O	N 	simple	2-(4-fluorophényl)	-	167-168
35	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	simple	2-phényl	-	158-159
36	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-phényl	-	146-147
37	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	2-phényl	-	169-170
38	H	H	H	H	O	N 	simple	2-phényl	-	176-177
39	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-fluorophényl)	-	155-156
40	H	H	H	H	O	N(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	simple	2-(4-fluorophényl)	-	143-144
41	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(3-chloro-4-méthylphényl)	-	99-101
42	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(3-chloro-4-fluorophényl)	-	148-150
43	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(3-chloro-4-méthylphényl)	-	131-133
44	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(2,4-difluorophényl)	-	78-80
45	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	298-299
46	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(pyridin-2-yl)	-	108-110
47	H	OCH ₃	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-fluorophényl)	-	161-162
48	H	Br	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-fluorophényl)	-	162-163
49	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(3-chloro-4-fluorophényl)	-	108-110
50	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-méthyl	-	117-118
51	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(3-chlorophényl)	-	125-126
52	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(4-fluorophényl)	-	125-126
53	H	H	H	H	O	N(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	double	2-(4-fluorophényl)	-	154-155
54	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(3-chloro-4-fluorophényl)	-	412*
55	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(3-chloro-4-méthylphényl)	-	118-120
56	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(4-fluorophényl)	-	151-153

n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	Liaison C4-C5	Y	Sel	PF (°C)
57	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(3-chloro-4-fluorophényl)	-	141-143
58	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(3-chloro-4-méthylphényl)	-	141-143
59	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	2-(2,4-difluorophényl)	-	144-146
60	H	OCH ₃	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	208-220
61	H	CH ₃	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	222-225
62	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-3-yl)	HCl 1:1	194-197
63	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(pyridin-3-yl)	HCl 1:1	155-157
64	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	324-326
65	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	233-242
66	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(4-fluorophényl)	-	131-132
67	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-2-yl)	HCl 1:1	122-123
68	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(3-fluorophényl)	-	128-130
69	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(3-fluorophényl)	-	124-126
70	H	Br	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	300-310
71	H	Br	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1:1	233-238
72	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(4-méthylphényl)	-	155-159
73	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-méthylphényl)	-	118-121
74	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(2-fluorophényl)		414*
75	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(4-chlorophényl)	-	177-178
76	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-chlorophényl)	-	148-149
77	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	2-(4-méthoxyphényl)	-	131-132
78	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(4-méthoxyphényl)	-	185-187
79	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	3-(3-fluorophényl)	-	142-144
80	H	Cl	H	H	O	N(CH ₃)Ph	simple	3-(pyridin-4-yl)	-	213-215
81	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-(pyridin-4-yl)	-	184-185
82	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	-	146-148
									HCl 1:1	237-269

n°	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	Liaison C4-C5	Y	Sel	PF (°C)
83	OC H ₃	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	238 - 240
84	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	double	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	234 - 248
85	H	Cl	H	H	O		simple	2-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	153 - 173
86	H	Cl	H	H	O		simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	243 - 248
87	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-(pyridin-3-yl)	HCl 1 : 1	243 - 260
88	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	3-(pyridin-3-yl)	HCl 1 : 1	209 - 213
89	H	Cl	H	H	S	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	290 - 318
90	H	Cl	H	H	O		simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	228 - 252
91	H	Cl	H	H	O	NCH ₃ C(CH ₃) ₃	simple	2-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	350 - 360
92	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	double	3-(pyridin-3-yl)	HCl 1 : 1	238 - 240
93	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	3-(pyridin-2-yl)	-	193 - 195
94	H	F	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	255 - 260
95	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	3-(pyrimidin-2-yl)	-	220 - 222
96	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	simple	2-(pyrazin-2-yl)	-	175 - 176
97	H	F	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	double	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	272 - 280
98	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	double	3-(pyridin-2-yl)	-	213 - 215
99	H	Cl	H	H	O	N(CH ₃) (C(CH ₃) ₃)	simple	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	411*
100	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	double	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	227 - 229
101	H	Cl	H	H	O	N(CH ₃)Ph	double	3-(pyridin-4-yl)	HCl 1 : 1	248 - 268

* [MH]⁺

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

5 Les composés de l'invention présentent également des caractéristiques de solubilité dans l'eau qui favorisent une bonne activité in vivo.

Etude de la liaison [3H]Ro5-4864 aux récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines (sites p ou PBR)

L'affinité des composés de l'invention pour les sites p ou PBR (sites de liaison de type périphérique aux benzodiazépines) a été déterminée.

Les récepteurs sites p peuvent être marqués sélectivement dans des membranes de rein de rat incubées en présence de [³H]Ro5-4864. Les composés de l'invention ont fait

- 5 l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour ces récepteurs.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague Dawley (Iffa Credo) de 180 à 300 mg.

Après décapitation, le rein est prélevé et le tissu est homogénéisé à 4°C au moyen d'un homogénéiseur Polytron^{MC} pendant 2 min à 6/10 de la vitesse maximale, dans 35 volumes de tampon phosphate Na₂HPO₄ 50 mM, à un pH ajusté à 7,5 avec du

- 10 NaH₂PO₄. L'homogénat membranaire est filtré sur gaze et dilué 10 fois avec du tampon.

Le [³H]Ro5-4864 (Activité spécifique : 70-90 Ci/mmol ; New England Nuclear), à une concentration de 0,5 nM, est incubé en présence de 100 µl de l'homogénat membranaire dans un volume final de 1 ml de tampon contenant le composé à tester.

- Après une incubation de 3 h à 0°C, les membranes sont récupérées par filtration sur
15 filtres Whatman GF/B^{MC} lavés avec 2 fois 4,5 ml de tampon d'incubation froid (0°C). La quantité de radioactivité retenue par le filtre est mesurée par scintigraphie liquide.

Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage d'inhibition de la liaison du [³H]Ro5-4864, puis la concentration IC₅₀, concentration qui inhibe 50% de la liaison spécifique, sont déterminés.

- 20 Les IC₅₀ des composés les plus actifs de l'invention présentent des valeurs allant de 0,5 nM à 300 nM. Notamment les composés n° 14, 20 et 56 du tableau 2 présentent des IC₅₀ respectives de 1,6 nM ; 2,8 nM et 1,4 nM.

Les composés de l'invention sont donc des ligands affins pour les récepteurs de type
25 périphérique aux benzodiazépines.

Etude de l'activité neuroprotectrice

Test de survie des motoneurones après section du nerf facial chez le rat âgé de 4 jours

- Après lésion du nerf facial chez le rat immature, les motoneurones du noyau facial
30 subissent une mort neuronale par apoptose. L'évaluation de la survie neuronale est réalisée à l'aide de méthodes histologiques et comptage neuronal.

Des rats immatures de 4 jours sont anesthésiés au pentobarbital (3 mg/kg par voie i.p.). Le nerf facial droit est dégagé et sectionné, à sa sortie du foramen stylomastoïdien. Après le réveil, les ratons sont remis avec leur mère et traités, pendant 7 jours, par une
35 ou deux administrations quotidiennes, par voie orale ou intrapéritonéale, à des doses allant de 1 à 10 mg/kg.

7 jours après la lésion, les animaux sont décapités, et les cerveaux congelés dans l'isopentane à -40°C. Le noyau facial est coupé au cryostat, en sections de 10 µm, dans

sa totalité. Les motoneurones sont colorés au crésyl violet et comptés à l'aide du logiciel Histo^{MC} (Biocom^{MC}).

Dans ce modèle, les composés de l'invention augmentent la survie neuronale de 38 à 78 %. Le tableau 3 ci-dessous présente les résultats du test de survie des motoneurones pour les composés n° 14, 20 et 56 du tableau.

Tableau 3

n°	14	20	56
% augmentation de la survie des neurones (10mg/kg po)	38%	59%	74%

- 10 Les résultats des essais montrent que les composés les plus actifs de l'invention favorisent la neuroprotection.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à 15 traiter une pathologie dans laquelle les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines sont impliqués.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide 20 pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la prévention et/ou le traitement des neuropathies périphériques de différents types, comme les neuropathies traumatiques ou ischémiques, neuropathies infectieuses, alcooliques, 25 diabétiques, médicamenteuses ou génétiques, ainsi que des affections du motoneurone, telle que les amyotrophies spinales et la sclérose latérale amyotrophique. Ces médicaments trouveront également une application dans le traitement des maladies neurodégénératives du système nerveux central, soit de type aigu comme les accidents vasculaires cérébraux et les traumatismes crâniens et médullaires, soit de type 30 chronique comme les maladies auto-immunes (sclérose en plaques), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et toute autre maladie dans laquelle l'administration de facteurs neuroprotecteurs/neurotrophes est censée avoir un effet thérapeutique.

- Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à la prévention et/ou au traitement de l'anxiété, de l'épilepsie et des troubles du sommeil. En effet, les ligands des sites p ou PBR stimulent la production de neurostéroïdes tels que la pregnénolone, la déhydroépiandrostérone, et la 3-
- 5 alphahydroxy-5-alphaprégnan-20-one en favorisant le transfert du cholestérol de l'extérieur à l'intérieur de la membrane mitochondriale. Ces neurostéroïdes modulent l'activité du complexe macromoléculaire GABA_A-canal chlorure et ainsi peuvent produire des activités anxiolytiques, anti-convulsivantes et sédatives.
- 10 Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés dans les traitements de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, de la glomérulonéphrite, de la néphropathie diabétique, de l'ischémie et de l'insuffisance cardiaques, de l'infarctus du myocarde, de l'ischémie des membres inférieurs, du vasospasme coronaire, de l'angine de poitrine, des pathologies associées aux valves cardiaques, des maladies cardiaques
- 15 inflammatoires, des effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou aux suites d'une chirurgie cardiaque, de l'athérosclérose et de ses complications thromboemboliques, de la resténose, des rejets de greffes, des conditions liées à une prolifération ou une migration incorrecte des cellules musculaires lisses.

- 20 Par ailleurs, des données récentes de la littérature indiquent que le récepteur de type périphérique aux benzodiazépines pourrait jouer un rôle fondamental dans la régulation de la prolifération cellulaire et les processus de cancérisation. D'une manière générale, et par comparaison avec des tissus normaux, une densité accrue de récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est observée dans différents types de tumeurs et
- 25 cancers.

Dans les astocytes humains, le niveau d'expression du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines est corrélé avec le degré de malignité de la tumeur, l'index de prolifération et la survie des patients. Dans les tumeurs cérébrales humaines, l'augmentation du nombre de récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est utilisée comme une indication diagnostique en imagerie médicale et comme cible thérapeutique pour des conjugués formés d'un ligand du récepteur de type périphériques aux benzodiazépines et d'une drogue cytostatique. Une densité élevée de récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est également observée dans les carcinomes ovariens et les cancers du sein. Concernant ces derniers, il a été démontré que le niveau d'expression des récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est relié au potentiel agressif de la tumeur ; de plus la présence d'un agoniste du

récepteur de type périphérique aux benzodiazépines stimule la croissance d'une lignée de cancer mammaire.

L'ensemble de ces résultats, qui suggère une fonction délétère du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines dans les processus de cancérisation, constitue une base pertinente pour la recherche de ligands synthétiques spécifiques du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines capables d'en bloquer les effets.

Les composés peuvent donc être utilisés pour le traitement des tumeurs et cancers.

10

Les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines sont également présents au niveau de la peau et, à ce titre, les composés utilisables selon l'invention peuvent être utilisés pour la prophylaxie ou le traitement des stress cutanés.

Par stress cutané, on entend les différentes situations qui pourraient provoquer des dommages en particulier au niveau de l'épiderme, quel que soit l'agent qui provoque ce stress. Cet agent peut être interne et/ou externe à l'organisme, comme un agent chimique ou radicalaire, ou bien externe, comme un rayonnement ultraviolet.

Ainsi les composés utilisables selon l'invention sont destinés à prévenir et à lutter contre les irritations cutanées, les dartres, les érythèmes, les sensations dysesthésiques, les sensations d'échauffement, les prurits de la peau et/ou des muqueuses, le vieillissement et peuvent aussi être utilisés dans les désordres cutanés tels que, par exemple, le psoriasis, les maladies prurigineuses, l'herpès, les photodermatoses, les dermatites atopiques, les dermatites de contact, les lichens, les prurigos, les prurits, les piqûres d'insectes, dans les fibroses et autres troubles de la maturation des collagènes, dans les désordres immunologiques ou encore dans des affections dermatologiques comme l'eczéma.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la prévention et le traitement des maladies inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires pulmonaires.

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

- 10 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes 15 d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

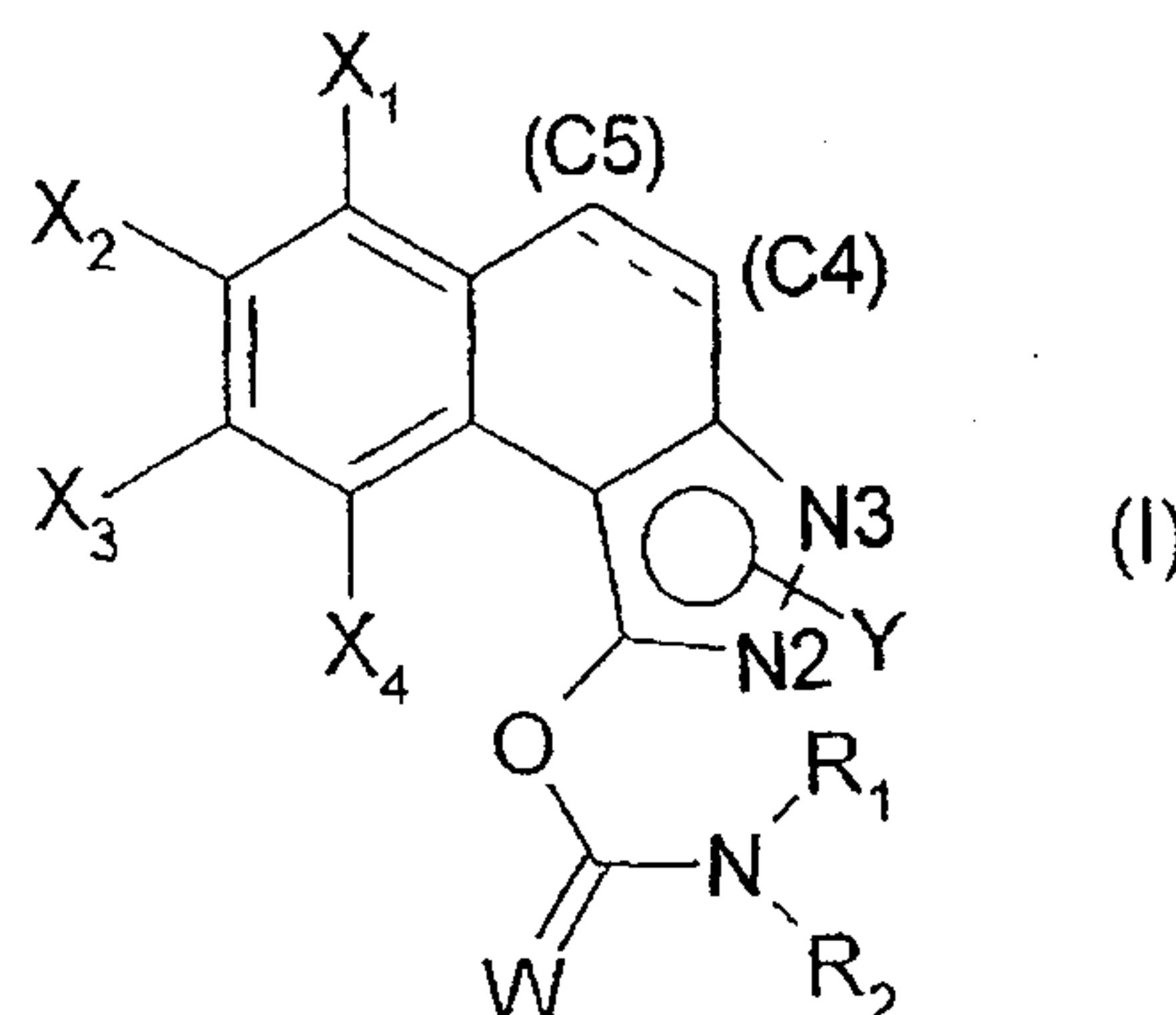
20	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscaramellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
25	Stéarate de magnésium	3,0 mg

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,001 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

- 30 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.
- 35 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvates.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)



5

dans laquelle

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle,

10 C₁-C₆-alcoxy ou C₁-C₆-fluoroalcoxy ;

Y est en position (N2) ou (N3) ;

quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;

15 quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou un groupe hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;

les groupes aryle ou hétéroaryl étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes

20 C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂- et C₁-C₆-fluoroalkyle ;

la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone, benzyle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et

25 R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comprenant de 4 à 7 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ou benzyle ;

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
 W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome
 d'hydrogène ou d'halogène, un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;
 5 X₄ représente un atome d'hydrogène ;
 Y est en position (N2) ou (N3) ;
 quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-
 fluoroalkyle, aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroarylle
 comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;
 10 quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle comprenant de 6 à 10
 atomes de carbone ou un groupe hétéroarylle comprenant de 5 à 6 chaînons et
 comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;
 les groupes aryle ou hétéroarylle étant éventuellement substitués par un ou
 plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes
 15 C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-alcoxy ;
 la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;
 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle
 comprenant de 6 à 10 atomes de carbone, ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂
 forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, comprenant de 4 à 7
 20 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre
 hétéroatome, éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle ;
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que
 25 W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome
 d'hydrogène ou d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;
 X₄ représente un atome d'hydrogène ;
 Y est en position (N2) ou (N3) et représente un groupe aryle comprenant de 6
 30 à 10 atomes de carbone ou hétéroarylle comprenant de 5 à 6 chaînons et
 comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;
 les groupes aryle ou hétéroarylle étant éventuellement substitués par un ou
 plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes
 C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-alcoxy ;

la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone, ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, comprenant de 4 à 7

5 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;

X₄ représente un atome d'hydrogène ;

15 Y est en position (N3) et représente un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroaryle comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes

20 C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-alcoxy ;

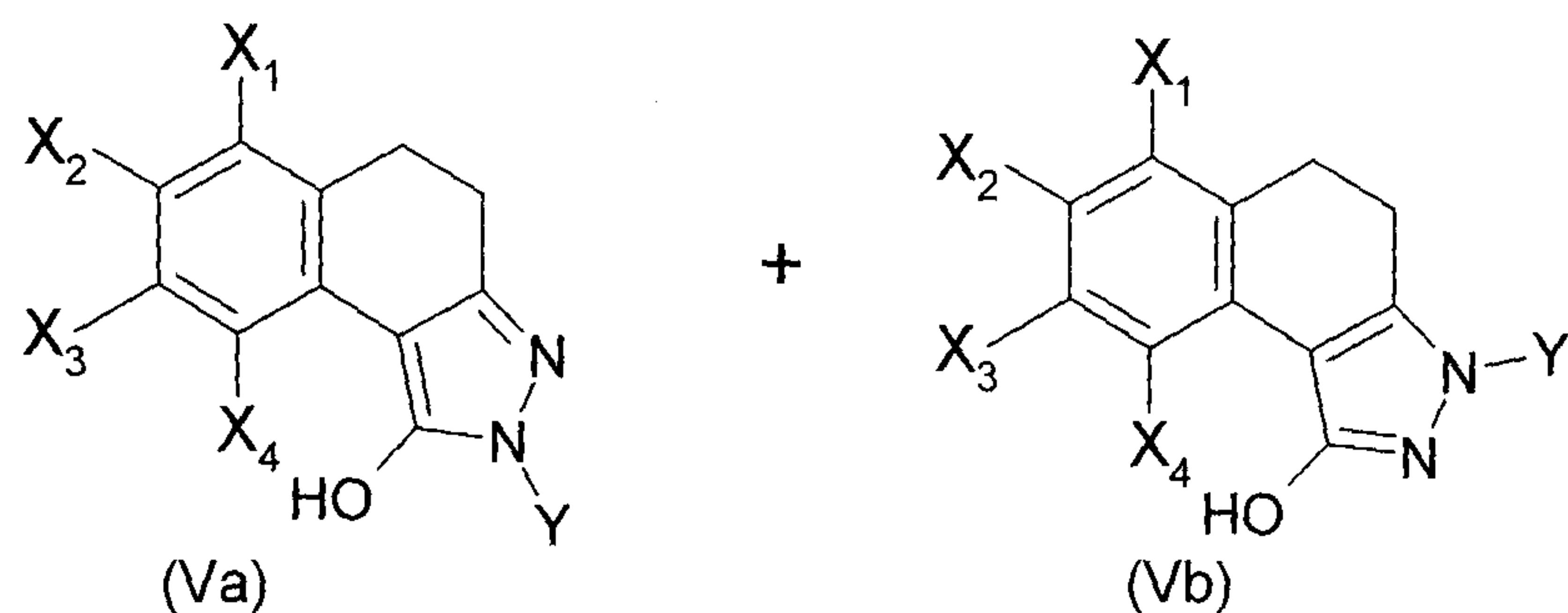
la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone, ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, comprenant de 4 à 7

25 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

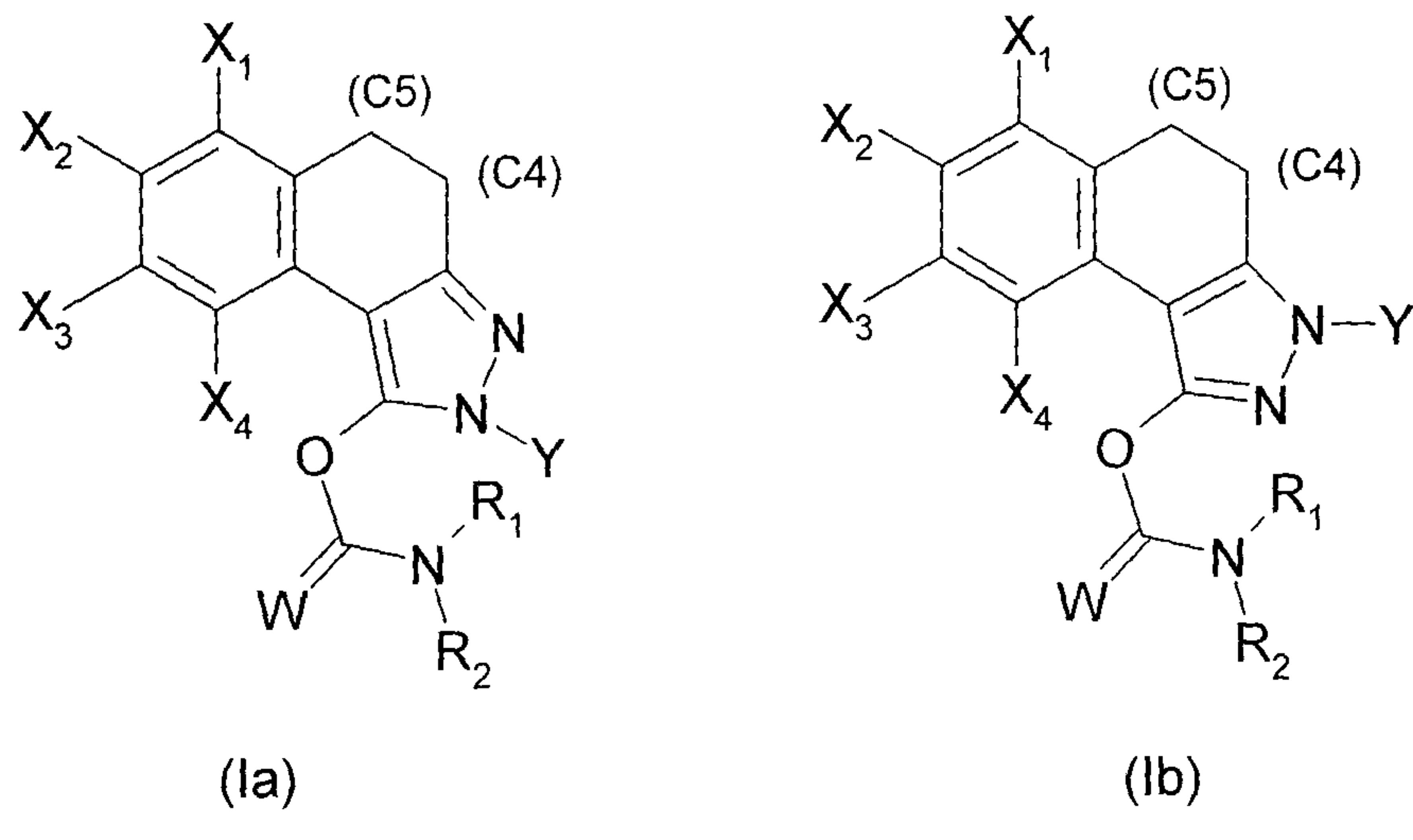
5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1,
30 caractérisé en ce que l'on fait réagir

un mélange constitué des isomères de position de formules générales (Va) et
(Vb),



dans lesquelles X₁, X₂, X₃, X₄ et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et dans lesquelles le groupe Y est respectivement en position (N2) et (N3) du cycle pyrazole,

- 5 avec un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule générale CIC(W)NR₁R₂, dans laquelle W, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'une base,
pour obtenir, après séparation, les composés de formules générales (Ia) et (Ib),



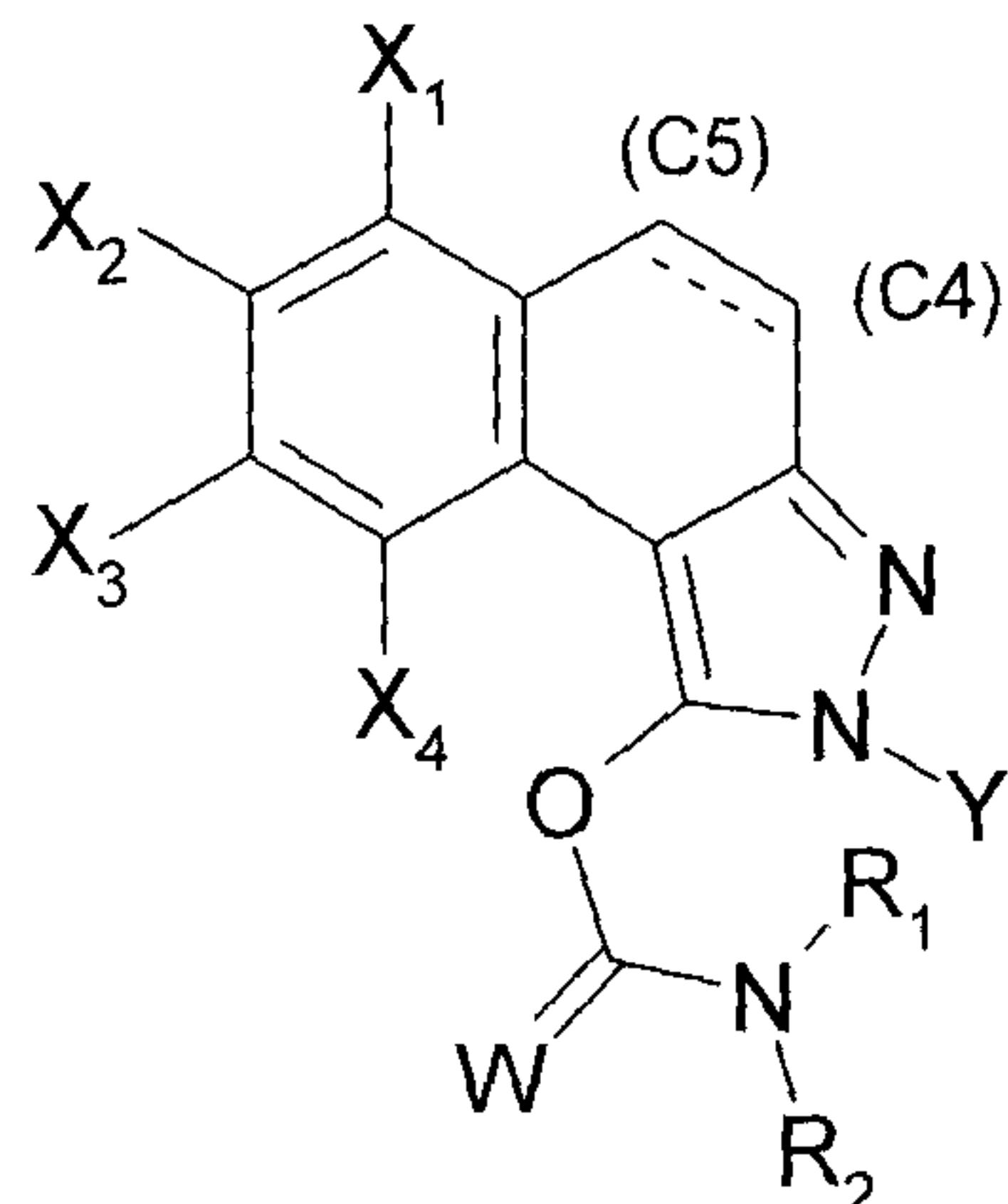
10

(Ia)

(Ib)

la liaison simple en position C4-C5 étant ensuite éventuellement déhydrogénée pour former une liaison double.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (Ia)

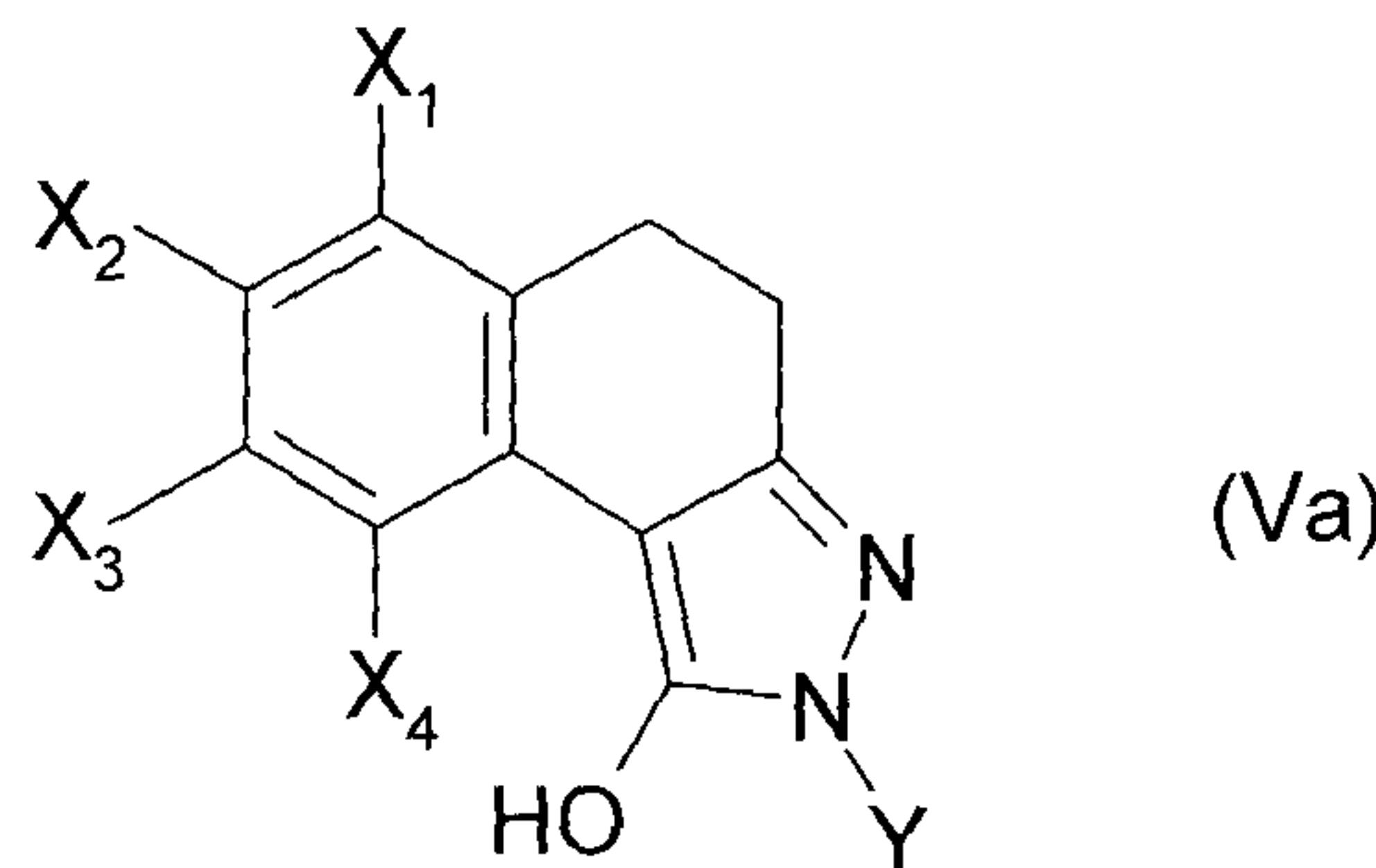


(Ia)

dans laquelle

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- 5 X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy ou C₁-C₆-fluoroalcoxy ;
Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et
10 comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;
les groupes aryle ou hétéroaryl étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂- et C₁-C₆-fluoroalkyle ;
- 15 la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;
R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone, benzyle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle, comprenant de 4 à 7 chaînons et comprenant un atome d'azote et éventuellement un autre
20 hétéroatome, éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle ou benzyle ;
caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (Va),

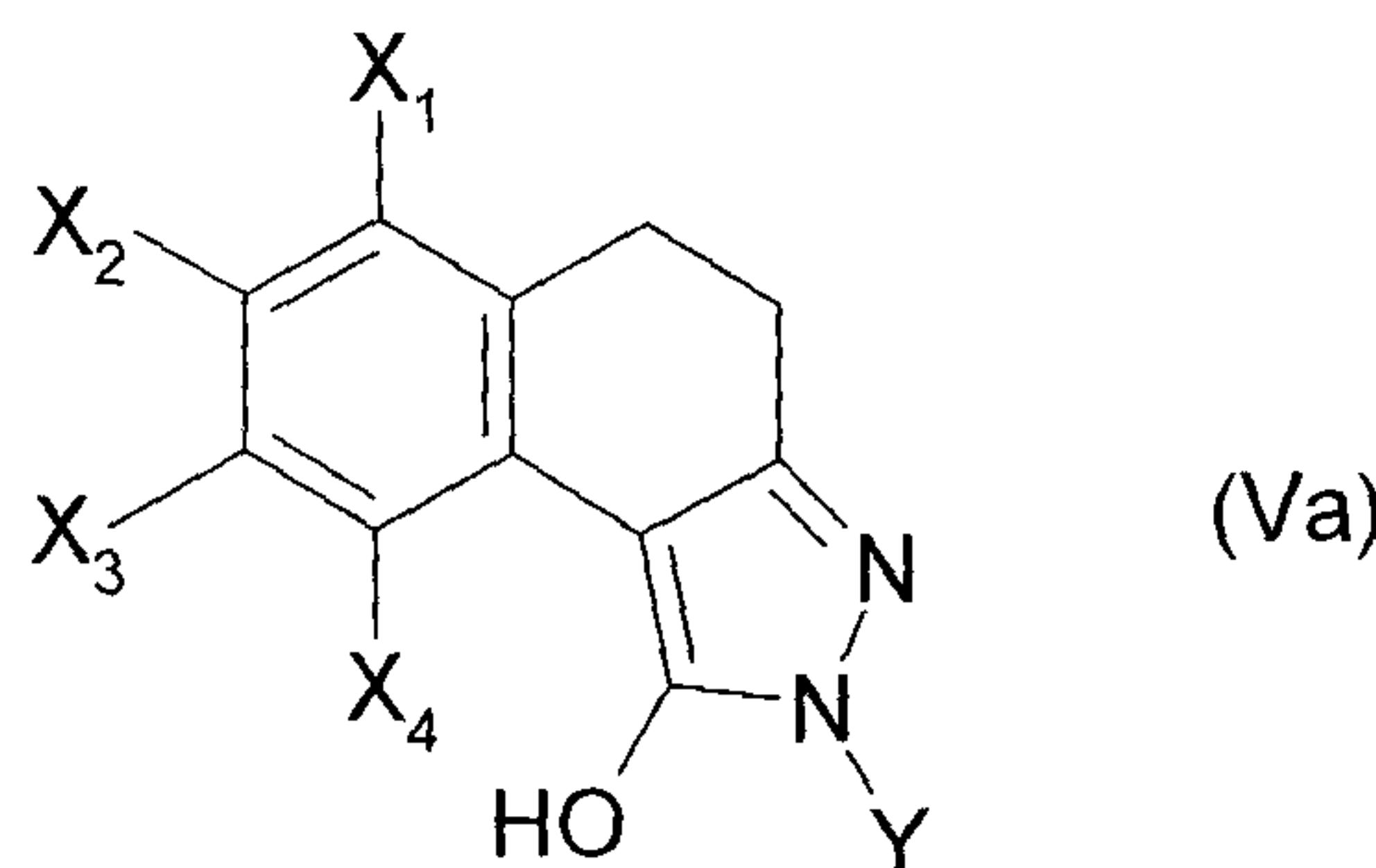


dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et Y sont tels que définis dans la formule générale (Ia) ci-dessus,

avec un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule générale $\text{CIC}(W)\text{NR}_1\text{R}_2$,

- 5 dans laquelle W , R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule générale (Ia) ci-dessus, en présence d'une base,
la liaison simple en position C4-C5 étant ensuite éventuellement déhydrogénée pour former une liaison double.

10 7. Composé de formule (Va)



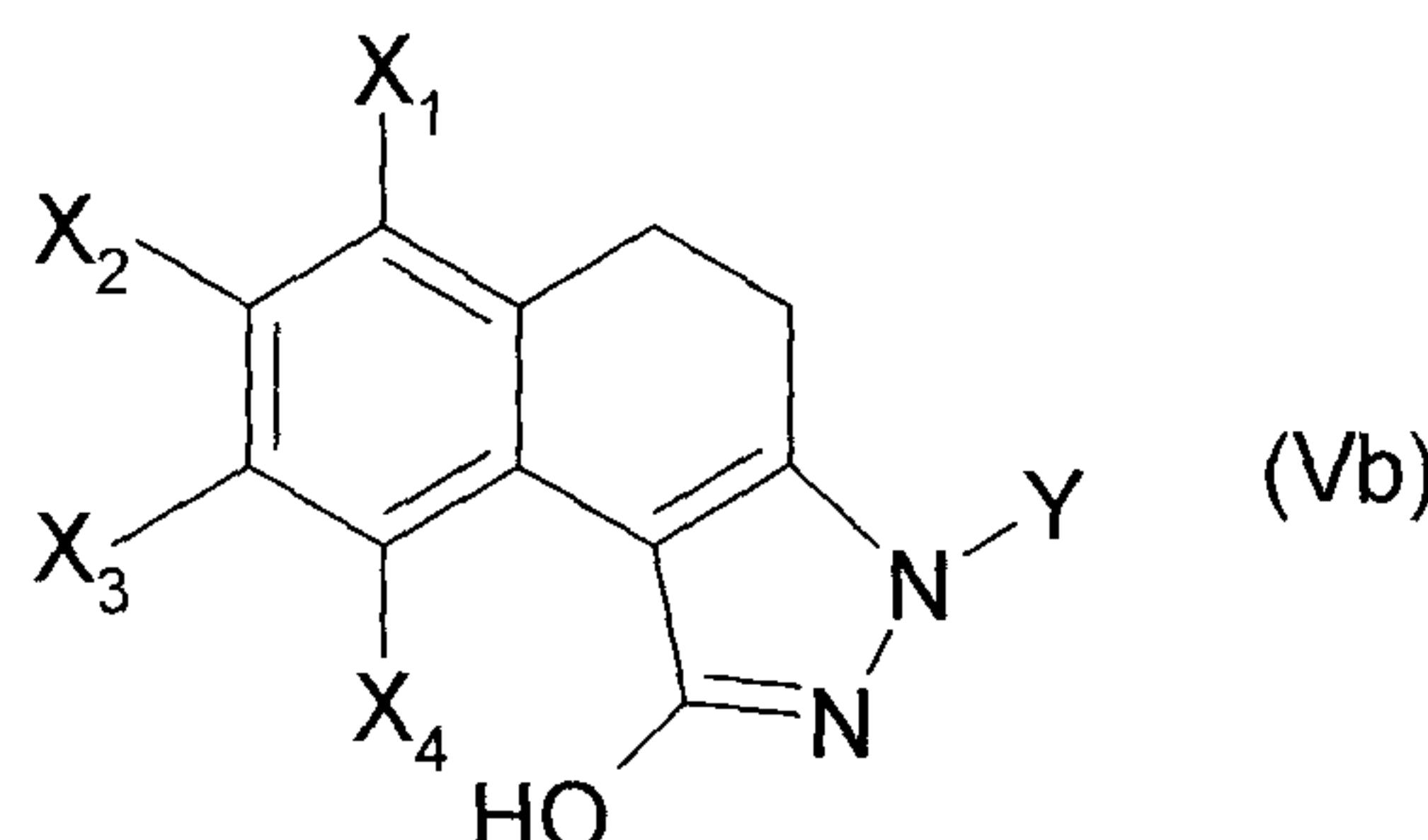
dans laquelle

- X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome 15 d'hydrogène ou d'halogène, un groupe cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -fluoroalkyle, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxy ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ -fluoroalcoxy ;

Y représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -fluoroalkyle, aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;

- 20 les groupes aryle ou hétéroaryl étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl-S(O)-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl-S(O)₂- et $\text{C}_1\text{-C}_6$ -fluoroalkyle.

8. Composé de formule (Vb)



dans laquelle

- 5 X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy ou C₁-C₆-fluoroalcoxy ;
Y représente un groupe aryle comprenant de 6 à 10 atomes de carbone ou hétéroaryl comprenant de 5 à 6 chaînons et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes ;
- 10 les groupes aryle ou hétéroaryl étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂- et C₁-C₆-fluoroalkyle.

- 15 9. Utilisation d'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 pour la prévention ou le traitement des neuropathies périphériques, des affections du motoneurone, des maladies neurodégénératives du système nerveux central, de l'anxiété, de l'épilepsie, des troubles du sommeil, de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, de la glomérulonéphrite, de la néphropathie diabétique, de l'ischémie et de l'insuffisance cardiaques, de l'infarctus du myocarde, de l'ischémie des membres inférieurs, du vasospasme coronaire, de l'angine de poitrine, des pathologies associées aux valves cardiaques, des maladies cardiaques inflammatoires, des effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou aux suites d'une chirurgie cardiaque, de l'athérosclérose et ses complications thrombo-emboliques, de la resténose, des rejets de greffes, des conditions liées à une prolifération ou une migration incorrectes des cellules musculaires lisses, des tumeurs et cancers, des

stress cutanés, des maladies inflammatoires chroniques, de la polyarthrite rhumatoïde, et des maladies inflammatoires pulmonaires.

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

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les neuropathies périphériques, les affections du motoneurone, les maladies neurodégénératives du système nerveux central, l'anxiété, l'épilepsie, les troubles du sommeil, l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, la glomérulonéphrite, la néphropathie diabétique, l'ischémie et l'insuffisance
15 cardiaques, l'infarctus du myocarde, l'ischémie des membres inférieurs, le vasospasme coronaire, l'angine de poitrine, les pathologies associées aux valves cardiaques, les maladies cardiaques inflammatoires, les effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou aux suites d'une chirurgie cardiaque, l'athérosclérose et ses complications thrombo-emboliques, la resténose, les rejets
20 de greffes, les conditions liées à une prolifération ou une migration incorrectes des cellules musculaires lisses, les tumeurs et cancers, les stress cutanés, les maladies inflammatoires chroniques, la polyarthrite rhumatoïde, et les maladies inflammatoires pulmonaires.

