

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 septembre 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/112678 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 207/44 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
C07D 207/323 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/000052

(22) Date de dépôt international :

20 janvier 2009 (20.01.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

08/00308 22 janvier 2008 (22.01.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUBOIS, Laurent [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). MACHNIK, David [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). MALANDA, André [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

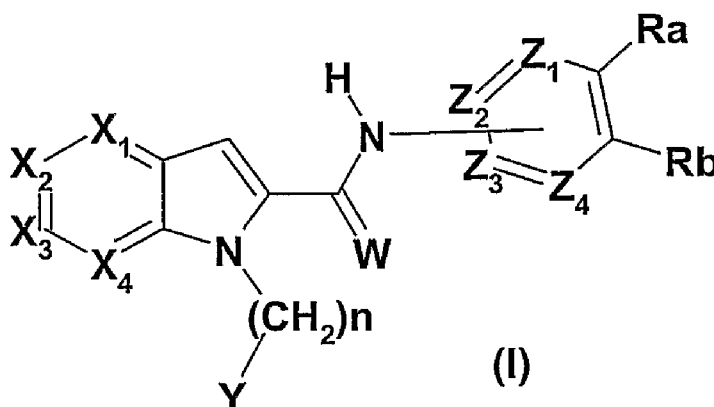
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZABICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE CARBOXAMIDES AZABICYCLIQUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.



(57) Abstract : The invention relates to the compounds of general formula (I) in which X₁, X₂, X₃ and X₄ are, independently of one another, a nitrogen atom or a C-R₁ group; Z₁, Z₂, Z₃ and Z₄ are, independently of one another, a nitrogen atom or a C-R₂ group; Ra and Rb form, together with the carbon atoms which bear them, a five-membered ring, this ring comprising a nitrogen atom and carbon atoms, this ring being partially saturated or unsaturated and being optionally substituted with one or more substituents R₃; W is an oxygen or sulphur atom; n is equal to 0, 1, 2 or 3; Y is an optionally substituted aryl or heteroaryl; in the form of a base or of an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or of a solvate. Process for the preparation thereof and therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention concerne les composés

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/112678 A2



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

de formule générale (I) dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C-R₁; Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, ou un groupe C-R₂; Ra et Rb forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle à cinq chaînons, ce cycle comportant un atome d'azote et des atomes de carbone, ce cycle étant partiellement saturé ou insaturé et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R₃; W représente un atome d'oxygène ou de soufre; n est égal à 0, 1, 2 ou 3; Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué; 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.

DERIVES DE CARBOXAMIDES AZABICYCLIQUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

Les documents WO2006/024776, WO2006/072736, WO2007/010144, WO2007/010138 décrivent des dérivés de carboxamides bicycliques, présentant une activité antagoniste ou agoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

Il existe toujours un besoin de trouver de nouveaux ligands pour les récepteurs de type TRPV1, présentant des améliorations en termes d'activité fonctionnelle, de profil métabolique et / ou de profil de sécurité.

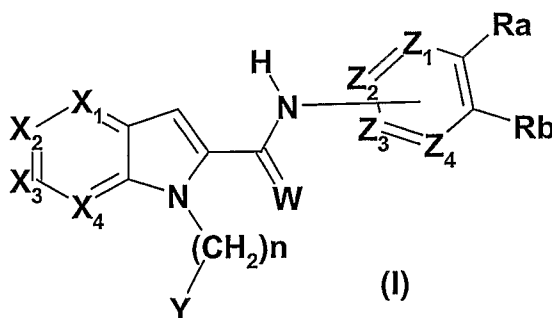
La présente invention répond à ce besoin en fournissant des dérivés de carboxamides azabicycliques qui présentent une activité antagoniste ou agoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

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

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

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

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



dans laquelle :

X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C-R₁ ;

2

Etant entendu que quand l'un des X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres correspondent à un groupe C-R₁ ;

Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe C-R₂,

l'un, au moins, des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et

l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 , correspondant à un atome de carbone, étant lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ;

Ra et Rb forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle à cinq chaînons, ce cycle comportant un atome d'azote et des atomes de carbone, ce cycle étant partiellement saturé ou insaturé et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R₃ ;

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxy, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, thiol, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, C(O)NR₄R₅, OC(O)NR₄R₅, -Si-(C₁-C₆-alkyl)₃, -SF₅, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène ou hétéroaryle ; les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O- étant éventuellement substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅, les groupes aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₁ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, arylthio-C₁-C₆-alkyle, hétéroarylthio-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-

alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, C₃-C₇-cycloalkylthio, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-thio, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)-C₃-C₇-cycloalkyle, -S(O)-C₁-C₃-alkylène-C₃-C₇-cycloalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂⁻, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂⁻, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂⁻, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂⁻, SO₂NR₄R₅, -Si-(C₁-C₆-alkyl)₃, -SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, C(O)NR₄R₅, OC(O)NR₄R₅, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₅-alkylène, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio ; les groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-O-, hydroxy, thiol, C₁-C₆-fluoroalcoxy ;

R₃, représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, thiol, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-alcoxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyloxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₃-alkylène, C(O)NR₄R₅, C(O)O-C₁-C₆-alkyle, CO₂H, ou un groupe oxo ou thio ; les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-alcoxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyloxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₃-alkylène pouvant être substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅ ;

ou

R₃, représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O), C₁-C₆-alkyle-S(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)-, aryle-S(O)₂⁻, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂⁻, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂⁻, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂⁻, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂⁻, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-,

hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R_9 ; les groupes C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, pouvant être substitués par un groupe hydroxy, C_1 - C_6 -alcoxy ou NR_4R_5 ;

R_4 et R_5 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_5 -alkylène ou aryle, ou R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine ; le groupe NR_4R_5 étant éventuellement substitué par un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle- $S(O)_2$ -, C_1 - C_6 -alkyle- $S(O)_2$ -, C_1 - C_6 -fluoroalkyle- $S(O)_2$ -, C_3 - C_7 -cycloalkyl- $S(O)_2$ -, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène- $S(O)_2$ -, aryle- $C(O)$ -, C_1 - C_6 -alkyle- $C(O)$ -, C_3 - C_7 -cycloalkyl- $C(O)$ -, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène- $C(O)$ -, C_1 - C_6 -fluoroalkyle- $C(O)$ -, hydroxy, C_1 - C_6 -alkyloxy, C_3 - C_7 -cycloalkyloxy, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylénoxy, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, aryloxy- C_1 - C_6 -alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy- C_1 - C_6 -alkylène, hétéroaryloxy ;

R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_3 - C_7 -cycloalkyloxy, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylénoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, nitro ou cyano ; ou R_6 et R_7 forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe $C(O)$ qui les portent ;

R_8 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_3 - C_7 -cycloalkyloxy, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylénoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

ou R_6 et R_8 forment ensemble un sultame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe $S(O)_2$ qui les portent ;

R₉ représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy ; ces groupes étant éventuellement substitués par un groupe OH, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅ ; ou bien R₉ représente un groupe nitro, cyano ou NR₄R₅.

Dans les composés de formule générale (I) :

- le ou les atomes de soufre peuvent être sous forme oxydée (S(O) ou S(O)₂) ;
- le ou les atomes d'azote peuvent éventuellement être sous forme oxydée (N-oxyde).

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

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- C_t-C_z : une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7 ; par exemple C₁-C₃ est une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;

- un alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, etc ;
- un alkylène : un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C₁₋₃-alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- un cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique, saturé ou partiellement insaturé. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un cycloalkyloxy : un radical -O-cycloalkyle où le groupe cycloalkyle est tel que précédemment défini ;
- un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un fluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un thioalkyle ou alkyle-thio : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un aryle : un groupe aromatique mono- ou bicyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupe aryle, on peut citer les groupes phényle ou naphthyle ;
- un hétéroaryle : un groupe mono- ou bicyclique aromatique de 5 à 12 chaînons contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

A titre d'exemples d'hétéroaryle monocyclique, on peut citer les groupes imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, furanyle, thiophényle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, triazinyle.

A titre d'exemples d'hétéroaryle bicyclique, on peut citer les groupes indolyle, isoindolyle, benzofuranyle, benzothiophényle, benzoxazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzofuranyle, isobenzothiazolyle, pyrrolo[2,3-*c*]pyridinyle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrrolo[3,2-*b*]pyridinyle, pyrrolo[3,2-*c*]pyridinyle, pyrrolo[1,2-*a*]pyridinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, cinnolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, pyrrolo[1,2-*a*]imidazolyle, imidazo[1,2-*a*]pyridinyle, imidazo[1,2-

a]pyridazinyle, imidazo[1,2-c]pyrimidinyle, imidazo[1,2-a]pyrimidinyle, imidazo[1,2-a]pyrazinyle, imidazo[4,5-b]pyrazinyle, imidazo[4,5-b]pyridinyle, imidazo[4,5-c]pyridinyle, pyrazolo[2,3-a]pyridinyle, pyrazolo[2,3-a]pyrimidinyle, pyrazolo[2,3-a]pyrazinyle.

- « oxo » signifie « =O »;
- « thio » signifie « =S ».

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un premier sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ; R_1 étant tel que défini dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un second sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels l'un de X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres de X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ; R_1 étant tel que défini dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels parmi X_1 , X_2 , X_3 et X_4 l'un de X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ; R_1 étant tel que défini dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatrième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle ou -Si(C₁-C₆-alkyl)₃.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un cinquième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe CF₃ ou Si(CH₃)₃.

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

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

Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle.

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

Y représente un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle ; ou bien Y représente un pyridinyle ou un thiazolyle.

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

Y représente un phényle, éventuellement substitué par un atome de fluor, un groupe méthyle ou CF₃ ; ou bien Y représente un pyridinyle ou un thiazolyle.

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

Y représente un phényle, éventuellement substitué par un atome de fluor, un groupe méthyle ou CF₃.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un onzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels W représente un atome d'oxygène.

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

Z₁, Z₂, Z₃ et Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe C-R₂,

l'un des Z₁, Z₂, Z₃ et Z₄ correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 , correspondant à un atome de carbone, étant lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ;
et les deux autres de Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un groupe C- R_2 ;
 R_2 étant tel que défini dans la formule générale (I).

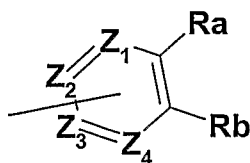
Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un treizième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe C- R_2 ,
l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;
l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 , correspondant à un atome de carbone, étant lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ;
et les deux autres de Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un groupe CH.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatorzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Ra et Rb forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle à cinq chaînons, ce cycle comportant un atome d'azote et des atomes de carbone, ce cycle étant partiellement saturé ou insaturé et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R_3 ;
 R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;
 R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alkyle-C(O)-.

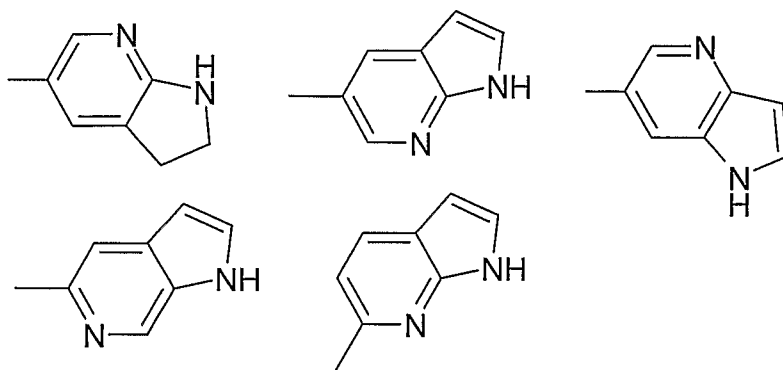
Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quinzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Ra et Rb forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle à cinq chaînons, ce cycle comportant un atome d'azote et des atomes de carbone, ce cycle étant partiellement saturé ou insaturé et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R_3 ;
 R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$.

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

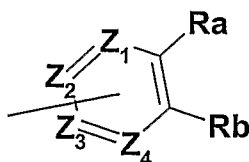


est choisi parmi les groupes



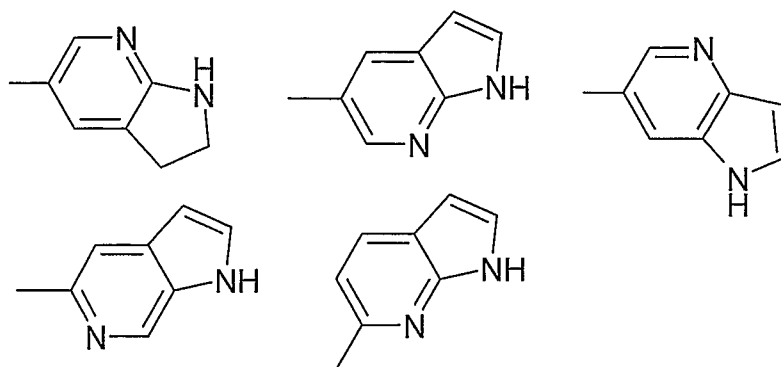
ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ci-dessus.

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



est choisi parmi les groupes

11



l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

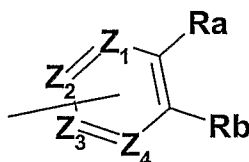
ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

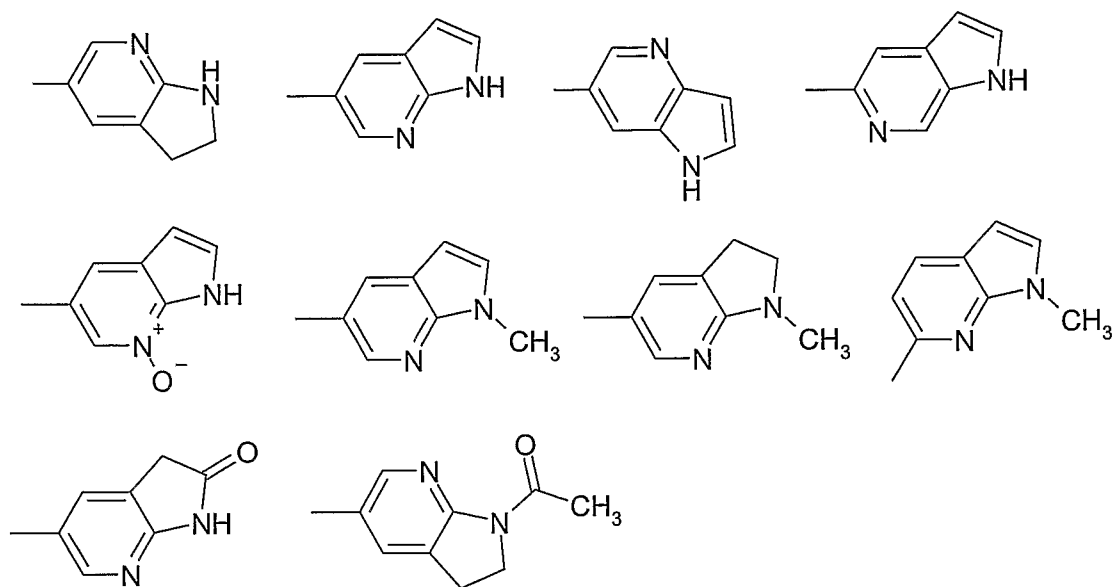
R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -alkyle- $C(O)$ -.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-huitième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels le groupe

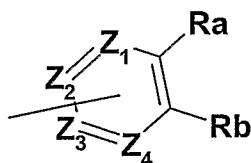


est choisi parmi les groupes suivants :

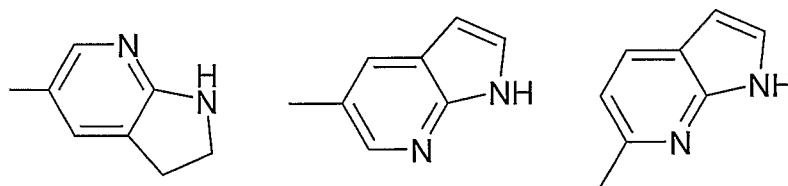
12



Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-neuvième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels le groupe

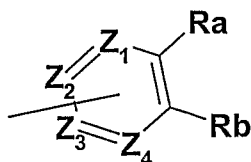


est choisi parmi les groupes



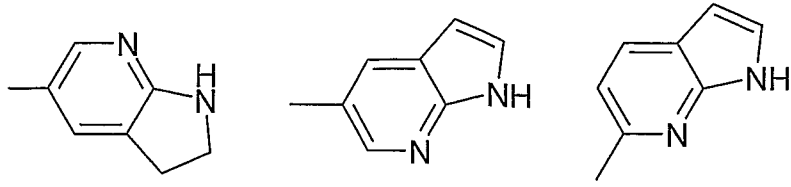
ces groupes étant éventuellement substitués par R₂ et R₃ comme défini dans la formule générale (I) ci-dessus.

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



est choisi parmi les groupes

13



l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

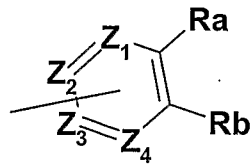
ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

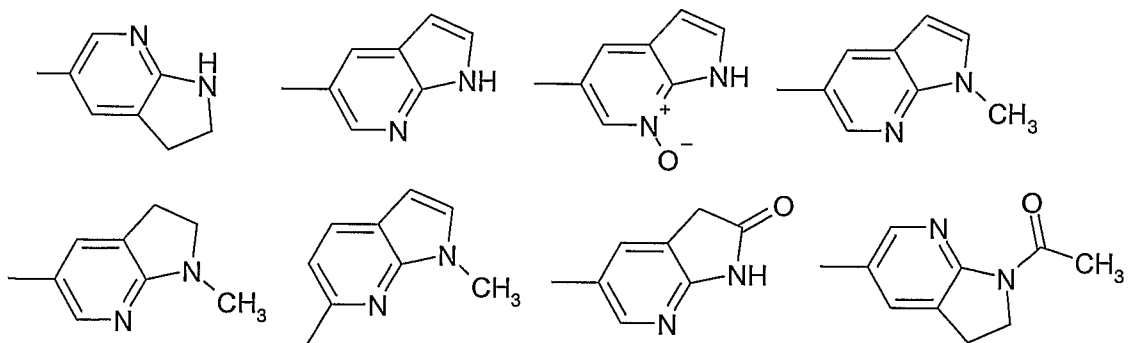
R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -alkyle- $C(O)$ -.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-et-unième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels le groupe



est choisi parmi les groupes suivants :



Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-deuxième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels les définitions de X_1 , X_2 , X_3 , et X_4 , n , Y , W , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 ; R_a et R_b données ci-dessus sont combinées.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels soit X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ; soit parmi X_1 , X_2 , X_3 et X_4 l'un de X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ;

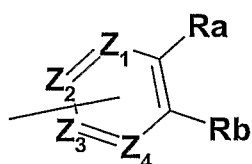
R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle ou -Si(C₁-C₆-alkyl)₃ ;

n est égal à 1 ;

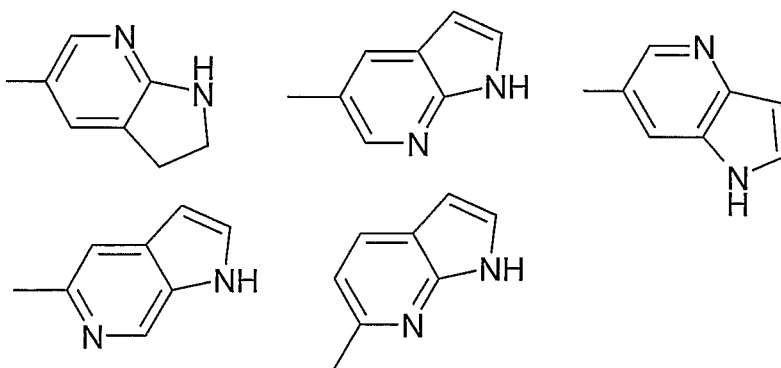
Y représente un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle ; ou bien Y représente un pyridinyle ou un thiazolyle ;

W représente un atome d'oxygène ;

le groupe



est choisi parmi les groupes



l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alkyle-C(O)-.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-quatrième sous-groupe de composés est défini tel que

les composés pour lesquels

X_1 , X_2 , X_3 , et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ;

R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, phényle ou isoxazole ; le groupe phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

R_4 et R_5 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle,

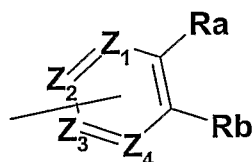
W représente un atome d'oxygène ;

n est égal à 0 ;

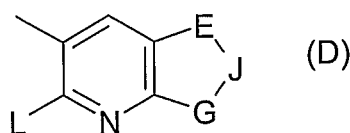
Y représente un phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ; ou Y représente un isoxazole ;

R₉ représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, cyano ;

le groupe



représente le groupe D :



dans lequel

L représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₄-alcoxy ;

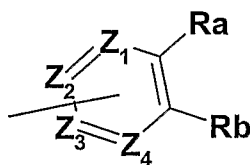
le cycle à cinq chaînons est partiellement saturé ou insaturé ; J représente N ou C=O ; lorsque J représente N, alors E et G représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C=O ou CH₂ ; lorsque J représente C=O, alors l'un de E et G représente un groupe C=O ou CH₂, et l'autre de E et G représente un groupe N-R' ; R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₄-alkyle ou aryle-C(O)-, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ; sont exclus.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-cinquième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X_1 , X_2 , X_3 , et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre un groupe C- R_1 ; et R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de fluor.

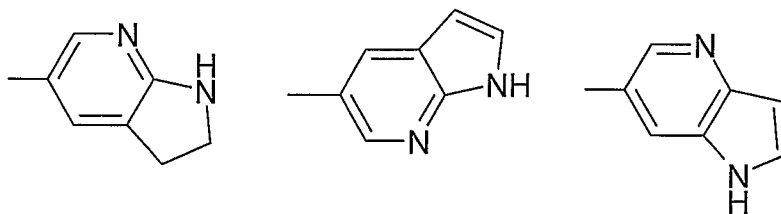
Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-sixième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels n est égal à 1 et Y représente un aryle, plus particulièrement un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-septième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels W représente un atome d'oxygène.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-huitième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels le groupe



est choisi parmi les groupes



ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ci-dessus.

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

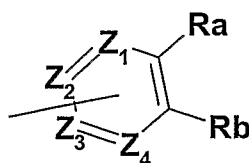
X_1 , X_2 , X_3 , et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre un groupe C- R_1 ; et R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de fluor ;

n est égal à 1 ;

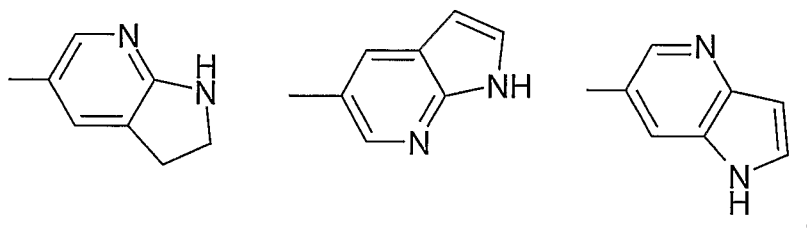
Y représente un aryle, plus particulièrement un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor ;

W représente un atome d'oxygène ;

le groupe



est choisi parmi les groupes



ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ci-dessus.

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

- 1 N -(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 2 N -(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 3 N -(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 4 N -(1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 N -(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 6 N -(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

- 7 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 8 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 9 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 10 *N*-(7-Oxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 11 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 12 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 13 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 14 *N*-(1-Méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 16 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 17 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 18 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 19 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 21 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 22 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 23 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

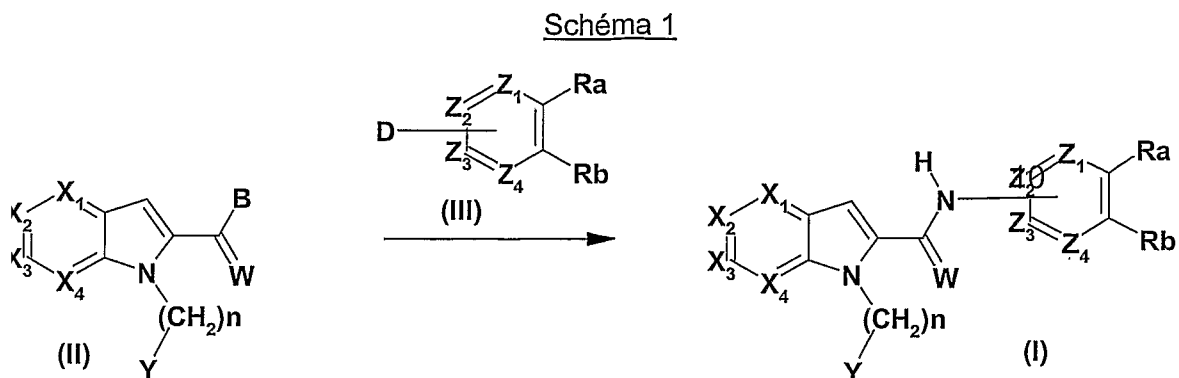
- 24 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 26 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 27 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 28 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 29 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-3-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 30 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 31 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 32 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 33 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 34 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 35 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 36 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 37 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 38 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 39 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 40 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

- 41 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine -2-carboxamide
- 42 *N*-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 43 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 44 *N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide
- 45 *N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide
- 46 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 47 *N*-(1-Méthyl-1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

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 partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « *Advances in Organic Chemistry* », J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

On entend par groupe protecteur, dans ce qui suit, un groupe pouvant être momentanément incorporé à une structure chimique dans le but d'inactiver temporairement une partie de la molécule lors d'une réaction et qui peut être facilement être enlevé à une étape ultérieure de la synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des références concernant leurs propriétés sont donnés dans T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3rd Edition, Wiley Interscience 1999.

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



Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, n, Y et W sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et B correspond à un groupe hydroxyle, avec une amine de formule générale (III), dans laquelle Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Ra et Rb sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D correspond à un groupe amino, en présence d'un agent de couplage tel qu'un dialkylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy][tris(pyrrolidino)]phosphonium, le diéthylcyanophosphonate ou tout autre agent de couplage connu de l'homme du métier, éventuellement en présence d'une base comme la triéthylamine, dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide.

Le composé de formule générale (II), pour lequel B représente un groupe C₁-C₆-alcoyle, peut être transformé en composé de formule générale (II), où B représente un groupe hydroxyle, par l'action d'une base telle que la soude ou la potasse en solution dans un solvant tel que l'éthanol. Le composé de formule générale (II), où B représente un groupe hydroxyle peut, par la suite, être transformé en composé de formule générale (II), où B représente un atome de chlore, par l'action d'un agent chlorant tel que le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le dichlorométhane.

Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, n, Y et W sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et B correspond à un atome de chlore, avec une amine de formule générale (III), dans laquelle Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Ra et Rb sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D correspond à un groupe

amino, par réaction en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène.

Les composés de formule générale (I) peuvent également être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y et W sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et B correspond à un groupe C_1 - C_6 -alcoyle, avec un amidure, résultant de (III), dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra et Rb sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D correspond à un groupe amino, et d'un réactif organométallique tel que le triméthylaluminium. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant tel que le toluène.

En partant de composés de formule générale (II), dans laquelle B représente un groupe NH_2 , W représente un atome d'oxygène et X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus, le composé de formule générale (I) peut être obtenu par réaction avec le composé de formule générale (III), dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra et Rb sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D correspond à un groupe partant tel que défini ci-dessus, tel qu'un atome de brome ou un groupe triflate, par exemple selon une méthode analogue à celle décrite dans *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, 123 (31), 7727, ou selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier, en présence d'un sel de cuivre en quantité catalytique, en présence d'une quantité catalytique d'un ligand du cuivre, tel qu'une diamine, le tout en présence d'une base comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le dioxane.

Dans le schéma 1, les composés de formule générale (II) et les autres réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce, décrits dans la littérature ou préparés par analogie à des procédés décrits dans la littérature (D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2, 186 ; T.M. Williams *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (9), 1291 ; JP2001151771A2, WO2006/024776, WO2006/072736, WO2007/010144, WO2007/010138, WO2007088277 par exemple).

Les composés de formule générale (III), quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce, décrits dans la littérature ou préparés par analogie à des procédés décrits dans la littérature (*Tetrahedron Lett.* **1987**, 1589, *Synthesis* **2005**, 15, 2503, *Synthesis* **2008**, 2, 201, WO2006040520).

Les composés de formule générale (II) ou (I), pour lesquels l'un des X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 , correspond à un atome de carbone substitué par un groupe alkyle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium ou le fer, réalisée sur les composés de formules générales (II) ou (I) correspondants, substitués par un atome d'halogène, tel qu'un chlore, en présence par exemple d'un halogénure d'alkylmagnésium ou d'un halogénure d'alkylzinc, selon les méthodes décrites dans la littérature (A. Furstner et al *J Am Chem Soc* **2002**, 124(46), 13856 ; G. Quéguiner et al *J Org Chem* **1998**, 63(9), 2892) par exemple, ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (II) ou (I), pour lesquels l'un des X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 , correspond à un atome de carbone substitué par un groupe cyano, aryle ou hétéroaryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, réalisée sur les composés de formule générale (II) ou (I) correspondants, substitués, par exemple, par un atome de brome, en présence de cyanure de triméthylsilyle, d'acide arylboronique ou d'acide hétéroarylboronique, ou par toute autre méthode décrite dans la littérature ou connue de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ou (II) pour lesquels l'un des X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 , correspond à un atome de carbone substitué par un groupe NR_4R_5 , NR_6COR_7 ou $NR_6SO_2R_8$, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (I) ou (II) correspondants, substitués, par exemple, par un atome de brome, par réaction de couplage respectivement avec une amine, un amide ou une sulfonamide en présence d'une base, d'une phosphine et d'un catalyseur à base de palladium, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ou (II) substitués par un groupe $C(O)NR_4R_5$, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (I) ou (II) correspondants substitués par un groupe cyano, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ou (II) substitués par un groupe $-S(O)$ -alkyle ou $-S(O)_2$ -alkyle, peuvent être obtenus par oxydation des composés de formule générale (II) ou (I) correspondants, substitués par un groupe thioalkyle, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (II) ou (I), substitués par un groupe NR_4R_5 , NR_6COR_7 ou $NR_6SO_2R_8$, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (II) ou (I) correspondants, substitués par un groupe nitro, par exemple par

réduction, puis acylation ou sulfonylation, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (II) ou (I), substitués par un groupe $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ peuvent être obtenus par une méthode analogue à celle décrite dans *Pharmazie* 1990, 45, 346, ou selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

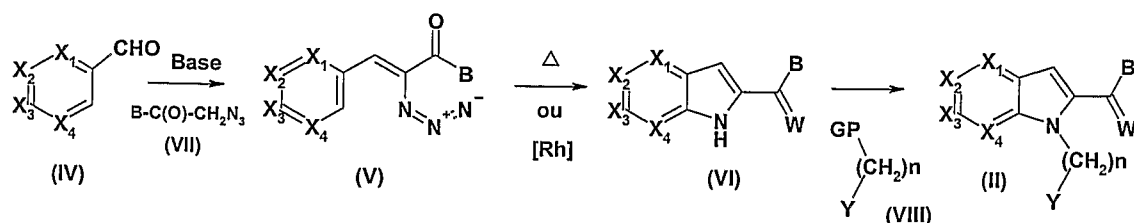
Les composés de formule générale (I) ou (II) dans laquelle W représente un atome de soufre peuvent, par exemple, être obtenus par réaction des composés de formule générale (I) ou (II) correspondants dans lesquels W représente un atome d'oxygène, avec un réactif tel que le réactif de Lawesson.

Les composés de formule générale (I) pour lesquelles R_3 correspond à un groupe protecteur porté par un azote, tel qu'un groupe acétyle, éthoxycarbonyl, tertbutyloxycarbonyl ou un groupe benzyloxycarbonyl, peuvent être déprotégés, selon des méthodes chimiques connues de l'homme de l'art, pour conduire à des composés de formule générale (I) où R_3 est un atome d'hydrogène.

Les composés de formule générale (I) dans lesquels l'un, au moins, des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspond à un groupe N-oxyde peuvent, par exemple, être obtenus par réaction des composés de formule générale (I) correspondants dans lesquels l'un, au moins, des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspond à un atome d'azote, avec un réactif tel que l'acide métachloroperbenzoïque.

Les composés de formule générale (II) du schéma 1, dans laquelle l'un des X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 représente un groupe C- R_1 où R_1 correspond à un groupe $-\text{Si}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})_3$ et B représente un groupe C₁-C₆-alcoyle, peuvent être obtenus, par exemple, selon la méthode illustrée dans le schéma 2.

Schéma 2



Selon cette méthode, les composés de formule générale (II), définis tel que n est égal à 1, 2 ou 3, sont obtenus par réaction des composés de formule générale (VI)

correspondants avec un réactif de formule générale (VIII), dans laquelle GP représente un groupe partant tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode et n est égal à 1, 2 ou 3. La réaction de formation des composés de formule générale (II) peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétone (n = 1 : Kolasa T., *Bioorg.Med.Chem.* 1997, 5 (3) 507, n = 2 : Abramovitch R., *Synth. Commun.*, 1995, 25 (1), 1).

Lorsque le composé de formule générale (VIII) est défini tel que n est égal à 1, 2 ou 3 et GP représente un groupe hydroxyle, les composés de formule générale (II), peuvent être obtenus par réaction du composé de formule générale (VI) avec un composé de formule générale (VIII) en présence d'une phosphine telle que, par exemple, la triphénylphosphine et d'un réactif tel que, par exemple, l'azodicarboxylate de diéthyle en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne (O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28).

De façon analogue, les composés de formule générale (II), peuvent être obtenus par réaction du composé de formule générale (VI) avec un composé de formule générale (VIII) en présence d'une phosphine supportée sur une résine et d'un réactif tel que, par exemple, l'azodicarboxylate de diisopropyle en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne.

Lorsque le composé de formule générale (VIII) est défini tel que n est égal à 0 et GP représente un groupe partant tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode, la réaction de formation des composés de formule générale (II) peut être réalisée par application et adaptation des méthodes décrites par S. L. Buchwald et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7727 et **2002**, 124, 11684), de préférence sous atmosphère inerte en milieu basique, par exemple en présence de triphosphate de potassium, en présence d'un sel de cuivre tel que l'iodure de cuivre, éventuellement en présence d'un additif tel que la N,N'-diméthylcyclohexane-1,2-diamine, le tout dans un solvant organique tel que le toluène.

Les composés de formule générale (VI) sont préparés à partir d'aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques substitués par un groupe silanyle de formule générale (IV), dans laquelle X₁, X₂, X₃ et X₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) et l'un d'entre eux correspondant à un groupe silanyle, par réaction avec un azidoacétate d'alkyle de formule générale (VII) dans laquelle B représente un groupe C₁-C₆-alcoxyle, tel que l'azidoacétate d'éthyle par exemple, en présence d'une

base telle que l'éthoxide de sodium, dans un solvant comme l'éthanol ou le méthanol, pour conduire aux azido-2-cinnamates d'alkyles de formule générale (V). Ces derniers sont ensuite transformés en ester indoliques ou azaindoliques au reflux d'un solvant, par exemple dans le xylène ou le toluène, par adaptation de protocoles décrits dans la littérature (Hemetsberger et al *Monatsh. Chem.*, **1969**, 100, 1599 et **1970**, 101, 161 ; P. Roy et al *Synthesis.*, **2005**, 16, 2751-2757 ; R. Guillard et al *J. Heterocyclic. Chem.*, **1981**, 18, 1365-1377 ; W.Rees et al *J. Chem. Soc., perkin trans 1* **1984**, 2189-2196 ; P. Molina et al *J. org. Chem.*, **2003**, 68(2), 489-499 ; C. Moody et al *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2189-2196 ; J. Sawyer et al *J. Med. Chem* , **2005**, 48, 893-896 ; D. Tanner *Synlett* **2006**, 18, 3140-3144).

Alternativement, la formation des composés de formule générale (VI) peut être obtenue par décomposition de l'azido-2-cinnamate d'alkyle de formule générale (V), en présence d'un complexe dimère de rhodium, dans un solvant tel que le toluène à une température comprise entre 25°C et 60°C, selon une adaptation de protocoles décrits dans la littérature (Tom G. Drivers et al *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7500-7501 ; J. Sawyer et al *J. Med. Chem* , **2005**, 48, 893-896).

Les aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques substitués par un groupe silanyle de formule générale (IV), quand ils ne sont pas disponibles dans le commerce, peuvent être obtenus à partir des aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques correspondants, de préférence masqués sous la forme d'un acétal par exemple, substitués par un atome d'halogène tel qu'un brome ou un iode, dans la position où le groupe silanyle doit être introduit :

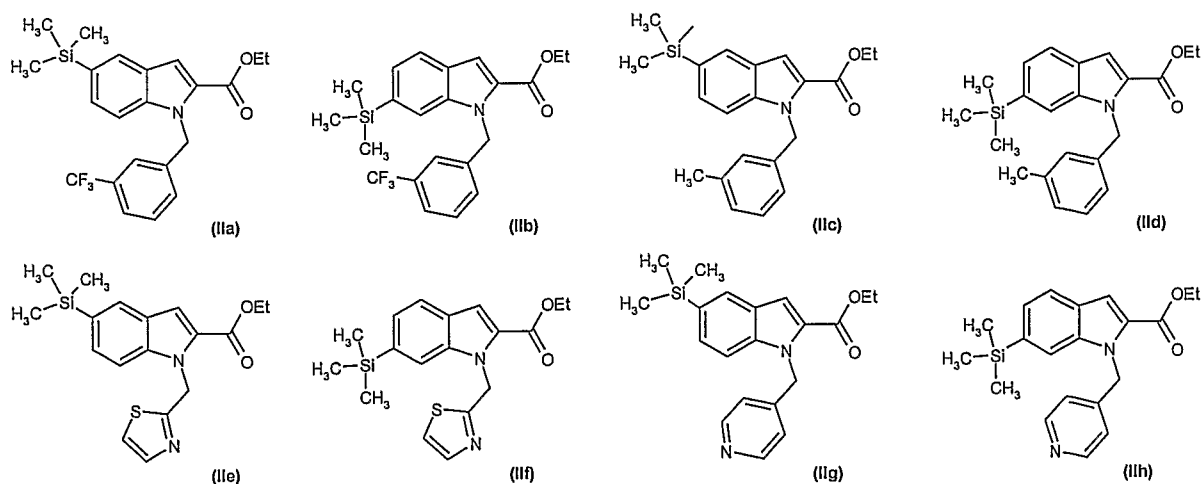
- par exemple par réaction avec un disilane tel que l'hexaméthylidisilane, en présence d'une quantité catalytique d'un complexe métallique, de préférence un complexe de palladium, comme par exemple le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, sans solvant ou dans un solvant, de préférence polaire comme par exemple l'hexaméthylphosphoramide, en présence d'une base comme le carbonate de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant (adaptation des protocoles décrits dans la littérature : J. Babin et al *J. organométal. Chem.*, **1993**, 446 (1-2), 135-138 ; E. Shirakawa et al *Chem. Commun.*, **2000**, 1895-1896 ; L. Goossen et al *Synlett*, **2000**, 1801-1803 ; H. Matsumoto et al *J. organométal. Chem.*, **1975**, 85, C1 ; FR2677358).

- par exemple par réaction avec un disilane tel que l'hexaméthylidisilane, en présence d'une base forte, comme par exemple le méthoxide de potassium ou de sodium, dans

un solvant polaire comme par exemple l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT), à une température proche de 20°C (adaptation des protocoles décrits dans la littérature : A.I Meyers et al *J. org. Chem.*, **1977**, 42 (15), 2654-2655 ; K. Ishimaru et al *Heterocycles.*, **2001**, 55 (8), 1591-1597).

Les aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques substitués par un groupe silanyle de formule générale (IV), quand ils ne sont pas disponibles dans le commerce, peuvent également être obtenus à partir des aromatiques ou hétéroaromatiques dihalogénés correspondants, tel qu'un dérivé dibromé, dans la position où le groupe silanyle doit être introduit, par échange avec un organométallique, comme par exemple le n-butyllithium. Les aromatiques ou hétéroaromatiques métalliques ainsi formés peuvent ensuite réagir avec des organohalogénosilanes ou être transformés en dérivés formylés par adaptation des méthodes décrits dans la littérature. La réaction est menée de préférence à des températures basses comprises entre -110°C et la température ambiante, dans un solvant comme l'éther ou le THF (adaptation des protocoles décrits dans la littérature : Bao-Hui Ye et al *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 3593-3601 ; P. Pierrat et al *Synlett* **2004**, 13, 2319-2322 ; K.T.Warner et al *Heterocycles* **2002**, 58, 383 ; D. Deffieux et al *J. organométal. Chem.*, **1994**, 13 (6), 2415-2422 ; WO2005080328 ; S.G.Davies et al *J. Chem. Soc, perkin trans 1* **1991**, 501 ; G. Queguiner et al *J. Org. Chem.* , **1981**, 46, 4494-4497 ; G. Breton et al. *Tetrahedron* **2000**, 56 (10), 1349-1360 ; S. De Montis et al. *Tetrahedron* **2004**, 60 (17), 3915-3920 ; L. Buchwald et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4960-4976).

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules générales (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) et (IIh), dans lesquelles Et représente un groupe éthyle. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).



Les esters (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (II g) et (II h) sont préparés selon les procédés décrits dans les exemples n°9, 10, 14, 16, 21, 38, 40 et 41.

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

Exemple 1 (Composé N°1)

***N*-[1-Acétyle-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)-méthyle]-1*H*-indole-2-carboxamide**

1.1 Acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyle)-1*H*-indole-2-carboxylique

On ajoute une solution aqueuse de soude, préparée à partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de pastille de soude dans 50 mL d'eau, à une solution de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyle)-1*H*-indole-2-carboxyle d'éthyle (WO2006/024776) dans 241 mL d'éthanol. Le mélange est chauffé durant deux heures puis concentré sous pression réduite. Le solide résultant est repris dans 200 mL d'eau. La solution est lavée avec deux fois 100 mL d'éther éthylique, acidifiée par ajouts successifs de petites quantités d'acide chlorhydrique concentré puis extraite avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est finalement lavée deux fois avec 100 mL d'eau, une fois avec 50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient, après séchage à 50°C sous pression réduite, 6,4 g du produit attendu sous la forme d'un solide qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

1.2 1-Acétyle-5-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

On agite vigoureusement, 6 heures à température ambiante et sous 5 atmosphères d'hydrogène, une suspension de 0,43 g (2,08 mmoles) de 1-acétyle-2,3-dihydro-5-nitro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (*Tetrahedron Lett.* **1987**, 1589) et de 0,044 g de palladium sur Charbon à 10% dans 15 mL d'éthanol. Après ce temps, la suspension est filtrée

sur célite et le filtrat concentré sous pression réduite pour conduire à 0,24 g du produit attendu sous la forme d'un solide.

PF = 193 – 195 °C

R.M.N. ^1H (DMSO- D_6), δ ppm : 7,5 (s, 1H) ; 6,93 (s, 1H) ; 5 (s, 2H) ; 3,91 (dxd, 2H) ; 2,95 (dxd, 2H) ; 2,49 (s, 3H).

1.3 *N*-[1-Acétyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°1)

A une solution, agitée à 20°C, de 0,28 g (0,97 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique préparé à l'étape 1.1, de 186 mg (0,97 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et de 131 mg (0,97 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 15 mL de DMF, sont ajoutés 206 mg (1,17 mmole) de 1-acétyl-5-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, préparé à l'étape 1.2. Le mélange réactionnel est agité 14 heures à 20°C puis est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris par 100 mL d'eau. La suspension est ensuite extraite par 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec 20 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 290 mg du produit attendu.

PF = 186 – 188 °C

R.M.N. ^1H (DMSO- D_6), δ ppm : 8,4 (s, 1H) ; 8,07 (s, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,56 (m, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,08 (m, 1H) ; 6,90 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 4,05 (dxd, 2H) ; 3,12 (dxd, 2H) ; 2,51 (s, 3H).

Exemple 2 (Composé N°2)

***N*-[1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.**

On procède selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 1.3 à partir de 0,4 g (1,39 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique préparé à l'étape 1.1 et de 0,22 g (1,67 mmole) de 5-amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (*Synthesis* 2005, 15, 2503). On isole ainsi 0,44 g du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

PF = 266 – 267 °C

R.M.N. ^1H (DMSO- D_6), δ ppm : 11,55 (s, 1H) ; 10,37 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,53 (m, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,17 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 6,45 (s, 1H) ; 5,9 (s, 2H).

Exemple 3 (Composé N°3)

***N*-[2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.**

On ajoute, goutte à goutte, 0,62 mL (8,96 mmoles) de chlorure d'acétyle à une solution agitée à 0°C de 0,2 g (0,45 mmole) de composé n°1, décrit à l'étape 1.3, dans 4 mL de méthanol. Le réacteur est ensuite fermé et le mélange est agité 30 minutes à 20°C puis 16 h à 70 °C. Après ce temps, le mélange est concentré sous pression réduite puis repris avec 100 mL d'acétate d'éthyle et 50 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée, lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 108 mg du produit attendu.

PF = 230 – 232 °C

R.M.N. ^1H (DMSO- D_6), δ ppm : 10,19 (s, 1H) ; 7,98 (s, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,34 (m, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,09 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,22 (s, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,5 (dxd, 2H) ; 3,01 (dxd, 2H).

Exemple 4 (Composé N°4)

***N*-[1*H*-Pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-6-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.**

On procède selon une méthode similaire à celle dans l'exemple 1.3 à partir de 0,4 g (1,39 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique préparé à l'étape 1.1 et de 0,22 g (1,67 mmole) de 6-amino-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (adesis). On isole ainsi 0,22 g du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

PF = 277 – 278 °C

R.M.N. ^1H (DMSO- D_6), δ ppm : 11,49 (s, 1H) ; 10,58 (s, 1H) ; 8,29 (m, 2H) ; 7,88 (s, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,1 (m, 3H) ; 6,94 (m, 2H) ; 5,91 (s, 2H).

Exemple 5 (Composé N°36)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****5.1** 5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 333 mg (1,29 mmole) de 5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, dans 5 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, à température ambiante, 283 mg (2,59 mmoles) de 4-pyridinylméthanol et 0,92 g (3,826 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 15 heures puis concentré à sec. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 386 mg du 5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu sous la forme d'un solide blanc.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,46 (d, 2H) ; 8,22 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,62 (d, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 6,93 (d, 2H) ; 5,95 (s, 2H) ; 4,28 (q, 2H) ; 1,26 (t, 3H).

LC-MS: 349 [M+H]⁺

5.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

A une solution de 150 mg (0,43 mmole) de 5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape précédente, et de 69 mg (0,52 mmole) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ylamine dans 1,5 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée goutte à goutte, à 0°C, 0,32 mL (0,645 mmole) d'une solution de triméthylaluminium (2M/toluène). Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 15 heures puis concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite dilué avec 50 mL d'une solution normale de HCl et 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice. On isole ainsi 147 mg du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,62 (s, 1H) ; 10,62 (s, 1H) ; 8,47 (d, 2H) ; 8,42 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 2H) ; 7,76 (d, 1H) ; 7,66 (s, 1H) ; 7,58 (dd, 1H) ; 7,46 (t, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 6,45-6,43 (m, 1H) ; 6,00 (s, 2H).

LC-MS: 436 [M+H]⁺

PF = 216 - 217°C

Exemple 6 (Composé N°5)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

6.1 5-Fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle

Ce composé est préparé, selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple 5.1, en faisant réagir 475 mg (2,459 mmoles) de 6-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle avec 0,59 mL (4,918 mmoles) de 3-méthylphénylméthanol en présence de 0,92 g (3,826 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le mélange brut résultant est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 539 mg du produit attendu sous la forme d'une huile incolore.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,76 (dd, 1H) ; 7,46 (dd, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,06-6,99 (m, 2H) ; 6,89 (s, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 5,78 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 2,21 (s, 3H).

LC-MS: 298 [M+H]⁺

6.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°5).

Le composé N° 5 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.2 en faisant réagir 200 mg (0,673 mmole) de 5-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle préparé selon le protocole décrit à l'étape 6.1 avec 107 mg (0,807 mmole) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ylamine en présence de 0,5 mL (1,01 mmoles) d'une solution de triméthylaluminium (2M/toluène). Le produit est recueilli par filtration, pour donner 107 mg de produit attendu

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,61 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 8,44 (d, 1H) ; 8,32 (d, 1H) ; 7,76 (dd, 1H) ; 7,47-7,42 (m, 3H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,05-6,98 (m, 3H) ; 6,86 (d, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 5,82 (s, 2H) ; 2,20 (s, 3H).

PF = 310 – 311°C

Exemple 7 (Composé N°30)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide****7.1** 5-Trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carboxylate d'éthyle

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1. en faisant réagir 390 mg (1,51 mmoles) de 5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carboxylate d'éthyle (WO2008107543) avec 348 mg (3,02 mmoles) de thiazol-2-ylméthanol en présence de 0,92 g (3,826 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le mélange réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 446 mg du produit attendu sous la forme d'une huile.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,84 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 7,67 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H) ; 6,22 (s, 2H) ; 4,32 (q, 2H) ; 1,28 (t, 3H).

LC-MS: 356 [M+H]⁺

7.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide (Composé N°30)

Le composé N° 30 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir 186 mg (0,523 mmole) de 5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carboxylate d'éthyle préparé selon le protocole décrit à l'étape 7.1 avec 84 mg (0,628 mmole) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ylamine en présence de 0,39 mL (0,785 mmole) d'une solution de triméthylaluminium (2M/toluène). Le produit est recueilli par filtration, pour donner 144 mg de produit attendu

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,70 (s, 1H) ; 10,76 (s, 1H) ; 8,81-8,76 (m, 2H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,67-7,58 (m, 3H) ; 7,50-7,49 (m, 1H) ; 6,49-6,47 (m, 1H) ; 6,29 (s, 2H).

LC-MS: 443 [M+H]⁺

PF = 274 - 275°C

Exemple 8 (Composé N°37)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

8.1 6-Trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle
Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir 500 mg (2,056 mmole) de 6-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle avec 449 mg (4,11 mmole) de 4-pyridinylméthanol en présence de 0,92 g (3,826 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 407 mg du produit attendu sous la forme d'un solide beige.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,46 (d, 2H) ; 8,09 (s, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, 1 H) ; 6,90 (d, 2H) ; 6,00 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

LC-MS: 335 [M+H]⁺

8.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°37).

Le composé N° 37 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.2 en faisant réagir 150 mg (0,449 mmole) de 6-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle préparé à l'étape précédente avec 72 mg (0,538 mmole) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ylamine en présence de 0,34 mL (0,674 mmoles) d'une solution de triméthylaluminium (2M/toluène). Le produit est recueilli par filtration, pour donner 99 mg de produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,71 (s, 1H) ; 10,72 (s, 1H) ; 8,77 (d, 2H) ; 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,06 (d, 1H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,52-7,47 (m, 4H) ; 6,45 (m, 1H) ; 6,23 (s, 2H).

LC-MS: 436 [M+H]⁺

PF = 311 – 313°C

Exemple 9 (Composé N°6)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****9.1 2-Azido-3-(4-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle**

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique et maintenu sous atmosphère d'azote sont introduits 1,26 g (54,96 mmoles) de sodium et 30 mL d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution homogène. A cette solution refroidie à -10°C, on ajoute, goutte à goutte, une solution contenant 16,83 mL (54,96 mmoles) d'azidoacétate d'éthyle (34% dans le CH₂Cl₂) et 5 g (27,48 mmoles) de 4-triméthylsilylbenzaldehyde dans 5 mL d'éthanol. On agite ensuite le mélange réactionnel à 0°C pendant 4 heures. On hydrolyse le milieu réactionnel par ajout sous agitation vigoureuse de 100 mL d'une solution de chlorure d'ammonium (30% aqueuse). On extrait le produit avec trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques rassemblées avec deux fois 20 mL d'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane. On isole 4,96 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,6 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,7 (s, 1H) ; 4,1 (q, 2H) ; 1,1 (t, 3H) ; 0 (s, 9H).

9.2 6-Triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 1,0 g (3,14 mmoles) de 2-azido-3-(4-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle obtenu à l'étape précédente, dans 20 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajouté 0,17 g (0,16 mmole) du complexe dimère d'heptafluorobutyrate de dirhodium (II). Le mélange réactionnel est alors agité pendant 12 h à 70°C. Après retour à température ambiante, on filtre le mélange réactionnel sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane. On isole 0,61 g du produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

PF = 127-129°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,7 (s, 1H) ; 7,41 (dd, 1H) ; 7,39 (d, 1H) ; 6,97 (dd, 1H) ; 6,88 (d, 1H) ; 4,1 (q, 2H) ; 1,1 (t, 3H) ; 0,0 (s, 9H).

9.3 6-Triméthylsilyl-1-[[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N° IIb)

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir 500 mg (1,913 mmole) de 6-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle avec 0,52 mL (3,826 mmoles) de 3-(trifluorométhyl)phénylméthanol en présence de 0,92 g (3,826 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 720 mg du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,49-7,45 (m, 2H) ; 7,36-7,33 (m, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,12 (s, 1H) ; 7,04-7,00 (m, 2H) ; 5,73 (s, 2H) ; 4,04 (q, 2H) ; 1,03 (t, 3H) ; 0,00 (s, 9H).

LC-MS: 420 [M+H]⁺

9.4 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2- carboxamide (Composé N°6).

Le composé N° 6 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.2 en faisant réagir 200 mg (0,477 mmole) de 6-triméthylsilyl-1-[[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon le protocole décrit à l'étape précédente avec 76 mg (0,572 mmole) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ylamine en présence de 0,36 mL (0,716 mmoles) d'une solution de triméthylaluminium (2M/toluène). Le produit est isolé par purification par chromatographie flash sur colonne de gel de silice dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On obtient 163 mg de produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,60 (s, 1H) ; 10,49 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H) ; 8,32 (d, 1H) ; 7,74-7,68 (m, 3H) ; 7,51-7,43 (m, 5H) ; 7,28 (d, 1H) ; 7,45-7,44 (m, 1H) ; 6,01 (s, 2H) ; 0,25 (s, 9H).

LC-MS: 507 [M+H]⁺

PF = 251 – 252°C

Exemple 10 (Composé N°7)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[[*(*3-trifluorométhyl)phényl]-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****10.1 1-Bromo-3-triméthylsilylbenzène**

A une solution de 10 g (42,39 mmoles) de 1,3-dibromobenzène dans 80 mL d'Et₂O anhydre, refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère d'azote, sont ajoutés goutte à goutte sous agitation, durant 30 min, 26,49 mL (42,39 mmoles) d'une solution de BuLi (1,5M/hexane). Après 30 min d'agitation supplémentaire à -78°C, 5,96 mL (46,63 mmoles) de TMSCl sont introduits goutte à goutte dans le mélange réactionnel. L'agitation est maintenue à cette température pendant 90 min et le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par ajout de 15 mL d'eau. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 25 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'heptane, pour isoler 9,3 g du 1-bromo-3-triméthylsilylbenzène attendu, sous la forme d'une huile incolore. R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,75 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 0,2 (s, 9H).

10.2 3-Triméthylsilylbenzaldehyde

A une solution de 5 g (21,89 mmoles) du 1-bromo-3-triméthylsilylbenzène préparé selon le protocole décrit à l'étape précédente, dans 40 ml d'Et₂O anhydre, refroidie à 0°C et maintenue sous atmosphère d'azote, sont ajoutés goutte à goutte, sous agitation et durant 30 min, 16,36 mL (26,18 mmoles) de BuLi (1,6M/hexane). L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 30 min supplémentaire, puis maintenue à température ambiante pendant 90 min. 2,69 mL (34,91 mmoles) de DMF, dilués dans 17 mL d' Et₂O anhydre sont ensuite introduits dans le mélange réactionnel. Après 3h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé à 0°C par ajouts successifs de 10 mL d'une solution d'HCl concentré et de 100 mL d'eau. Le produit est extrait avec 3 x 50 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient de 10 à 20% de CH₂Cl₂ dans l'heptane

pour donner 1,82 g de 3-triméthylsilylbenzaldéhyde attendu sous la forme d'une huile jaune.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,01 (s, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,5 (dd, 1H) 0,3 (s, 9H)

10.3 2-Azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle

A une solution de 2 g (87,5 mmoles) de sodium dans 30 mL d'EtOH anhydre, maintenue sous atmosphère d'azote et refroidie à -10°C , est ajouté, goutte à goutte, un mélange de 31,4 mL (87,5 mmoles) d'azidoacétate d'éthyle (à 34% dans CH_2Cl_2) et 3,9 g (21,87 mmoles) du 3-triméthylsilylbenzaldehyde préparé selon la procédure décrite à l'étape précédente, dilué dans 3 mL d'EtOH. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 4 h. Il est ensuite hydrolysé par ajout sous agitation vigoureuse de 100 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl (30%). La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant avec un mélange isocratique d'heptane et de CH_2Cl_2 (80/20). On isole ainsi 1,7 g du 2-azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle attendu, sous forme d'une huile jaune.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 7,9 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,3 (dd, 1H) ; 6,9 (s, 1H) ; 4,2 (q, 2H) ; 1,2 (t, 3H) ; 0,15 (s, 9H)

MS: $[\text{MH}]^+ = 289$

10.4 5-Triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 1,7 g (5,90 mmoles) du 2-azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle préparé selon la procédure décrite à l'étape précédente, dans 25 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée 0,62 g (0,59 mmoles) du complexe dimère d'heptafluorobutyrate de dirhodium (II). Le mélange réactionnel est agité pendant 7 h à 40°C . Une deuxième portion de 0,62 g (0,59 mmoles) du complexe dimère d'heptafluorobutyrate de dirhodium (II) est ajoutée au mélange réactionnel en maintenant l'agitation et le chauffage à 40°C pendant 1 h supplémentaire. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice en éluant avec du toluène. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. Le solide verdâtre obtenu est trituré plusieurs fois dans un minimum d'heptane, jusqu'à obtenir une poudre blanche. Celle-ci est séchée sous pression

réduite pour donner 0,87 g du 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu, sous la forme d'une poudre blanche.

PF = 114-115°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,7 (s, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,0 (s, 1H) ; 4,2 (q, 2H) ; 1,2 (t, 3H) ; 0,15 (s, 9H)

LC-MS: [MH]⁻ = 260

10.5 5-Triméthylsilyl-1-[[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N° IIa)

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir 0,49 g (1,87 mmole) de 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle avec 0,51 mL (3,749 mmoles) de 3-(trifluorométhyl)phénylméthanol en présence de 0,9 g (3,749 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 730 mg du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,90 (s, 1H) ; 7,62-7,57 (m, 2H) ; 7,51-7,43 (m, 3H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,17 (d, 1H) ; 5,92 (s, 2H) ; 4,28 (q, 2H) ; 1,26 (t, 3H) ; 0,27 (s, 9H).

LC-MS: 420 ([M+H]⁺)

10.6 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°7)

Le composé N° 7 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.2 en faisant réagir 200 mg (0,477 mmole) de 5-triméthylsilyl-1-[[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon le protocole décrit à l'étape 10.5 avec 76 mg (0,572 mmole) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ylamine en présence de 0,36 mL (0,716 mmoles) d'une solution de triméthylaluminium (2M/toluène). Le produit est recueilli par filtration, pour donner 107 mg de produit attendu

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,51 (s, 1H) ; 10,38 (s, 1H) ; 8,34 (d, 1H) ; 8,21 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,51-7,41 (m, 3H) ; 7,38-7,30 (m, 4H) ; 7,26-7,23 (m, 1H) ; 6,36-6,34 (m, 1H) ; 5,87 (s, 2H) ; 0,19 (s, 9H).

LC-MS: 507 ([M+H]⁺)

PF = 199 – 200°C

Exemple 11 (Composé N°42)***N*-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****11.1** Chlorure d'acide 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique

On prépare ce produit en chauffant 3h à reflux une solution de 10 g (34,81 mmoles) d'acide 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 1.1, et 25,4 mL (0,348 mole) de chlorure de sulfonyle dans 174 mL de toluène. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le mélange résultant est repris deux fois de suite dans 100 mL de toluène puis concentré sous pression réduite. Le produit est engagé dans la suite de la synthèse sans étape de purification supplémentaire.

11.2 *N*-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n° 42)

On agite 24h à température ambiante une solution de 1,3 g (4,25 mmoles) de chlorure d'acide 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape précédente, 2,1 mL (14,9 mmoles) de triéthylamine et 1,45 (4,68 mmoles) de dibromhydrate de 5-amino-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (US2005256125) dans 42,5 mL de dichlorométhane. Après ce temps, le mélange est versé dans 200 mL d'eau. On ajoute 100 mL de dichlorométhane puis on sépare la phase organique que l'on lave avec deux fois 50 mL d'eau et que l'on concentre sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane. Le produit ainsi purifié est repris dans 100 mL de méthanol chaud, la suspension résultante est filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite permettant d'isoler ainsi 0,4 g du produit attendu.

PF = 272 – 275 °C

R.M.N. ¹H (DMSO-D₆), δ ppm : 10,94 (s, 1H) ; 10,49 (s, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,17 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,58 (s, 2H).

Exemple 12 (Composé N°19)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 311-312°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,9 (d, 1H) ; 6,5 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 2,2 (s, 3H).

Exemple 13 (Composé N°20)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 278-279°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,7 (s, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,0 (s, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 5,95 (s, 2H) ; 2,2 (s, 3H).

Exemple 14 (Composé N°21)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****14.1 5-Triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N°IIc)**

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir le 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon un procédé décrit à l'étape 10.4 avec le (3-méthylphényl)méthanol en présence de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice pour donner le produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,87 (s, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,13 (t, 1H) ; 7,01 (d, 1H) ; 6,91 (s, 1H) ; 6,73 (d, 1H) ; 5,80 (s, 2H) ; 4,29 (q, 2H) ; 2,21 (s, 3H) ; 1,29 (t, 3H) ; 0,26 (s, 9H).

14.2 N-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1H-indole-2-carboxamide (Composé N° 21)

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 327-328°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,4 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,9 (d, 1H) ; 6,45 (d, 1H) ; 5,85 (s, 2H) ; 2,2 (s, 3H) ; 0,3 (s, 9H).

Exemple 15 (Composé N°22)**N-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 305-306°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,1 (t, 1H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,9 (d, 1H) ; 6,5 (d, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 2,2 (s, 3H).

Exemple 16 (Composé N°23)**N-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1H-indole-2-carboxamide****16.1 6-Triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N° IId)**

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir le 6-triméthylsilyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon un procédé décrit à l'étape 9.2 avec le (3-méthylphényl)méthanol en présence de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice pour donner le produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 7,71-7,68 (m, 2H) ; 7,33 (s, 1H) ; 7,24-7,21 (m, 1 H) ; 7,14-7,11 (m, 2H) ; 7,09-7,0 (m, 1H) ; 6,81-6,79 (m, 1H) ; 5,85 (s, 2H) ; 4,30 (q, 2 H) ; 2,21 (s, 3H) ; 1,17 (t, 3H), 0,25 (s, 9H).

16.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°23)

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 202-203°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,0 (d, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 2,2 (s, 3H) ; 0,25 (s, 9H).

Exemple 17 (Composé N°24)

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 247-248°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,65 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,7-7,5 (m, 6H) ; 7,4 (m, 1H) ; 6,5 (m, 1H) ; 6,1 (s, 2H).

Exemple 18 (Composé N°25)

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 334-335°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,6-7,4 (m, 6H) ; 7,35 (m, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 6,1 (s, 2H).

Exemple 19 (Composé N°26)

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 273-274°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,65 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,65-7,35 (m, 6H) ; 6,5 (m, 1H) ; 6,1 (s, 2H).

Exemple 20 (Composé N°27)

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 288-289°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 7,8 (m, 1H) ; 7,65-7,45 (m, 6H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 5,95 (s, 2H).

Exemple 21 (Composé N°31)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

21.1 6-Triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle
(Composé N° 11f)

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir le 6-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon un procédé décrit à l'étape 9.2 avec le (thiényl-2-yl)méthanol en présence de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice pour donner le produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,76 (s, 1H) ; 7,65-7,61 (m, 2H) ; 7,52 (d, 1H) ; 7,28 (s, 1H) ; 7,22 (s, 1H) ; 6,09 (s, 2H) ; 4,23 (q, 2H) ; 1,22 (t, 3H) ; 0,2 (s, 9H).

21.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N° 31)

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 269-270°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 6,2 (s, 2H) ; 0,3 (s, 9H).

Exemple 22 (Composé N°41)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 296-298°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,8 (d, 2H) ; 8,6 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 6,45 (m, 1H) ; 6,1 (s, 2H).

Exemple 23 (Composé N°8)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 203-204°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,5 (s, 1H) ; 10,59 (s, 1H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 7,52 (m, 4H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,03 (m, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 6,5 (m, 1H) ; 5,92 (s, 2H).

Exemple 24 (Composé N°9)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 1.3.

MP : 319-320°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,65 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 8,82 (s, 1H) ; 8,73 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,09 (m, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 6,49 (m, 1H) ; 6,01 (s, 2H).

Exemple 25 (Composé N°10)***N*-(7-Oxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé en agitant 30 h à 20°C un mélange de 0,5 g (1,24 mole) du composé N° 2 (exemple 2) en présence de 0,66 g (2,74 mmoles) d'acide métachloroperbenzoïque dans 130 mL de dichlorométhane. Après ce temps, le mélange est versé sur 200 mL d'eau et 200 mL de dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée une fois avec 100 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, deux fois avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice, on isole 0,13 g de produit attendu.

MP : 260-263°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 12,41 (s, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 8,59 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,42 (m, 2H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,93 (m, 2H) ; 6,59 (s, 1H) ; 5,89 (s, 2H).

Exemple 26 (Composé N°12)***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**26.1 5-Fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

A une suspension, agitée à 20°C, de 2 g (6,96 mmoles) d'acide 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé à l'étape 1.1, dans 80 mL de toluène sec, sont ajoutés 5,08 mL (69,62 mmoles) de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à reflux puis est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris par 10 mL de dichlorométhane et on verse cette solution, goutte à goutte, sur une solution de 9,12 mL (69,62 mmoles) d'ammoniaque à 30% dans l'eau. Le mélange réactionnel est agité 14 heures à 20°C. Après ce temps, on recueille, par filtration, un solide que l'on triture dans 50 mL d'éther diisopropylique. On recueille après filtration et séchage sous pression réduite 0,58 g de produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO-D₆), δ ppm : 8,11 (pic élargi, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,09 (m, 2H) ; 6,89 (m, 2H) ; 5,91 (s, 2H).

26.2 *N*-[1-Méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 26)

Dans un tube à pression muni d'un agitateur magnétique, on introduit 0,4 g (1,4 mmole) de l'amide préparée à l'étape précédente, 0,32 g (1,54 mmole) de 5-Bromo-1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (*Heterocycles* **2003**, 60(4) 865), 0,08 g (0,42 mmole) d'iodure de cuivre, 0,39 g (2,79 mmoles) de carbonate de potassium et 10 mL de dioxane sec. La suspension est dégazée puis on ajoute 53 mg (0,46 mmole) de trans-cyclohexane-1,2-diamine, on ferme le tube et on chauffe à 120°C sous agitation pendant 16 heures. Après ce temps, on ajoute au milieu 50 mL d'acétate d'éthyle et 50 mL d'eau. La phase aqueuse est séparée puis extraite avec 2x30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone, puis par recristallisation dans l'alcool isopropylique.

MP : 203-204°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,51 (s, 1H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,36 (s, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,08 (m, 1H) ; 6,93 (m, 2H) ; 6,49 (s, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

Exemple 27 (Composé N°11)***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 249-250°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,5 (s, 1H) ; 8,36 (s, 1H) ; 8,22 (s, 1H) ; 7,81 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,07 (m, 1H) ; 6,97 (m, 2H) ; 6,49 (s, 1H) ; 5,99 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

Exemple 28 (Composé N°13)***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 237-238°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,69 (s, 1H) ; 8,82 (s, 1H) ; 8,76 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 7,62 (s, 1H) ; 7,53 (d, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,07 (m, 1H) ; 6,99 (m, 2H) ; 6,5 (d, 1H) ; 6,00 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

Exemple 29 (Composé N°14)***N*-[1-Méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide.****29.1 5-Bromo-2,3-dihydro-1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

A une suspension agitée à 0°C sous atmosphère inerte, de 0,48 g (12,06 mmoles) d'hydrure de sodium à 60% dans 5 mL de diméthylformamide, est ajouté goutte à goutte une solution de 5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine dans 10 ml de diméthylformamide. Le mélange est agité à 0°C pendant 15 minutes puis à 20°C durant 45 minutes. On ajoute ensuite, à cette suspension agitée à 0°C, une solution de 0,77 mL (12,06 mmoles) d'iodure de méthyle dans 5 mL de diméthylformamide. Le mélange est ensuite agité durant 48 heures. Après ce temps, on ajoute au mélange 50 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée puis extraite avec 3X30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 2x50 mL d'eau puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est

purifié par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,97 g du produit attendu.

LC-MS: 213 [M+H]⁺

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,81 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 3,46 (t, 2H) ; 2,94 (t, 2H) ; 2,82 (s, 3H).

29.2 *N*-[1-Méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°14)

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 189-191°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,21 (s, 1H) ; 8,06 (s, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,18 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,42 (t, 2H) ; 2,95 (t, 2H) ; 2,85 (s, 3H).

Exemple 30 (Composé N°15)

***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 211-212°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,49 (s, 1H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,54 (m, 6H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 6,47 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 3,84 (s, 3H).

Exemple 31 (Composé N°28)

***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 176-177°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,51 (s, 1H) ; 8,7-8,4 (pic élargi + s, 3H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,2 (m, 2H) ; 7,09 (pic élargi, 1H) ; 6,48 (s, 1H) ; 5,91 (s, 2H) ; 3,85 (s, 3H).

Exemple 32 (Composé N°29)***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-3-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 214-215°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,52 (s, 1H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,46 (s, 2H) ; 8,37 (s, 1H) ; 7,69 (m, 1H) ; 7,55 (m, 4H) ; 7,34 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 6,49 (s, 1H) ; 5,95 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

Exemple 33 (Composé N°16)***N*-[1-Méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-6-yl]-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****33.1 6-Bromo-1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 29.1 à partir de la 6-bromo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine commerciale.

LC-MS: 211 [M+H]⁺

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,92 (d, 1H) ; 7,53 (s, 1H) ; 7,28 (d, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 3,82 (s, 3H).

33.2 *N*-[1-Méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-6-yl]-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n° 16)

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26 à partir du 6-bromo-1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine préparé à l'étape précédente.

MP : 189-191°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,8 (s, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,53 (m, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,18 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 6,49 (s, 1H) ; 5,93 (s, 2H) ; 3,84 (s, 3H).

Exemple 34 (Composé N°17)***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 181-182°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,56 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 7,45-7,7 (m, 7H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 6,48 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 3,79 (s, 3H).

Exemple 35 (Composé N°18)

***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon une méthode similaire à celle de l'exemple 26.

MP : 185-186°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,51 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 7,56 (m, 3H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,16 (m, 2H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,87 (m, 1H) ; 6,48 (s, 1H) ; 5,87 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 2,2 (s, 3H).

Exemple 36 (Composé N°32)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 218-219°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 11,9 (s, 1H) ; 10,75 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,65 (m, 3H) ; 7,5 (m, 1H) ; 6,55 (m, 1H) ; 6,2 (s, 2H).

Exemple 37 (Composé N°33)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 165-166°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 11,8 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 6,55 (m, 1H) ; 6,3 (s, 2H).

Exemple 38 (Composé N°34)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide****38.1** (5-Triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N° IIe)

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir le 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon un procédé décrit à l'étape 10.4 avec le (thiényl-2-yl)méthanol en présence de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice pour donner le produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,80 (s, 1H) ; 7,64 (d, 1H) ; 7,61 (d, 1H) ; 7,51 (d, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 6,04 (s, 2H) 4,24 (q, 2H) ; 1,23 (t, 3H) ; 0,19 (s, 9H).

38.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N° 34)

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.
MP : 213-214°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,7 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 8,5 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,75-7,65 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,5-7,4 (m, 3H) ; 6,5 (m, 1H) ; 6,2 (s, 2H) ; 0,3 (s, 9H).

Exemple 39 (Composé N°35)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.
MP : 255-256°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,65-7,45 (m, 4H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 6,2 (s, 2H).

Exemple 40 (Composé N°38)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

40.1 (6-Triméthylsilyl-1-[(pyridin-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N° IIh)

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir le 6-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon un procédé décrit à l'étape 9.2 avec le (pyridin-2-yl)méthanol en présence de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice pour donner le produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,2 (d, 2H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,70 (d, 2H) ; 5,68 (s, 2H) ; 4,01 (q, 2H) ; 1,01 (t, 3H) ; 0,0 (s, 9H).

40.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N° 38)

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.
MP : 235-236°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,45 (m, 3H) ; 8,30 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 0,25 (s, 9H).

Exemple 41 (Composé N°39)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

41.1 (5-Triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (Composé N° IIg)

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.1 en faisant réagir le 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle préparé selon un procédé décrit à l'étape 10.4 avec le (pyridin-2-yl)méthanol en présence de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice pour donner le produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,37 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,19 (s, 9H).

41.2 *N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N° 39)

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 279-281°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,45 (m, 3H) ; 8,30 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,6-7,35 (m, 4H) ; 7,0 (d, 2H) ; 6,45 (m, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 0,3 (s, 9H).

Exemple 42 (Composé N°40)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 284-286°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,4 (s, 1H) ; 8,45 (d, 2H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,8 (m, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,0 (m, 3H) ; 6,45 (m, 1H) ; 5,9 (s, 2H).

Exemple 43 (Composé N°43)

***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 1.3.

MP : 286 – 287°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,61 (s, 1H) ; 10,62 (s, 1H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 7,82 (d, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,08 (m, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 6,48 (s, 1H) ; 5,98 (s, 2H).

Exemple 44 (Composé N°44)

***N*-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide.**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 26.

MP : 225-227°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,8 (s, 1H) ; 9,08 (s, 1H) ; 8,49 (d, 1H) ; 8,38 (d, 1H) ; 8,27 (d, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,02 (m, 3H) ; 6,45 (m, 1H) ; 5,95 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

Exemple 45 (Composé N°45)***N*-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 26.

MP : 270-271°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,62 (s, 1H) ; 10,68 (s, 1H) ; 9,04 (s, 1H) ; 8,49 (d, 1H) ; 8,38 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H) ; 7,73 (d, 1H) ; 7,4 (m, 3H) ; 7,05 (m, 3H) ; 6,49 (s, 1H) ; 6,01 (s, 2H).

Exemple 46 (Composé N°46)***N*-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 259-260°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,6 (s, 1H) ; 10,5 (s, 1H) ; 8,48 (m, 3H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,18 (m, 1H) ; 7,02 (m, 2H) ; 6,45 (s, 1H) ; 5,95 (s, 2H).

Exemple 47 (Composé N°47)***N*-(1-Méthyl-1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

Ce composé a été préparé selon un protocole similaire à celui décrit dans l'exemple 5.

MP : 213-214°C

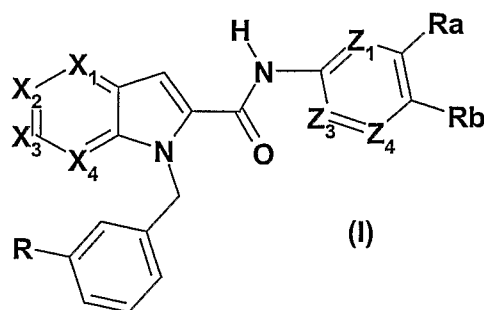
R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,63 (s, 1H) ; 8,49 (m, 3H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,27 (s, 1H) ; 7,78 (d, 1H) ; 7,7(s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,52 (d, 1H) ; 7,04 (m, 2H) ; 6,49 (s, 1H) ; 6,02 (s, 2H) ; 3,82 (s, 3H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

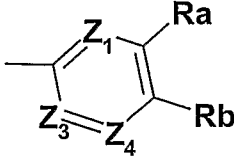
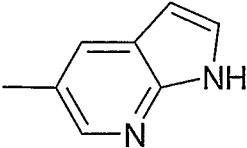
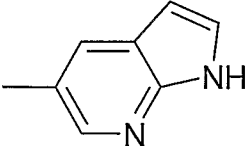
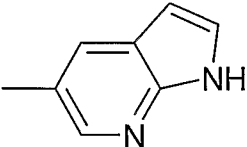
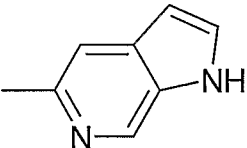
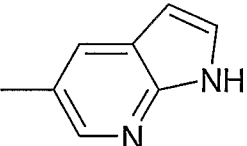
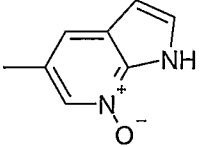
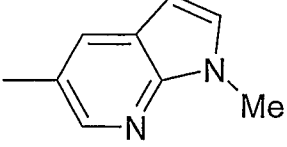
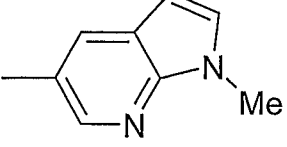
Dans ce tableau :

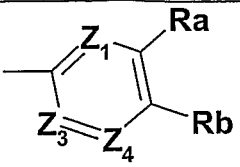
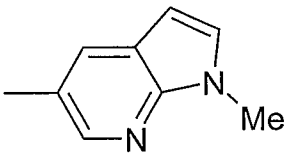
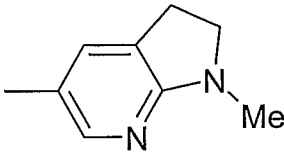
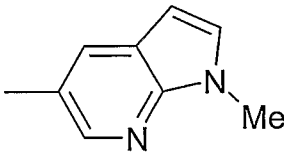
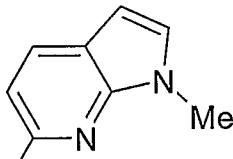
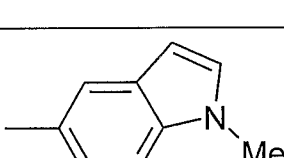
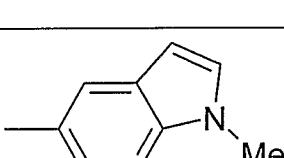
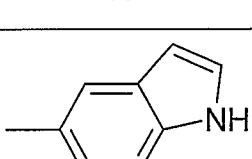
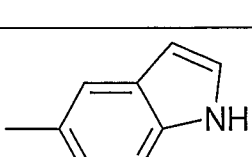
- la colonne « PF (°C) » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ;
- tous les composés sont sous forme de base libre,

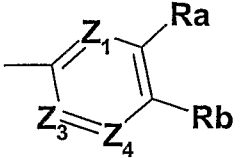
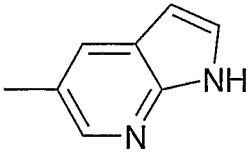
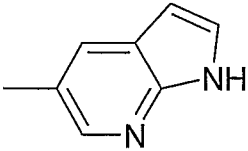
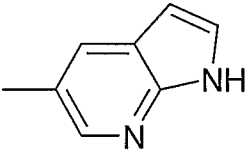
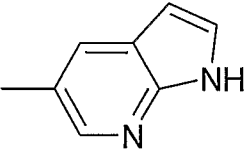
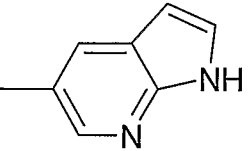
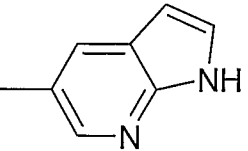
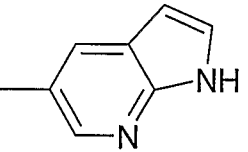
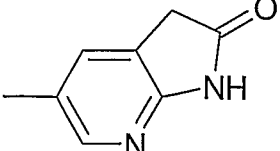
- W représente un atome d'oxygène ;
- Z₂ représente un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide de formule (I) ;
- n est égal à 1 ;
- R représente un substituant du groupe phényle ;
- « Me » correspond à un groupe méthyle.

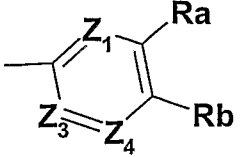
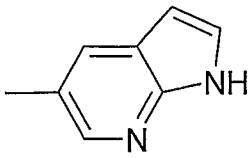
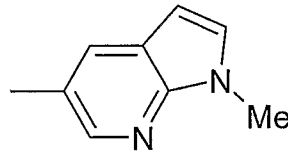
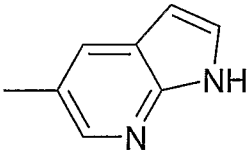
Tableau 1

N°	X1, X2, X3, X4	R		PF (°C)
1	CH, C-F, CH, CH	F		186 - 188
2	CH, C-F, CH, CH	F		266 - 267
3	CH, C-F, CH, CH	F		230 - 232
4	CH, C-F, CH, CH	F		277 - 278

N°	X1, X2, X3, X4	R		PF (°C)
5	CH, CH, C-F, CH	Me		310 - 311
6	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	CF ₃		251 - 252
7	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	CF ₃		199 - 200
8	CH, C-F, CH, CH	F		203 - 204
9	CH, C-CF ₃ , CH, N	F		319 - 320
10	CH, C-F, CH, CH	F		260 - 263
11	CH, C-CF ₃ , CH, CH	F		249 - 250
12	CH, C-F, CH, CH	F		203 - 204°C

N°	X1, X2, X3, X4	R		PF (°C)
13	CH, C-CF ₃ , CH, N	F		237 - 238
14	CH, C-F, CH, CH	F		189 - 191
15	CH, CH, CH, CH	CF ₃		211 - 212
16	CH, C-F, CH, CH	F		189 - 191
17	CH, C-F, CH, CH	CF ₃		181 - 182
18	CH, C-F, CH, CH	Me		185 - 186
19	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Me		311 - 312
20	CH, CH, C-CF ₃ , CH	Me		278 - 279

N°	X1, X2, X3, X4	R		PF (°C)
21	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	Me		327 - 328
22	CH, C-CF ₃ , CH, N	Me		305 - 306
23	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	Me		202 - 203
24	CH, C-CF ₃ , CH, CH	CF ₃		247 - 248
25	CH, CH, C-CF ₃ , CH	CF ₃		334 - 335
26	CH, C-CF ₃ , CH, N	CF ₃		273 - 274
27	CH, CH, C-F, CH	CF ₃		288 - 289
42	CH, C-F, CH, CH	F		272 - 275

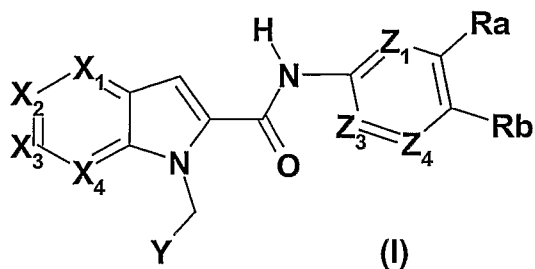
N°	X1, X2, X3, X4	R		PF (°C)
43	CH, C-CF ₃ , CH, CH	F		286 - 287
44	CH, CH, N, CH	F		225 - 227
45	CH, CH, N, CH	F		270 - 271

Le tableau 2 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

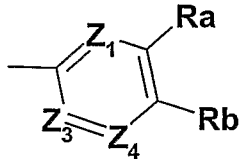
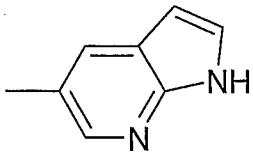
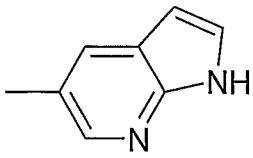
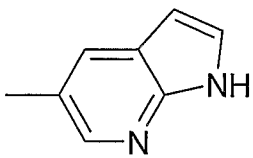
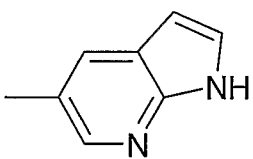
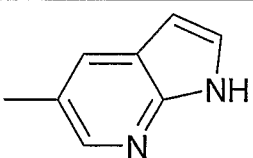
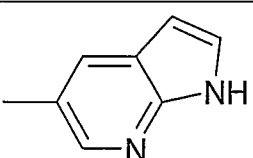
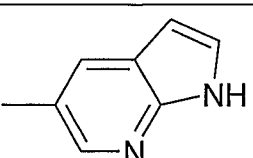
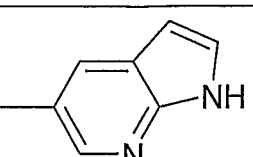
Dans ce tableau :

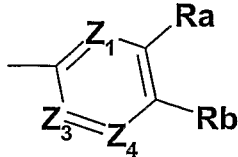
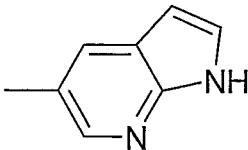
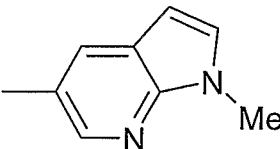
- la colonne « PF (°C) renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ;
- tous les composés sont sous forme de base libre,
- W représente un atome d'oxygène ;
- Z₂ représente un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide de formule (I) ;
- n est égal à 1.

Tableau 2



N°	X1, X2, X3, X4	Y		PF (°C)
28	CH, C-F, CH, CH	Pyridin-4-yl		176 - 177
29	CH, C-F, CH, CH	Pyridin-3-yl		214 - 215
30	CH, C-CF ₃ , CH, N	Thiazol-2-yl		274 - 275
31	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	Thiazol-2-yl		269 - 270
32	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Thiazol-2-yl		218 - 219
33	CH, CH, C-CF ₃ , CH	Thiazol-2-yl		165 - 166

N°	X1, X2, X3, X4	Y		PF (°C)
34	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	Thiazol-2-yl		213 - 214
35	CH, CH, C-F, CH	Thiazol-2-yl		255 - 256
36	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Pyridin-4-yl		216 - 217
37	CH, CH, C-CF ₃ , CH	Pyridin-4-yl		311 - 313
38	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	Pyridin-4-yl		235 - 236
39	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	Pyridin-4-yl		279 - 281
40	CH, CH, C-F, CH	Pyridin-4-yl		284 - 286
41	CH, C-CF ₃ , CH, N	Pyridin-4-yl		296 - 298

N°	X1, X2, X3, X4	Y		PF (°C)
46	CH, C-F, CH, CH	Pyridin-4-yl		259 - 260
47	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Pyridin-4-yl		213 - 214

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques. Ces composés présentent une activité antagoniste ou agoniste vis-à-vis des récepteurs TRPV1 (ou VR1).

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

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

Les neurones du DRG expriment naturellement le récepteur TRPV1.

Les cultures primaires de DRG de rats nouveaux nés sont préparées à partir de ratons de 1 jour. Brièvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau foetal, 25 mM KCl, 2 mM glutamine, 100 µg/mL gentamicine et 50 ng/mL de NGF, puis déposées sur des lamelles de verre recouvertes de laminine (0,25 x 10⁶ cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO₂ et 95% d'air. De la cytosine β-D-arabinoside (1 µM) est ajoutée 48 h après la mise en culture, pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

- Electrophysiologie :

Les chambres de mesure (volume 800 µl) contenant la préparation cellulaire sont placées sur la platine d'un microscope inversé (Olympus IMT2) équipé d'optiques Hoffman (Modulation Contrast, New York) et observées au grossissement de 400X.

Les chambres sont continuellement perfusées par gravité (2,5 mL/min) à l'aide d'un distributeur de solutions acceptant 8 entrées et dont la sortie unique, constituée par un tube de polyéthylène (ouverture 500µm) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000). Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie), connecté à un PC piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont enregistrées sur papier et simultanément digitalisées (fréquence d'échantillonnage 15 à 25 Hz) et acquises sur le disque dur du PC.

L'application d'une solution de capsaïcine 300 nM provoque sur les cellules de DRG (voltage fixé à -70 mV) un courant cationique entrant. Afin de minimiser la désensibilisation des récepteurs, l'intervalle d'une minute minimum entre deux applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la réponse capsaïcine seule), les composés de l'invention à tester sont appliqués seuls à une concentration donnée (concentration de 10 nM ou de 1 nM) pendant une durée de 4 à 5 minutes, au cours desquelles plusieurs tests « capsaïcine + composé » sont réalisés (obtention de l'inhibition maximale). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réponse capsaïcine contrôle.

Dans le cas des composés antagonistes VR1, les pourcentages d'inhibition de la réponse capsaïcine (1µM) sont compris entre 20% et 100% pour les composés les plus actifs de l'invention testés à des concentrations de 0,1 à 100 nM. Ce sont donc des antagonistes efficaces des récepteurs de type TRPV1. Le tableau 3 donne un exemple de pourcentage d'inhibition obtenu avec les composés de l'invention.

Tableau 3

N° composé	% inhibition en patch DRG
2	82% (1 nM)
8	67,5 % (100 nM)

Douleur induite par l'administration intraplantaire de capsaïcine chez la souris.

L'injection intraplantaire de capsaïcine chez la souris produit rapidement un comportement nociceptif de courte durée, qui se traduit par des léchages, des mordillements et un fléchissement de la patte administrée. Ces réponses nociceptives sont probablement liées à activation des récepteurs TRPV1 locaux par la capsaïcine.

Méthodologie :

La (E)-capsaïcine est initialement diluée à 3 mg/ml dans du DMSO, puis diluée à nouveau pour son utilisation finale à 1,5 µg / 20µl dans du sérum physiologique. L'administration de solvant n'a aucun effet sur le comportement de la souris. La capsaïcine est injectée dans une des pattes arrière de l'animal, au niveau de la face supérieure.

Les composés à tester sont administrés par voie orale 120 minutes avant l'injection de capsaïcine. Deux heures après l'administration des composés, les souris sont placées dans un b cher en verre. Le comportement nociceptif des animaux est alors immédiatement évalué par l'expérimentateur et la durée des manifestations comportementales induites par la capsaïcine est chronom tr e pendant une période de 2 minutes (l chages et mordillements, fléchissement total ou partiel de la patte inject e).

Pour chaque composé, est d termin e une inhibition correspondant à la moyenne des réponses nociceptives induites par la capsaïcine, en réponse à une dose de produit étudié (exprim e en mg/kg) administr e par voie orale sur un échantillon d'un nombre d termin e de souris (n).

Le tableau 4 donne un exemple de pourcentage d'inhibition obtenu avec les composés de l'invention.

Tableau 4

N� composé	Dose	n	% inhibition des réponses nociceptives induites par la capsaïcine
2	10 mg/kg	10	61 % (+/- 6%)

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

Les composés de l'invention peuvent être utiles pour prévenir ou traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

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

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

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter les désordres métaboliques tels que le diabète.

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

Les composés de l'invention peuvent être utiles pour prévenir et/ou traiter les désordres gynécologiques comme la vulvodynie, les douleurs liées aux salpingites, aux dysménorrhées.

On peut également utiliser ces produits pour prévenir et/ou traiter les désordres gastro-intestinaux tels que le désordre du réflexe gastro-œsophagique, l'ulcère de l'estomac, l'ulcère du duodénum, la dyspepsie fonctionnelle, la colite, l'IBS, la maladie de Crohn, la pancréatite, l'œsophagite, la colique hépatique.

De même, les produits de la présente invention peuvent être utiles dans la prévention et/ou le traitement des désordres respiratoires tels que l'asthme, la toux, la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD), la bronchoconstriction et les désordres inflammatoires de la sphère respiratoire.

Ces produits peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour traiter la dépression.

Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés pour traiter les maladies du système nerveux central telles que la sclérose en plaques.

Les composés de l'invention pourraient aussi être utilisés pour traiter les cancers.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, au moins 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 solvate 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.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale. Ces compositions peuvent être administrées sous forme unitaire, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques. Elles sont destinées à être administrées aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies citées ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application

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

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

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

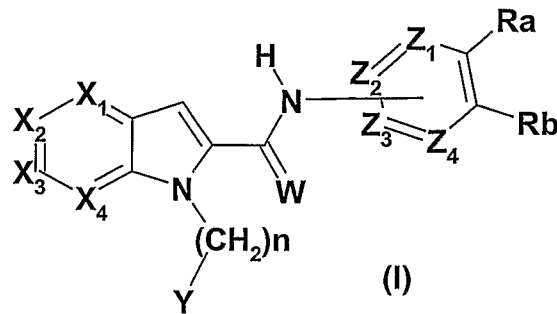
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse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

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués, telles que mentionnées précédemment.

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

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)



dans laquelle :

X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C-R_1$;

Etant entendu que quand l'un des X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres correspondent à un groupe $C-R_1$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe $C-R_2$,

l'un, au moins, des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et

l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 , correspondant à un atome de carbone, étant lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ;

R_a et R_b forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle à cinq chaînons, ce cycle comportant un atome d'azote et des atomes de carbone, ce cycle étant partiellement saturé ou insaturé et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants R_3 ;

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -

cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxy, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O) NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, thiol, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, C(O)NR₄R₅, OC(O)NR₄R₅, -Si-(C₁-C₆-alkyl)₃, -SF₅, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène ou hétéroaryle ; les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O- étant éventuellement substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅, les groupes aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₁ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, arylthio-C₁-C₆-alkyle, hétéroarylthio-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, C₃-C₇-cycloalkylthio, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-thio, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)-C₃-C₇-cycloalkyle, -S(O)-C₁-C₃-alkylène-C₃-C₇-cycloalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, -Si-(C₁-C₆-alkyl)₃, -SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, C(O)NR₄R₅, OC(O)NR₄R₅, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₅-alkylène, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio ; les groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-O-, hydroxy, thiol, C₁-C₆-fluoroalcoxy ;

R₃, représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, thiol, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-alcoxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyloxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-

cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₃-alkylène, C(O)NR₄R₅, C(O)O-C₁-C₆-alkyle, CO₂H, ou un groupe oxo ou thio ; les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-alcoxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyloxy-C₁-C₃-alkylène, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₃-alkylène pouvant être substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅ ;

ou

R₃, représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O), C₁-C₆-alkyle-S(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉ ; les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, pouvant être substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅ ;

R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle, ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine ; le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, hydroxy, C₁-C₆-alkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;

R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-

alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ; ou R₆ et R₇ forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe C(O) qui les portent ;

R₈ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

ou R₆ et R₈ forment ensemble un sulfame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe S(O)₂ qui les portent ;

R₉ représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy ; ces groupes étant éventuellement substitués par un groupe OH, C₁-C₆-alcoxy ou NR₄R₅ ; ou bien R₉ représente un groupe nitro, cyano ou NR₄R₅ ;

le ou les atomes de soufre du composé de formule générale (I) pouvant être sous forme oxydée ;

le ou les atomes d'azote du composé de formule générale (I) pouvant être sous forme oxydée ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

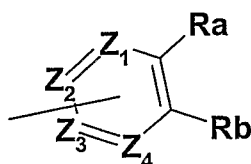
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-R₁ ; R₁ étant tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

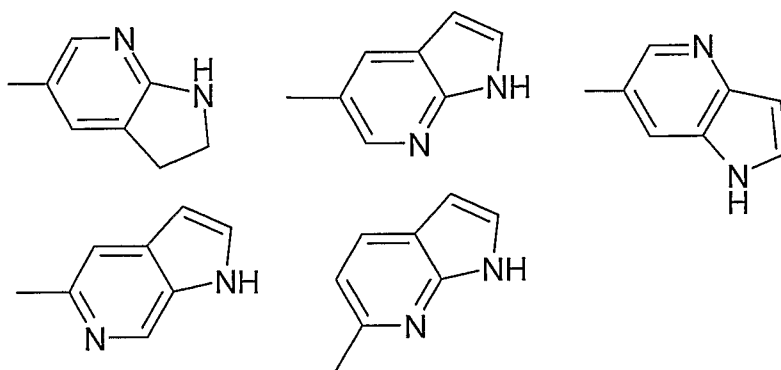
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 , X_2 , X_3 et X_4 l'un de X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ; R_1 étant tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.
4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle ou -Si(C₁-C₆-alkyl)₃ ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que n est égal à 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.
6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que Y représente un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle, ; ou bien Y représente un pyridinyle ou un thiazolyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.
7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que W représente un atome d'oxygène ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.
8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le groupe

73



est choisi parmi les groupes



l'un des Z₁, Z₂, Z₃ et Z₄ correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

ces groupes étant éventuellement substitués par R₂ et R₃ comme défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

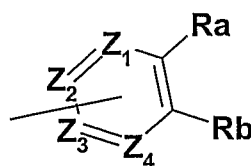
R₂ représente un atome d'hydrogène ;

R₃, représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

R₃, représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alkyle-C(O)- ;

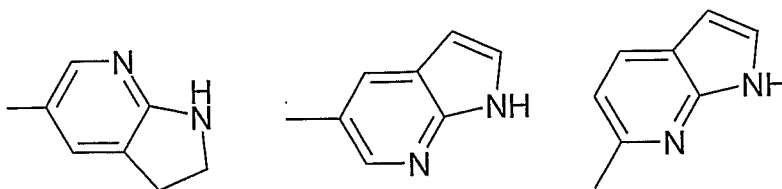
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le groupe



est choisi parmi les groupes

74



l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -alkyle- $C(O)-$;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que

soit X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-R_1$;

soit parmi X_1 , X_2 , X_3 et X_4 l'un de X_3 et X_4 représente un atome d'azote, les autres représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-R_1$;

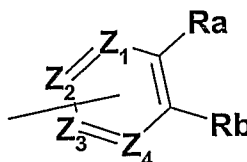
R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -fluoroalkyle ou $-Si(C_1-C_6-alkyl)_3$;

n est égal à 1 ;

Y représente un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -fluoroalkyle, ; ou bien Y représente un pyridinyle ou un thiazolyle ;

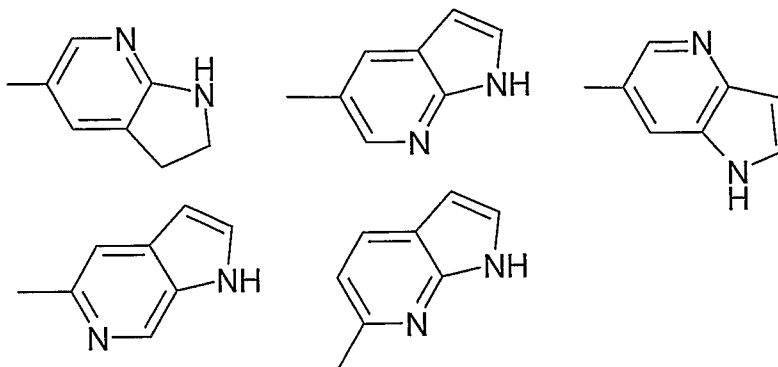
W représente un atome d'oxygène ;

le groupe



est choisi parmi les groupes

75



l'un des Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 correspondant à un atome d'azote et pouvant éventuellement être sous forme oxydée ;

ces groupes étant éventuellement substitués par R_2 et R_3 comme défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome de carbone, un atome d'hydrogène ou un groupe oxo ;

R_3 , représente, lorsqu'il est porté par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -alkyle-C(O)- ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

11. Composé de formule (I) choisi parmi :

N-(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(7-Oxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(3-méthylphényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide ;

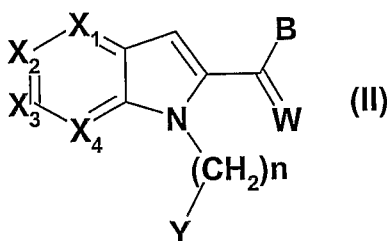
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-3-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(thiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-6-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
N-(1-Méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide ;

N-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide ;

N-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

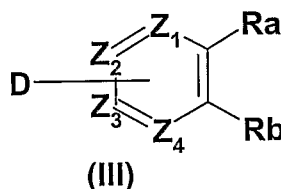
N-(1-Méthyl-1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide.

12. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (II)



dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, n, Y et W sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

avec composé de formule générale (III),

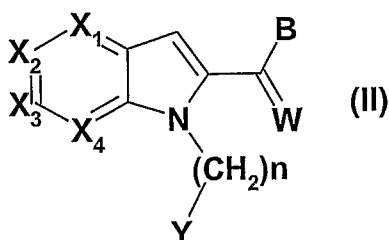


dans laquelle Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Ra et Rb sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

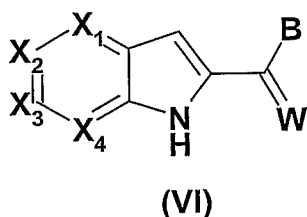
- lorsque B représente un groupe hydroxyle et D représente un groupe amino, en présence d'un agent de couplage dans un solvant ;
- lorsque B représente un atome de chlore et D représente un groupe amino, par réaction en solution dans un solvant ;
- lorsque B représente un groupe C₁-C₆-alcoyle et D représente un groupe amino, par transformation du composé de formule (III) en amidure puis par réaction de l'amidure obtenu avec le composé de formule (II) en présence d'un réactif organométallique ;
- lorsque B représente un groupe NH₂, W représente un atome d'oxygène et D correspond à un groupe partant, en présence d'un sel de cuivre en quantité

catalytique, d'une quantité catalytique d'un ligand du cuivre, et d'une base dans un solvant.

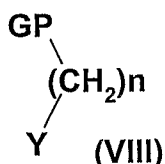
13. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (II)



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y et W sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, l'un des X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 correspondant à un groupe $C-R_1$ où R_1 représente un groupe $-Si-(C_1-C_6\text{-alkyl})_3$ tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe C_1-C_6 -alcoyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (VI)



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et W sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe C_1-C_6 -alcoyle avec un composé de formule générale (VIII)

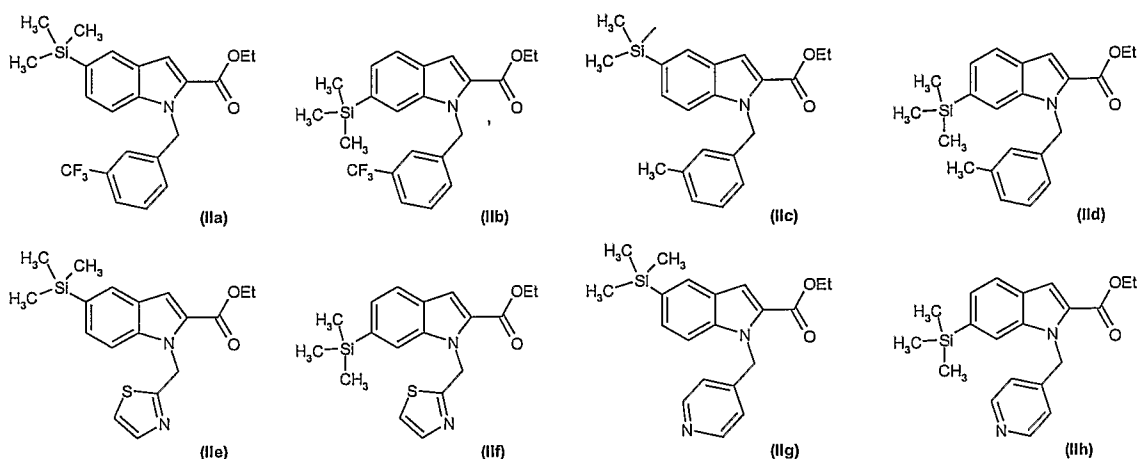


dans laquelle Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

- quand n est égal à 1, 2 ou 3, avec un réactif de formule générale (VIII) dans lequel GP représente un groupe partant, en présence d'une base dans un solvant polaire ;
- quand n est égal à 1, 2 ou 3, avec un réactif de formule générale (VIII) dans lequel GP représente un groupe hydroxyle, en présence d'une phosphine et de l'azodicarboxylate de diéthyle en solution dans un solvant ; ou bien en présence d'une phosphine supportée sur une résine et de l'azodicarboxylate de diisopropyle en solution dans un solvant ;

- quand n est égal à 0, avec un réactif de formule générale (VIII) dans lequel GP représente un groupe partant, sous atmosphère inerte en milieu basique, en présence d'un sel de cuivre dans un solvant organique.

14. Composé de formule générale (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIf), (IIg) ou (IIh) :



15. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).

16. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvate de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et au traitement des pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur, l'inflammation, les désordres métaboliques, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastro-intestinaux, les désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona, la sclérose en plaques, la dépression, les cancers.