

(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
22 décembre 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/121099 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 231/54

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001154

(22) Date de dépôt international : 10 mai 2005 (10.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0405055 11 mai 2004 (11.05.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DUBOIS,**
Laurent [FR/FR]; 132, avenue de la Résistance, F-92350
Le Plessis-Robinson (FR). **EVANNO, Yannick** [FR/FR];

5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). **MAL-**
OIZEL, Christian [FR/FR]; 21, rue du Plateau, F-92190
Meudon (FR). **SEVRIN, Mireille** [FR/FR]; 3, rue Francis
de Pressensé, F-75014 Paris (FR).

(74) Mandataire : **GASLONDE, Aude**; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

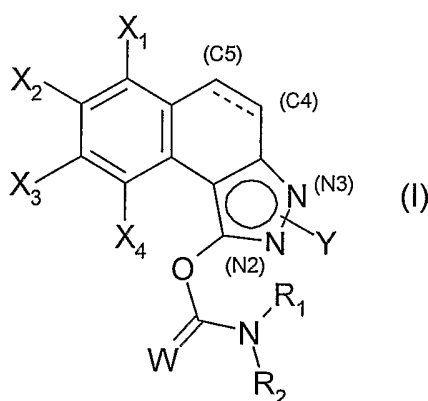
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 2H OR 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-YLE CARBAMATE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE CARBAMATE DE 2H- OU 3H-BENZO[E]INDAZOL-1-YLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein W is an oxygen or sulphur atom, each X, X₂, X₃ and X₄ independently represents a hydrogen or halogen atom or a cyano, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-fluoroalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-fluoroalkoxy group, Y is in position (N2) or (N3); when Y is in the (N2) position, Y represents a C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-fluoroalkyl, aryl or heteroaryl group; when Y is in the (N3) position, Y represents an aryl or heteroaryl group; the aryl and heteroaryl groups are possibly substituted by one or several atoms or groups selected from halogen atoms, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyl groups; a C4-C5 position bond is double or single; each R₁ et R₂ independently represents an aryl, benzyl or C₁-C₆-alkyl group or R₁ et R₂ form, with a nitrogen atom carrier thereof, a heterocycle possibly substituted by one or several C₁-C₆-alkyl or benzyl groups in the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate. A method for preparation and therapeutic use is also disclosed.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I) : dans laquelle W représente un atome d'oxygène ou de soufre ; X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-fluoroalkoxy ; Y est en position (N2) ou (N3) ; quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle ou hétéroaryle ; quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle ; les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylS(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle ; la liaison en position C4-C5 est double ou simple ; R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, benzyle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ou benzyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/121099 A1



européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

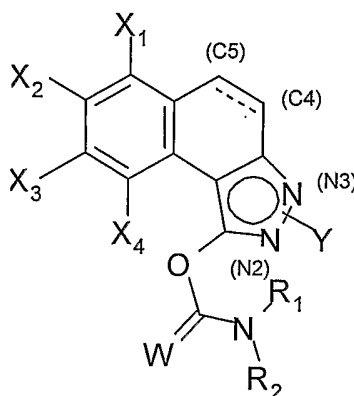
L'invention a pour objet des composés dérivés de carbamate de 2*H*- ou 3*H*-
 5 benzo[e]indazol-1-yle qui présentent une affinité *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines (sites p ou PBR).

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

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

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

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



dans laquelle

- 20 W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy ;
 Y est en position (N2) ou (N3) ;
 25 quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle ou hétéroaryle ;
 quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle ;
 les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle,
 30 C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle ;
 la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, benzyle ou C_1 - C_6 -alkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C_1 - C_6 -alkyle ou benzyle.

5

Dans le cadre de la présente invention on entend par :

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

35

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

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

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

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

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

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

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

20 X₄ représente un atome d'hydrogène ; et/ou

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

quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle ou éthyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, plus particulièrement trifluoroéthyle, aryle, plus particulièrement phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle ou pyrazinyle ;

25 quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle, plus particulièrement phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle ou pyrimidinyle ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes, plus particulièrement par un ou deux atomes ou groupes, choisis parmi les atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore, les groupes C₁-C₆-

30 alkyle, plus particulièrement méthyle, et C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ; et/ou

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

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, plus particulièrement phényle, C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, éthyle, n-propyle,

35 t-butyle, isopropyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, plus particulièrement pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle ; éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

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

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

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

X₄ représente un atome d'hydrogène ; et/ou

Y est en position (N2) ou (N3) et représente un groupe aryle, plus particulièrement
10 phényle, ou hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle, pyrazinyle ou pyrimidinyle ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
atomes ou groupes, plus particulièrement par un ou deux atomes ou groupes, choisis
parmi les atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore, les groupes C₁-C₆-
alkyle, plus particulièrement méthyle, et C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ;

15 et/ou

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

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

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

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

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

X₄ représente un atome d'hydrogène ; et/ou

Y est en position (N3) et représente un groupe aryle, plus particulièrement phényle, ou
hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle ou pyrimidinyle ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
35 atomes ou groupes, plus particulièrement par un ou deux atomes ou groupes, choisis
parmi les atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor, de chlore, les groupes C₁-C₆-
alkyle, plus particulièrement méthyle, et C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy ;
et/ou

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

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

5 C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

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

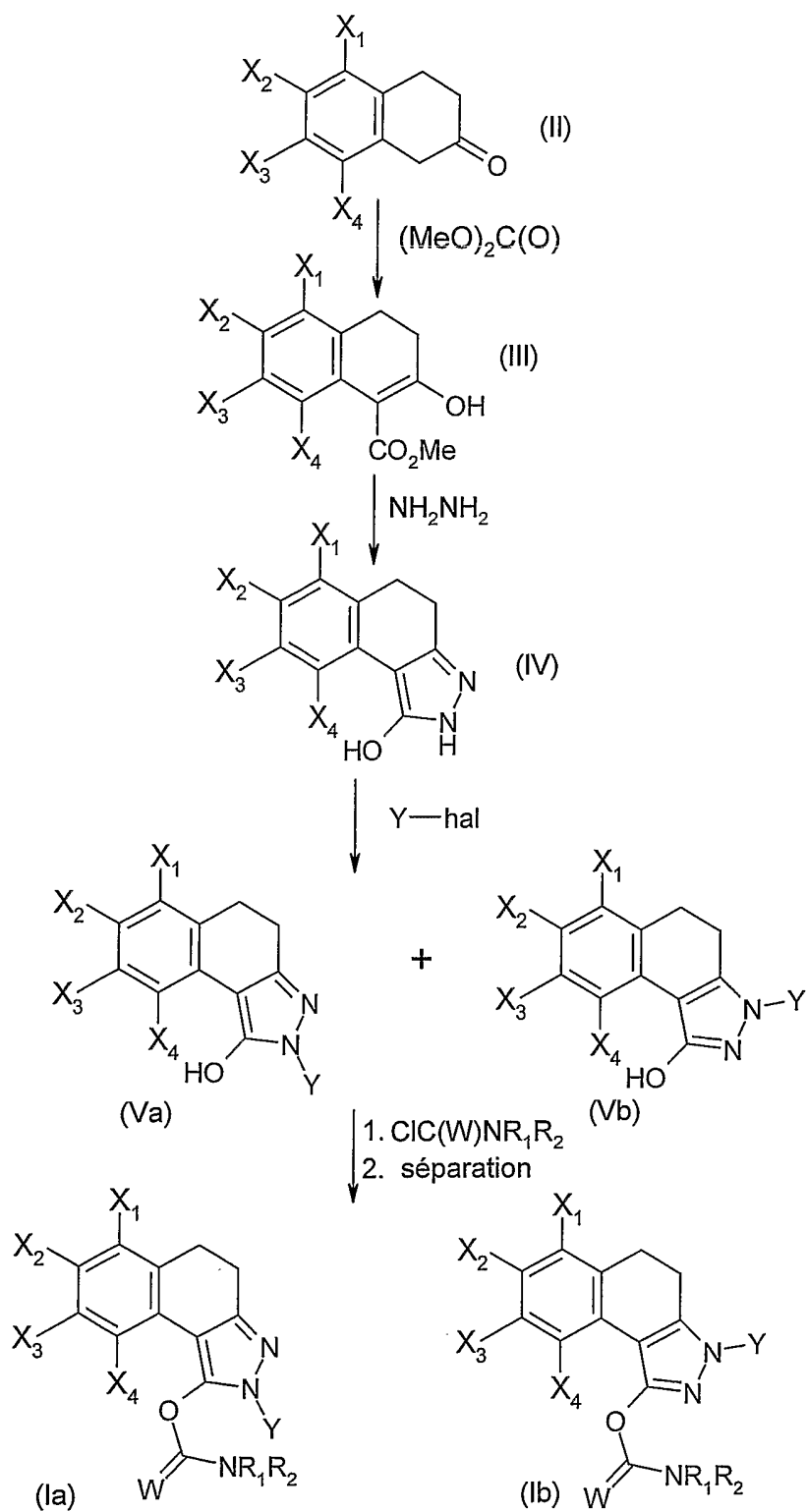
- 10 Selon une première voie de préparation (schéma 1), un composé de formule générale (II), dans laquelle X₁, X₂, X₃ et X₄ sont tels que définis dans la formule générale (I), est mis en réaction avec du carbonate de méthyle en présence d'une quantité catalytique d'une base telle que du méthanolate de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

Le mélange résultant constitué des isomères de position de formule générale (Va) et (Vb), dans lesquelles le groupe Y est respectivement en position 2 et 3 du cycle pyrazole, est ensuite dérivatisé par action d'un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule

25 générale ClC(W)NR₁R₂, dans laquelle W, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule générale (I), en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, l'hydru

de sodium ou la triéthylamine pour obtenir les carbamates de formules générales (Ia) et (Ib) qui sont séparés, à cette étape, par les méthodes connues de l'homme de l'art, telle que la chromatographie sur colonne de silice.

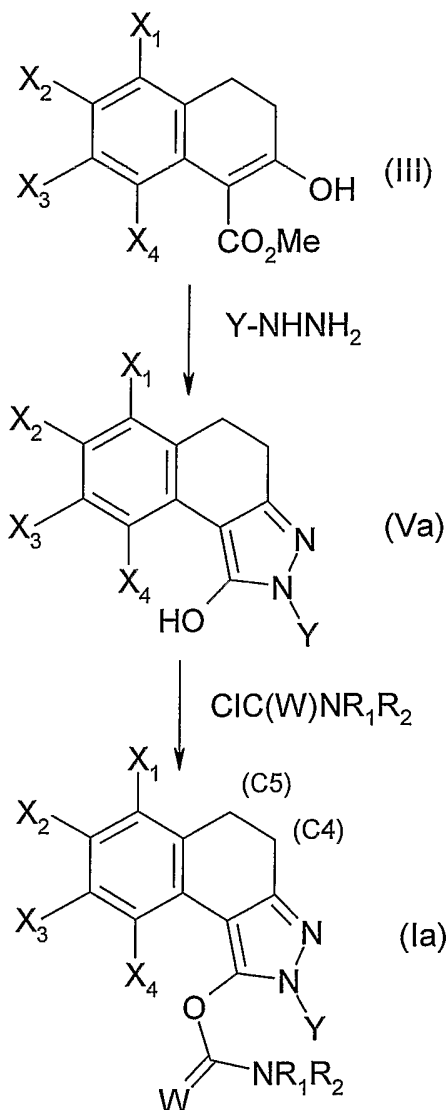
Schéma 1



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

Schéma 2

5



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

15

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

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

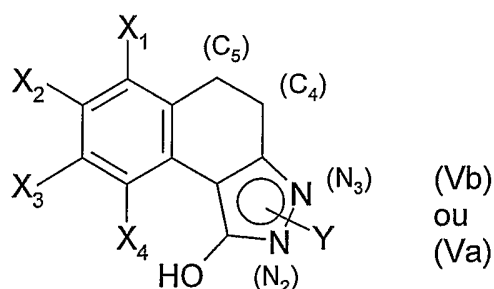
- 10 Dans les schémas 1 et 2, les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

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

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

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

Tableau 1



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

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

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans les tableaux 1 et 2. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie
 5 liquide couplée à la spectrométrie de masse) les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Exemple 1 (Composé N°1)

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

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

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

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

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

Point de fusion : 220 - 221°C

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

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

- On introduit, dans un réacteur de 500 mL, 3,5 g (9 mmoles) de produit obtenu à l'étape 1.2, 3,48 g (25 mmoles) de carbonate de potassium et 2,66 mL (21 mmoles) de chlorure de N,N-diéthylcarbamoyle. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 24h à reflux puis concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois avec 100 mL d'eau puis une fois avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à 5,96 g de produit brut. Le mélange est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. 2,2 g du produit attendu sont ainsi isolés et recristallisés dans l'isopropanol pour obtenir 1,5 g (3,77 mmoles) de produit final.
- Point de fusion : 141 – 142 °C
- R.M.N. ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) : 1,95 (t, 3H), 2,6 (t, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,4 (q, 2H), 3,52 (q, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,56 (m, 2H).

Exemple 2 (Composé N°2)

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

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

Point de fusion : 159 - 160 °C

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

Exemple 3 (Composés n°3 et 4).

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

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

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

20

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

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

30

Point de fusion : 232 – 233 °C

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

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

35

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

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

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

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

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

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

Point de fusion : 250 - 251 °C

R.M.N. 1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,08 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,3 (q, 2H), 3,68 (q, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (dxd, 1H), 7,46 (dxd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,87 (d, 2H).

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

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

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

Point de fusion : 224 - 226°C

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

Exemple 4 (Composé n°5)

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

10

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

Dans un réacteur de 1 L sont introduits 3,4 g (85,12 mmoles) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, 180 mL de toluène et 4,78 mL (56,75 mmoles) de diméthylcarbonate. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à reflux. Une solution de 5 g (28,37 mmoles) de 7-méthoxy-3,4-dihydro-1H-naphtalén-2-one dans 100 mL de toluène est ensuite ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis acidifié par ajout de 30 mL d'acide acétique. 30 mL d'eau sont ajoutés et la phase organique séparée est décantée, lavée avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange de chlorure de méthylène et d'heptane) 3,9 g (16,64 mmoles) du produit attendu sont obtenus et engagés tel quel dans l'étape suivante.

20

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

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

35

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

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

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

R.M.N. ^1H (DMSO D_6) : δ (ppm) : 2,89 (dxd, 2H), 3,09 (dxd, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,2 (dxd, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 8,6 (m, 2H).

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

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

Point de fusion : 225 - 227 °C

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

Exemple 5 (Composé n°82)

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

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

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

25 Point de fusion : 237 - 269 °C

R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,29 (m, 12H), 3,02 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,35 (dxd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,7 (d, 2H).

Exemple 6 (Composé n°84)

30

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

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

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

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

Point de fusion : 234 - 248 °C

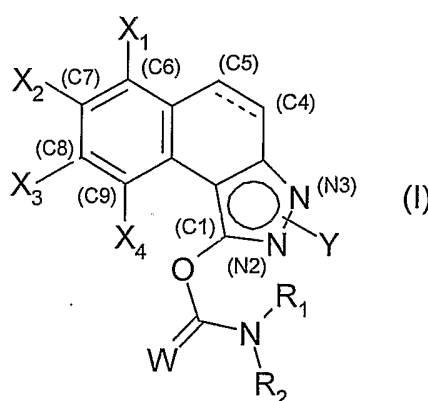
R.M.N. ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1,42 (m, 12H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7,6 (dxd,
 15 1H), 7,8 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,79 (d, 2H).

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


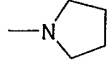




20 Dans la colonne "Sel" de ce tableau, "HCl" désigne un chlorhydrate, "-" désigne un composé à l'état de base. Les rapports molaires acide : base sont indiqués en regard. La colonne "PF" renseigne les points de fusion des produits, les composés amorphes étant caractérisés par leurs résultats d'analyse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




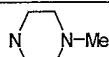

25

Tableau 2



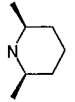


n°	X_1	X_2	X_3	X_4	W	NR_1R_2	Liaison C4-C5	Y	Sel	PF (°C)
1	H	F	H	H	O	$N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	simple	2-(4-fluorophényl)	-	141-142
2	H	F	H	H	O	$N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	double	2-(4-fluorophényl)	-	159-160

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

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

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

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

* [MH]⁺

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

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

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

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

Les récepteurs sites p peuvent être marqués sélectivement dans des membranes de rein de rat incubées en présence de [3H]Ro5-4864. Les composés de l'invention ont fait
5 l'objet d'une étude in vitro quant à leur affinité pour ces récepteurs.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague Dawley (Iffa Credo) de 180 à 300 mg. Après décapitation, le rein est prélevé et le tissu est homogénéisé à 4°C au moyen d'un homogénéiseur PolytronTM pendant 2 min à 6/10 de la vitesse maximale, dans 35 volumes de tampon phosphate Na₂HPO₄ 50 mM, à un pH ajusté à 7,5 avec du
10 NaH₂PO₄. L'homogénat membranaire est filtré sur gaze et dilué 10 fois avec du tampon.

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

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

Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage d'inhibition de la liaison du [3H]Ro5-4864, puis la concentration CI50, concentration qui inhibe 50% de la liaison spécifique, sont déterminés.

20 Les CI50 des composés les plus actifs de l'invention présentent des valeurs allant de 0,5 nM à 300 nM. Notamment les composés n° 14, 20 et 56 du tableau 2 présentent des CI50 respectives de 1,6 nM ; 2,8 nM et 1,4 nM.

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

Etude de l'activité neuroprotectrice

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

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

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

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

sa totalité. Les motoneurones sont colorés au crésyl violet et comptés à l'aide du logiciel HistoTM (BiocomTM).

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

5 pour les composés n° 14, 20 et 56 du tableau.

Tableau 3

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

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

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à

15 traiter une pathologie dans laquelle les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines sont impliqués.

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

20 pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la prévention et/ou le traitement des neuropathies périphériques de différents types, comme les neuropathies traumatiques ou ischémiques, neuropathies infectieuses, alcooliques,

25 diabétiques, médicamenteuses ou génétiques, ainsi que des affections du motoneurone, telle que les amyotrophies spinales et la sclérose latérale amyotrophique. Ces médicaments trouveront également une application dans le traitement des maladies neurodégénératives du système nerveux central, soit de type aigu comme les accidents vasculaires cérébraux et les traumatismes crâniens et médullaires, soit de type

30 chronique comme les maladies auto-immunes (sclérose en plaques), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et toute autre maladie dans laquelle l'administration de facteurs neuroprotecteurs/neurotrophes est censée avoir un effet thérapeutique.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à la prévention et/ou au traitement de l'anxiété, de l'épilepsie et des troubles du sommeil. En effet, les ligands des sites p ou PBR stimulent la production de neurostéroïdes tels que la pregnénolone, la déhydroepiandrosterone, et la 3-
5 alphahydroxy-5-alphaprégnan-20-one en favorisant le transfert du cholestérol de l'extérieur à l'intérieur de la membrane mitochondriale. Ces neurostéroïdes modulent l'activité du complexe macromoléculaire GABA_A-canal chlorure et ainsi peuvent produire des activités anxiolytiques, anti-convulsivantes et sédatives.

- 10 Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés dans les traitements de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, de la glomérulonéphrite, de la néphropathie diabétique, de l'ischémie et de l'insuffisance cardiaques, de l'infarctus du myocarde, de l'ischémie des membres inférieurs, du vasospasme coronaire, de l'angine de poitrine, des pathologies associées aux valves cardiaques, des maladies cardiaques
15 inflammatoires, des effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou aux suites d'une chirurgie cardiaque, de l'athérosclérose et de ses complications thrombo-emboliques, de la resténose, des rejets de greffes, des conditions liées à une prolifération ou une migration incorrecte des cellules musculaires lisses.
- 20 Par ailleurs, des données récentes de la littérature indiquent que le récepteur de type périphérique aux benzodiazépines pourrait jouer un rôle fondamental dans la régulation de la prolifération cellulaire et les processus de cancérisation. D'une manière générale, et par comparaison avec des tissus normaux, une densité accrue de récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est observée dans différents types de tumeurs et
25 cancers.

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

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

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

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

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

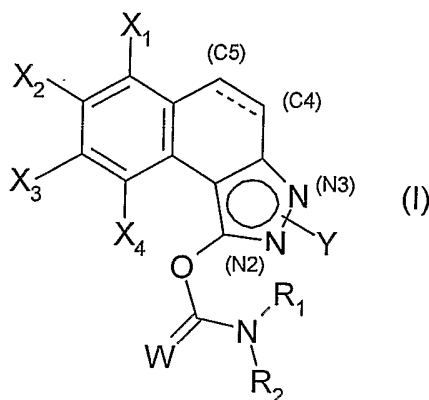
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,001 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

- 30 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.
- 35 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvates.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)

5



dans laquelle

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

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

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

quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle ou hétéroaryle ;

15 quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkyl-S(O)-, C₁-C₆-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle ;

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

20 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, benzyle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ou benzyle ;

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

25

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

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

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

30 X₄ représente un atome d'hydrogène ;

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

quand Y est en position (N2), Y représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle ou hétéroaryle ;

quand Y est en position (N3), Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle ;

- 5 les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-alcoxy ;

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

- R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle ;

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 ou 2, caractérisé en ce que

- 15 W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

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

X₄ représente un atome d'hydrogène ;

Y est en position (N2) ou (N3) et représente un groupe aryle ou hétéroaryle ;

- 20 les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-alcoxy ;

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

- R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle ou C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle ;

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

- 30 en ce que

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

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

X₄ représente un atome d'hydrogène ;

- 35 Y est en position (N3) et représente un groupe aryle ou hétéroaryle ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-alcoxy ;

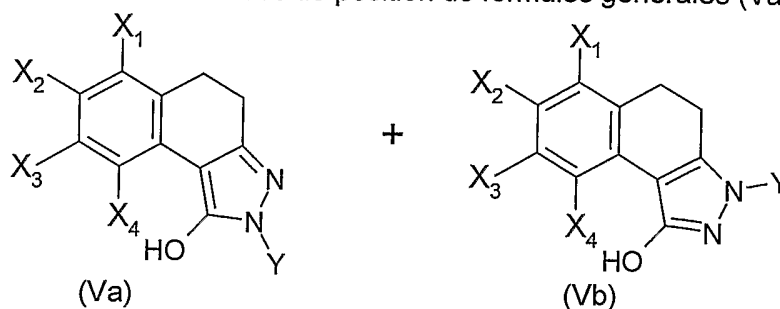
la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, C₁-C₆-alkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁-C₆-alkyle ;

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

5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on fait réagir

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

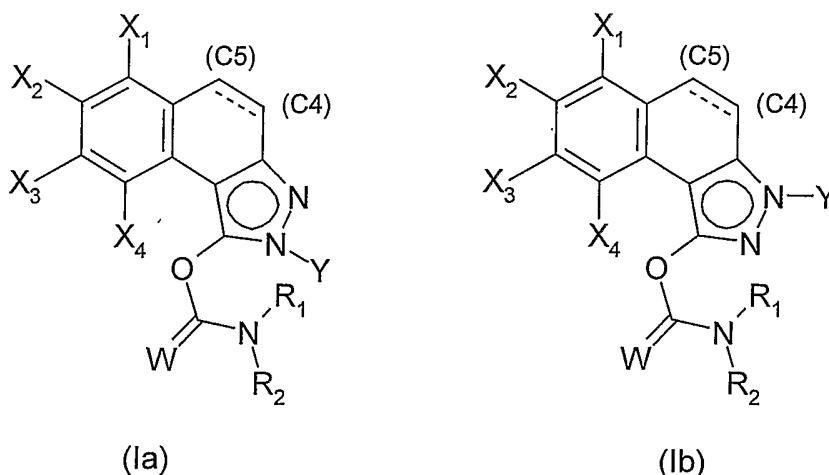


dans lesquelles X₁, X₂, X₃, X₄ et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et dans lesquelles le groupe Y est respectivement en position (N2) et (N3) du cycle pyrazole,

avec un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule générale ClC(W)NR₁R₂, dans

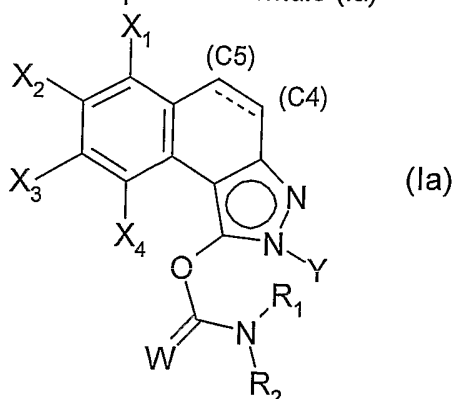
15 laquelle W, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'une base,

pour obtenir, après séparation, les composés de formules générales (Ia) et (Ib),



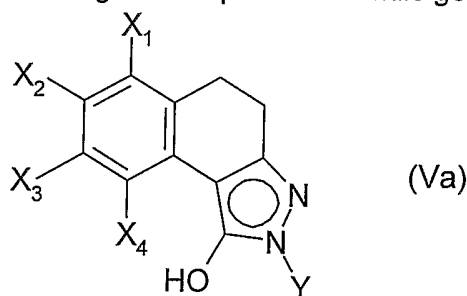
la liaison simple en position C4-C5 étant ensuite éventuellement déhydrogénée pour former une liaison double.

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



dans laquelle

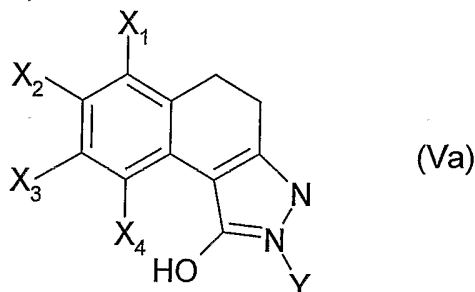
- 5 W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy ;
 Y est en position (N2) et représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, aryle ou
 10 hétéroaryle ;
 les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -alkylthio, C_1 - C_6 -alkyl-S(O)-, C_1 - C_6 -alkyl-S(O)₂-, C_1 - C_6 -fluoroalkyle ;
 la liaison en position C4-C5 est double ou simple ;
 15 R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe aryle, benzyle ou C_1 - C_6 -alkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment, avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué par un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou benzyle ;
 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (Va),



- 20 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et Y sont tels que définis dans la formule générale (Ia) ci-dessus,
 avec un dérivé de chlorure de carbamoyle de formule générale ClC(W)NR₁R₂, dans laquelle W, R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule générale (Ia) ci-dessus, en présence d'une base,

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

7. Composé de formule (Va)



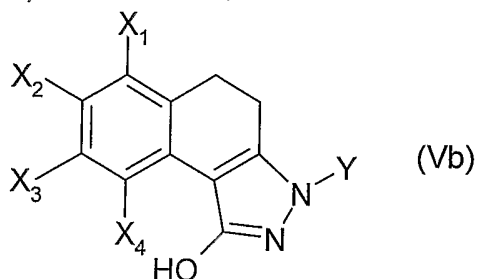
5

dans laquelle

X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy ;

- 10 Y représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, aryle ou hétéroaryle ;
les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -alkylthio, C_1 - C_6 -alkyl-S(O)-, C_1 - C_6 -alkyl-S(O)₂-, C_1 - C_6 -fluoroalkyle.

15 8. Composé de formule (Vb)



dans laquelle

X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy ;

20

Y représente un groupe aryle ou hétéroaryle ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -alkylthio, C_1 - C_6 -alkyl-S(O)-, C_1 - C_6 -alkyl-S(O)₂-, C_1 - C_6 -fluoroalkyle.

25

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

pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).

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

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à
10 4 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines sont impliqués.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/58117 A (BONO COLOMBIE FRANCOISE ; HERBERT JEAN MARC (FR); SANOFI SYNTHELABO (F) 18 November 1999 (1999-11-18) page 2 - page 4; figure 1	1-12
A	EP 0 607 076 A (SYNTHELABO) 20 July 1994 (1994-07-20) page 26; claims	1-12
A	FR 2 741 073 A (SYNTHELABO) 16 May 1997 (1997-05-16) page 17; claims	1-12
A	EP 1 036 794 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 20 September 2000 (2000-09-20) page 20; claim 7	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2005

Date of mailing of the international search report

19/09/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOKOYAMA, NAKATA ET AL: "2-Arylpyrazolo[4,3-c]quinolin-3-ones: a novel agonist, a partial agonist and an antagonist of benzodiazepines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 4, 1982, pages 337-339, XP002312656 compounds 3,5,6 -----	1-12
A	LLOYD G K ET AL: "THE ACTIVITY OF ZOLPIDEM AND OTHER HYPNOTICS WITHIN THE GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABAA) RECEPTOR SUPRAMOLECULAR COMPLEX, AS DETERMINED BY 35S-T-BUTYLBICYCLOPHOSPHOROTHIONATE (35S-TBPS) BINDING TO RAT CEREBRAL CORTEX MEMBRANES" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 255, no. 2, October 1990 (1990-10), pages 690-696, XP008001863 ISSN: 0022-3565 figure 1	1-12
A	& WEISSMAN, BEN A. ET AL: "Presence of peripheral benzodiazepine binding sites on primary rat skeletal fibroblasts" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 187, no. 3, 1990, pages 369-375, XP002312657 figure 2 -----	1-11
A	NAKAO, TOHRU ET AL: "Synthesis and biological activities of optical isomers of 2-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-(1)benzothiepine[5,4-c]pyridazin-3(2H)-one 7-oxide" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (1992), 40 (1), 117 -21 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, vol. 40, no. 1, 1992, pages 117-121, XP002312658 * chart 1 *	1-12
A	PIPERAKI S ET AL: "Enantiomeric separation of zopiclone, its metabolites and products of degradation on a beta-cyclodextrin bonded phase" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 729, no. 1, 5 April 1996 (1996-04-05), pages 19-28, XP004039158 ISSN: 0021-9673 page 19; figure 1 -----	1-12

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>OLIVIER A ET AL: "A conformational study of ligands for omega modulatory sites of GABAA receptors by noesy NMR spectroscopy and distance geometry" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 17, 9 September 1997 (1997-09-09), pages 2277-2282, XP004136428 ISSN: 0960-894X page 2277; figure 1</p>	1-12
A	<p>RAO, V. L. RAGHAVENDRA ET AL: "Characterization of binding sites for the .omega.3 receptor ligands '3H!PK11195 and '3H!R05-4864 in human brain" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 340, no. 1, 1997, pages 89-99, XP002312659 the whole document</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/001154

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9958117	A	18-11-1999	WO 9958117 A1	18-11-1999
EP 0607076	A	20-07-1994	FR 2700544 A1	22-07-1994
			FR 2707987 A1	27-01-1995
			AU 665137 B2	14-12-1995
			AU 5317794 A	25-05-1995
			CA 2113490 A1	16-07-1994
			CN 1097743 A	25-01-1995
			CZ 9400093 A3	17-08-1994
			EP 0607076 A1	20-07-1994
			FI 940186 A	16-07-1994
			HU 70407 A2	30-10-1995
			JP 6271575 A	27-09-1994
			NO 940130 A	18-07-1994
			NZ 250679 A	26-07-1995
			PL 301901 A1	25-07-1994
			SK 4694 A3	08-02-1995
			US 5466706 A	14-11-1995
			ZA 9400291 A	17-08-1994
FR 2741073	A	16-05-1997	FR 2741073 A1	16-05-1997
EP 1036794	A	20-09-2000	AT 248169 T	15-09-2003
			AU 744014 B2	14-02-2002
			AU 1260499 A	16-06-1999
			BR 9815140 A	10-10-2000
			CA 2312885 A1	10-06-1999
			DE 69817611 D1	02-10-2003
			DE 69817611 T2	26-02-2004
			DK 1036794 T3	22-12-2003
			EP 1036794 A1	20-09-2000
			HK 1028769 A1	24-12-2003
			HU 0004422 A2	28-04-2001
			NO 20002835 A	24-07-2000
			NZ 504457 A	21-12-2001
			PL 340925 A1	12-03-2001
			SI 1036794 T1	31-12-2003
			SK 7972000 A3	12-03-2001
			US 6372740 B1	16-04-2002
			CN 1284076 A ,C	14-02-2001
			ES 2205574 T3	01-05-2004
			ID 24929 A	31-08-2000
			WO 9928320 A1	10-06-1999
			PT 1036794 T	28-11-2003
			RU 2223272 C2	10-02-2004
			TR 200001600 T2	21-11-2000
			TW 502034 B	11-09-2002
			ZA 9810490 A	20-05-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. le Internationale No
PCT/FR2005/001154

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D231/54

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99/58117 A (BONO COLOMBIE FRANCOISE ; HERBERT JEAN MARC (FR); SANOFI SYNTHELABO (F) 18 novembre 1999 (1999-11-18) page 2 - page 4; figure 1 -----	1-12
A	EP 0 607 076 A (SYNTHELABO) 20 juillet 1994 (1994-07-20) page 26; revendications -----	1-12
A	FR 2 741 073 A (SYNTHELABO) 16 mai 1997 (1997-05-16) page 17; revendications -----	1-12
A	EP 1 036 794 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 20 septembre 2000 (2000-09-20) page 20; revendication 7 ----- -/-	1-12

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 septembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/09/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No
PCT/FR2005/001154

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>YOKOYAMA, NAKATA ET AL: "2-Arylpyrazolo[4,3-c]quinolin-3-ones: a novel agonist, a partial agonist and an antagonist of benzodiazepines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 4, 1982, pages 337-339, XP002312656 composés 3,5,6</p>	1-12
A	<p>LLOYD G K ET AL: "THE ACTIVITY OF ZOLPIDEM AND OTHER HYPNOTICS WITHIN THE GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABAA) RECEPTOR SUPRAMOLECULAR COMPLEX, AS DETERMINED BY 35S-T-BUTYLBICYCLOPHOPHOROTHIONATE (35S-TBPS) BINDING TO RAT CEREBRAL CORTEX MEMBRANES" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 255, no. 2, octobre 1990 (1990-10), pages 690-696, XP008001863 ISSN: 0022-3565 figure 1</p>	1-12
A	<p>& WEISSMAN, BEN A. ET AL: "Presence of peripheral benzodiazepine binding sites on primary rat skeletal fibroblasts" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 187, no. 3, 1990, pages 369-375, XP002312657 figure 2</p>	1-11
A	<p>NAKAO, TOHRU ET AL: "Synthesis and biological activities of optical isomers of 2-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-(1)benzothiepine[5,4-c]pyridazin-3(2H)-one 7-oxide" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (1992), 40 (1), 117 -21 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, vol. 40, no. 1, 1992, pages 117-121, XP002312658 * chart 1 *</p>	1-12
A	<p>PIPERAKI S ET AL: "Enantiomeric separation of zopiclone, its metabolites and products of degradation on a beta-cyclodextrin bonded phase" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 729, no. 1, 5 avril 1996 (1996-04-05), pages 19-28, XP004039158 ISSN: 0021-9673 page 19; figure 1</p>	1-12

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No
PCT/FR2005/001154

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>OLIVIER A ET AL: "A conformational study of ligands for omega modulatory sites of GABAA receptors by noesy NMR spectroscopy and distance geometry" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 17, 9 septembre 1997 (1997-09-09), pages 2277-2282, XP004136428 ISSN: 0960-894X page 2277; figure 1</p> <p>-----</p>	1-12
A	<p>RAO, V. L. RAGHAVENDRA ET AL: "Characterization of binding sites for the .omega.3 receptor ligands '3H!PK11195 and '3H!R05-4864 in human brain" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 340, no. 1, 1997, pages 89-99, XP002312659 le document en entier</p> <p>-----</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De  de Internationale No

PCT/FR2005/001154

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9958117	A	18-11-1999	WO 9958117 A1	18-11-1999
EP 0607076	A	20-07-1994	FR 2700544 A1	22-07-1994
			FR 2707987 A1	27-01-1995
			AU 665137 B2	14-12-1995
			AU 5317794 A	25-05-1995
			CA 2113490 A1	16-07-1994
			CN 1097743 A	25-01-1995
			CZ 9400093 A3	17-08-1994
			EP 0607076 A1	20-07-1994
			FI 940186 A	16-07-1994
			HU 70407 A2	30-10-1995
			JP 6271575 A	27-09-1994
			NO 940130 A	18-07-1994
			NZ 250679 A	26-07-1995
			PL 301901 A1	25-07-1994
			SK 4694 A3	08-02-1995
			US 5466706 A	14-11-1995
			ZA 9400291 A	17-08-1994
FR 2741073	A	16-05-1997	FR 2741073 A1	16-05-1997
EP 1036794	A	20-09-2000	AT 248169 T	15-09-2003
			AU 744014 B2	14-02-2002
			AU 1260499 A	16-06-1999
			BR 9815140 A	10-10-2000
			CA 2312885 A1	10-06-1999
			DE 69817611 D1	02-10-2003
			DE 69817611 T2	26-02-2004
			DK 1036794 T3	22-12-2003
			EP 1036794 A1	20-09-2000
			HK 1028769 A1	24-12-2003
			HU 0004422 A2	28-04-2001
			NO 20002835 A	24-07-2000
			NZ 504457 A	21-12-2001
			PL 340925 A1	12-03-2001
			SI 1036794 T1	31-12-2003
			SK 7972000 A3	12-03-2001
			US 6372740 B1	16-04-2002
			CN 1284076 A ,C	14-02-2001
			ES 2205574 T3	01-05-2004
			ID 24929 A	31-08-2000
			WO 9928320 A1	10-06-1999
			PT 1036794 T	28-11-2003
			RU 2223272 C2	10-02-2004
			TR 200001600 T2	21-11-2000
			TW 502034 B	11-09-2002
			ZA 9810490 A	20-05-1999