

(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
19 août 2010 (19.08.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/092289 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 407/14 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050207

(22) Date de dépôt international :
9 février 2010 (09.02.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/00622 12 février 2009 (12.02.2009) 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) : **BARONI,**
Marco [IT/FR]; C/o sanofi-aventis, Département Brevets,
174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PULEO,**
Letizia [IT/FR]; C/o sanofi-aventis, Département Brevets,
174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : **VEINANTE, Aude**; C/o 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

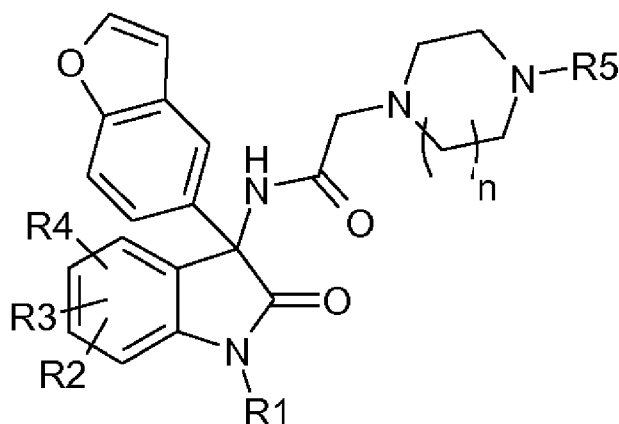
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : 3-BENZOFURANYL-INDOL-2-ONE DERIVATIVES SUBSTITUTED AT THE 3 POSITION, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 3-BENZOFURANYL-INDOL-2-ONE SUBSTITUES EN POSITION 3, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to 3-benzofuranyl-indol-2-one derivatives substituted at the 3 position and of the formula (I) where R1, R2, R3, R4, R5 and n are such as defined in claim 1, to a method for preparing same, and to the therapeutic use of said compounds.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des dérivés de 3-benzofuranyl-indol-2-one substitués en 3, de formule (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 et n sont tels que définis dans la revendication 1, le procédé de préparation et l'application thérapeutique desdits composés.

WO 2010/092289 A1

**DERIVES DE 3-BENZOFURANYL-INDOL-2-ONE SUBSTITUES EN POSITION 3,
LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**

5 La présente invention a pour objet des dérivés de 3-benzofuranyl- indol-2-one substitués en 3, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La ghréline est une hormone peptidique de 28 acides aminés produite de façon principale dans l'estomac par un processus post-traductionnel après clivage de la pré-
10 pro-ghréline (Kojima M, et al., *Nature* 1999; 402:656–60). La ghréline est un ligand endogène du récepteur hypophysaire des sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHSR1a).

GHS-R est codé par deux exons : l'exon 1 code pour les domaines
15 transmembranaires (TMs) 1-5 et l'exon 2 code pour TM6 et 7 du récepteur couplé à la protéine G (GPCR).

Les deux transcripts ont été identifiés dans la glande pituitaire et le cerveau : l'un codant pour le GPCR de longueur totale (GHS-R1a) et l'autre codant pour un récepteur
20 tronqué (GHS-R1b) auquel manquent TM6 et 7. Seul le sous-type GHS-R1a est activé par la ghréline et les mimétiques de la ghréline. GHS-R1b est présent dans le foie et d'autres tissus périphériques mais sa fonction est inconnue (Smith R.G. et al, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, 16 No. 9).

25 C'est un récepteur de type rhodopsine, à sept domaines transmembranaires de la famille A couplé à Gq/phospholipase C. Le récepteur de la ghréline peut aussi être couplé aux voies Gs/protéine kinase A dans certains tissus (Ueno, N. et al. *Endocrinology*, 2004, 145, 4176–4184 ; Kim, M.S. et al., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28:1264–1271). De façon intéressante, le récepteur de la ghréline
30 présente la caractéristique peu commune de présenter une activité constitutive indépendante du ligand significative (Barazzoni, R. et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004, 288: E228–E235).

Des niveaux faibles de l'expression de la ghréline ont été documentés dans des tissus variés, tels que les intestins, le pancréas, les reins, le système immunitaire, le placenta, les testicules, les tissus pituitaires, l'hypothalamus (*Horm. Res.* 2003; 59 (3):109-17).

5

Il a été démontré que la ghréline est impliquée dans la faim au moment des repas, et dans l'initiation des repas. Les niveaux circulants diminuent avec la prise d'alimentation et augmentent avant les repas, atteignant des concentrations suffisantes pour stimuler la faim et la prise de nourriture. Les ingestions de ghréline stimulent la prise de nourriture rapidement et de façon transitoire, principalement en augmentant les comportements d'alimentation appétante et le nombre de repas. La ghréline stimule la prise de nourriture à court terme de façon plus efficace que n'importe quelle autre molécule, à l'exception du neuropeptide Y, avec lequel elle est approximativement équipotente (Wren A.M., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86:5992-5.).
10 Cependant, la ghréline est unique dans sa capacité à exercer cet effet, qu'elle soit injectée de façon périphérique ou centrale.

C'est également la seule substance de mammifère qui a démontré sa capacité à augmenter l'appétit et la prise d'alimentation lorsqu'elle est administrée aux humains (Druce M.R., et al., *Int. J. Obes.*, 2005; 29:1130-6; Wynne K., et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2111-8.).
20

Au-delà de son rôle dans l'initiation des repas, la ghréline remplit également les critères établis d'une hormone liée à l'adiposité impliquée dans la régulation de la masse corporelle à long terme. Les taux de ghréline circulent en fonction des stocks énergétiques et manifestent des changements compensatoires en réponse aux modifications de la masse corporelle.
25

La ghréline traverse la barrière hémato-encéphalique et stimule la prise de nourriture en agissant sur certains centres régulateurs classiques de la masse corporelle, tels que l'hypothalamus, le cerveau postérieur et le système compensatoire mésolimbique.
30

L'administration chronique de ghréline augmente la masse corporelle par diverses actions concertées sur la prise de nourriture, la dépense énergétique et l'utilisation des ressources. L'ablation congénitale de la ghréline ou du gène du
35

récepteur de la ghréline provoque une résistance à l'obésité induite par l'alimentation, et le blocage pharmacologique de la ghréline réduit la prise de nourriture et la masse corporelle.

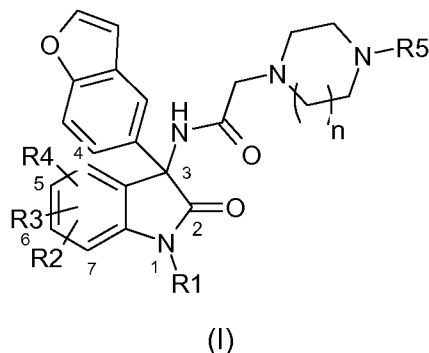
- 5 Les preuves existantes semblent favoriser le rôle de la ghréline à la fois dans l'initiation des repas à court terme et l'homéostasie énergétique à long terme, en faisant ainsi une cible attractive comme médicament pour traiter l'obésité et/ou les désordres de l'amaigrissement.

La ghréline exerce également des actions à la fois physiologiques et
10 pharmacologiques sur le pancréas endocrine. La ghréline bioactive acylée est produite dans la cellule- ϵ , récemment décrite dans les îlots pancréatiques (Prado, C.L., et al., 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:2924–2929), fournissant potentiellement une source locale de ghréline qui agit sur les cellules β des îlots. Le blocage de cette
15 fonction de la ghréline endogène par le biais d'un antagoniste pour ses récepteurs a diminué les concentrations de glucose à jeûn de façon prononcée, a atténué le mouvement glycémique et augmenté les réponses à l'insuline lors des tests à la tolérance au glucose, suggérant un rôle inhibiteur pour la ghréline dans le contrôle de la sécrétion de l'insuline (Dezaki, K., et al. 2004, *Diabètes*, 53:3142–3151).

L'ablation de la ghréline chez les souris (souris ghréline $-/-$) augmente la
20 sécrétion d'insuline dépendante du glucose par la cellule β du pancréas par réduction de l'expression Ucp2 et améliore la sensibilité à l'insuline périphérique (Sun Y. et al., 2006, *Cell Metabolism*, 3:379-386).

Des antagonistes du récepteur de la ghréline pourraient ainsi réguler la faim, la
25 prise de repas et leur fréquence, ainsi que, à long terme, le poids, notamment la prise de poids faisant suite aux régimes diététiques ou thérapeutiques. De plus, dans le cadre d'un traitement antidiabétique, les antagonistes de la ghréline pourraient être utiles pour maintenir l'équilibre entre insuline et glucose et pour contrôler l'hyperphagie diabétique. Les antagonistes de la ghréline pourraient ainsi être utilisés comme agents
30 anorexiques et/ou anti-obésité, ou encore dans le traitement du diabète et de ses effets.

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



5 dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, -C(=O)(C1-6) alkyle, -C(=O)aryle;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène,
 10 un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un OH; perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyl, (C1-6) alkylaminocarbonyl, di(C1-6) alkylaminocarbonyl, aryle, aryloxy; hétéroaryle; le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH
 15 ou un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle ou (C1-6) alcoxy; étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H et que le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ou un (C2-6) alcényle; et

20 n représente 1 ou 2.

Les composés de formule (I) comportent 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
 25 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.

5

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

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer un groupe (C1-6) alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de
10 carbone, plus particulièrement (C1-4) alkyle qui peut représenter un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle ;
- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations et comprenant de 2 à 6 atomes de carbone ;
- 15 - un groupe halogénoalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ; par exemple un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un groupe perhalogénoalkyle : un groupe alkyle dont tous les atomes
20 d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ; par exemple un perfluoroalkyle : un groupe alkyle dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini;
- 25 - un groupe perhalogénoalcoxy : un radical –O-perhalogénoalkyle où le groupe perhalogénoalkyle est tel que précédemment défini, à titre d'exemple on peut citer le trifluorométhoxy;
- un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbone. A titre d'exemples de groupes ayles, on peut citer un phényle ou
30 naphthyle;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 2 et 10 atomes de carbone et comprenant entre 1 et 3 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétéroaryles, on peut citer les groupes furanyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiényle, oxadiazolyle, oxazolyle,
35 isoxazolyle, furazanyle, thiadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, pyridyle, pyrazinyle,

pyrimidinyle, pyridazinyle ainsi que les groupes correspondants résultants de la fusion avec un groupe phényle tel que par exemple benzothiophène, benzofurane; benzothiazole, ...

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

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, -C(=O)(C1-6) alkyle, -C(=O)aryle;

- 10 R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyle, (C1-6) alkylaminocarbonyle, di(C1-6) alkylaminocarbonyle, aryle, aryloxy, hétéroaryle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

- 15 R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ;
n représente 1 ou 2 ;
sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

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

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -C(=O)(C1-6) alkyle, -C(=O)aryle, (C1-6) alkyle ; et/ou

- 25 R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, plus particulièrement le chlore ou le brome, ou un groupe (C1-6) alkyle ou trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ; et/ou

- 30 R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ; et/ou
n représente 1 ou 2 ;
sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- 35 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -C(=O)méthyle, -C(=O)phényle, méthyle ; et/ou

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, plus particulièrement le chlore ou le brome, ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est
5 différent de H ; et/ou

R5 représente un groupe méthyle, éthyle ou 2-propyle; et/ou
n représente 1 ou 2 ;
sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

10

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

Composé n°1 : (+) N-[4,6-Dichloro-3-(benzofuran-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide ;

15 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

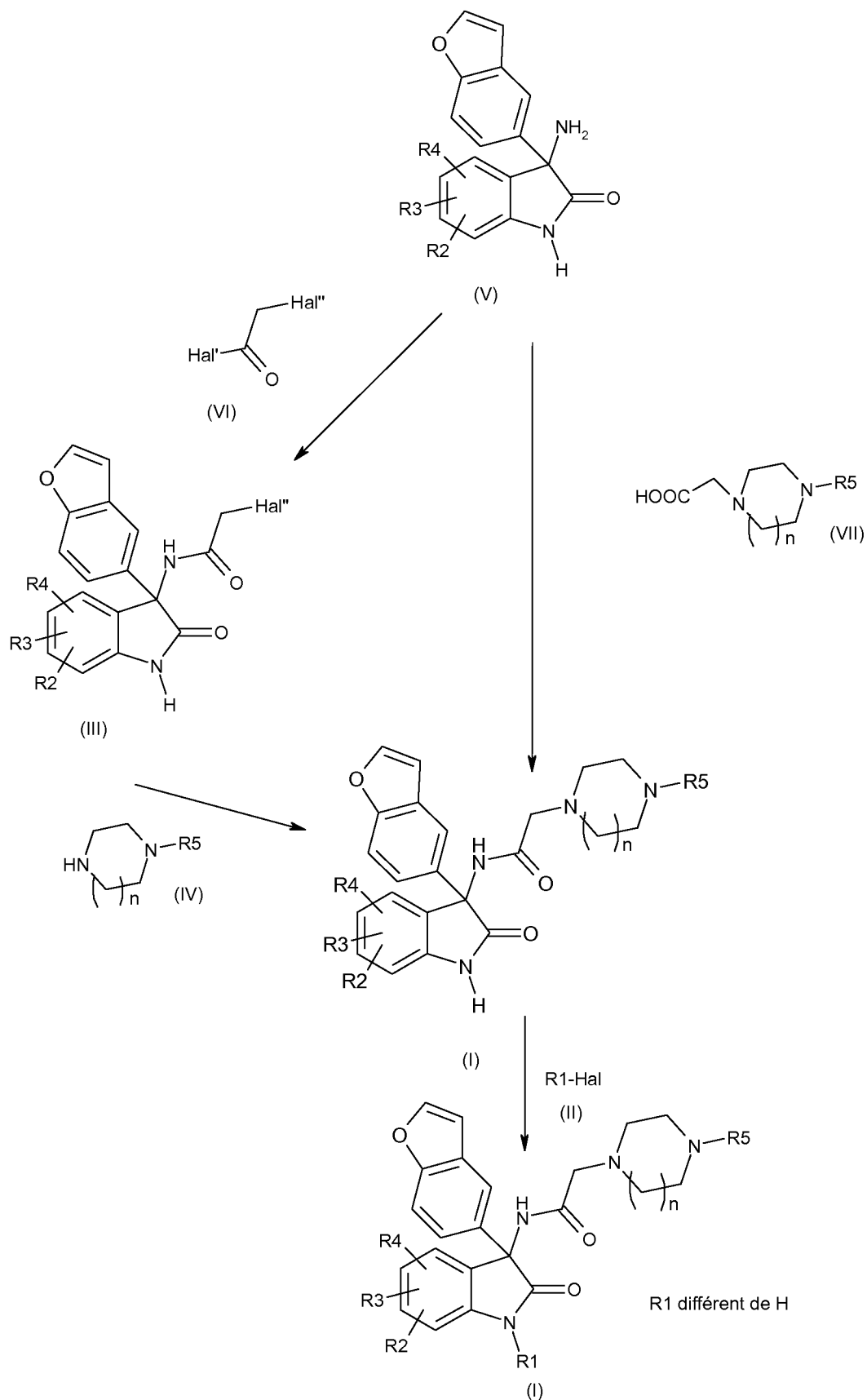
Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de
20 synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être
25 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
30 partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans *Advances in Organic Chemistry*, J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

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

8

Schéma 1 :



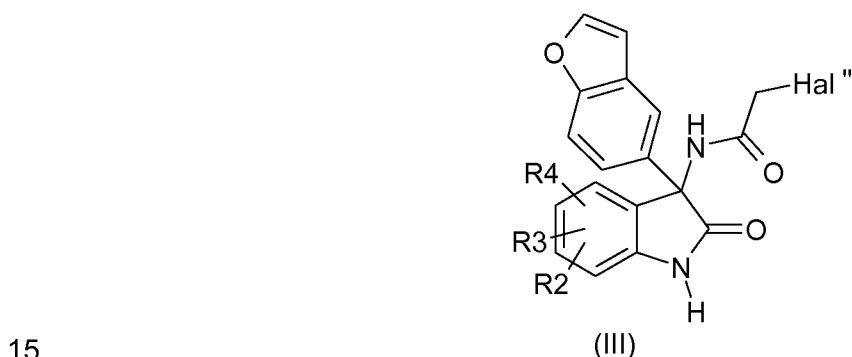
Le composé de formule (I), dans laquelle R1 est différent de H, R2, R3, R4, R5, et n sont tels que définis en formule générale (I) peut être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R1=H avec un composé de formule (II) :

5 R1-Hal (II)

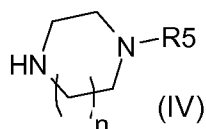
dans laquelle R1, différent de H est défini comme en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple en présence d'une base, telle que K_2CO_3 , NaH, $t-BuO^-K^+$, dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF), tétrahydrofurane (THF), diméthoxyéthane, le diméthylsulfoxyde (DMSO).

Le composé de formule générale (I) dans laquelle R1=H peut être préparé selon l'une ou l'autre des variantes suivantes :

Par réaction d'un composé de formule générale (III) :



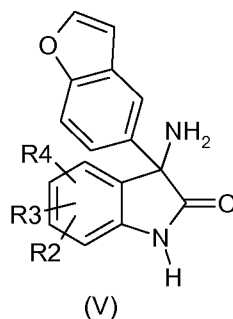
avec un composé de formule générale (IV) :



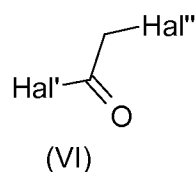
dans lesquelles, R2, R3, R4, R5 et n sont tels que définis en formule générale (I) et Hal'' représente un atome d'halogène, de préférence le chlore. Cette réaction est généralement effectuée au moyen d'une base, organique ou minérale, telle que K₂CO₃, Na₂CO₃, la pyridine ou 4-diméthylaminopyridine, en présence de NaI ou KI, dans un solvant inerte tel que le DMF, le dichlorométhane, le THF, le diméthoxyéthane ou le toluène.

10

Le composé de formule générale (III) peut être préparé à partir d'un composé de formule générale (V) :



5 et d'un composé de formule générale (VI) :



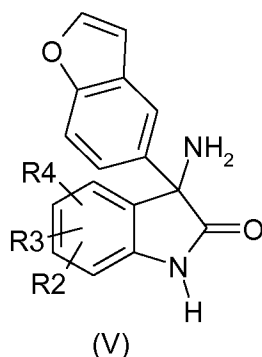
dans lesquelles R2, R3 et R4, sont tels que définis en formule générale (I) et Hal' et Hal'', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'halogène, de préférence le chlore.

10 Cette réaction est généralement effectuée au moyen de pyridine ou 4-diméthylaminopyridine dans un solvant tel que le toluène, benzène ou dichlorométhane, préférentiellement à température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Par température ambiante on entend une température comprise entre 5 et 25°C.

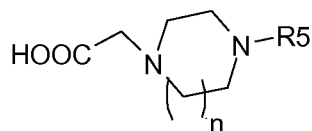
15

Le composé de formule générale (I) dans laquelle R1=H peut également être préparé à partir d'un composé de formule générale (V) :



20

et d'un composé de formule générale (VII) :

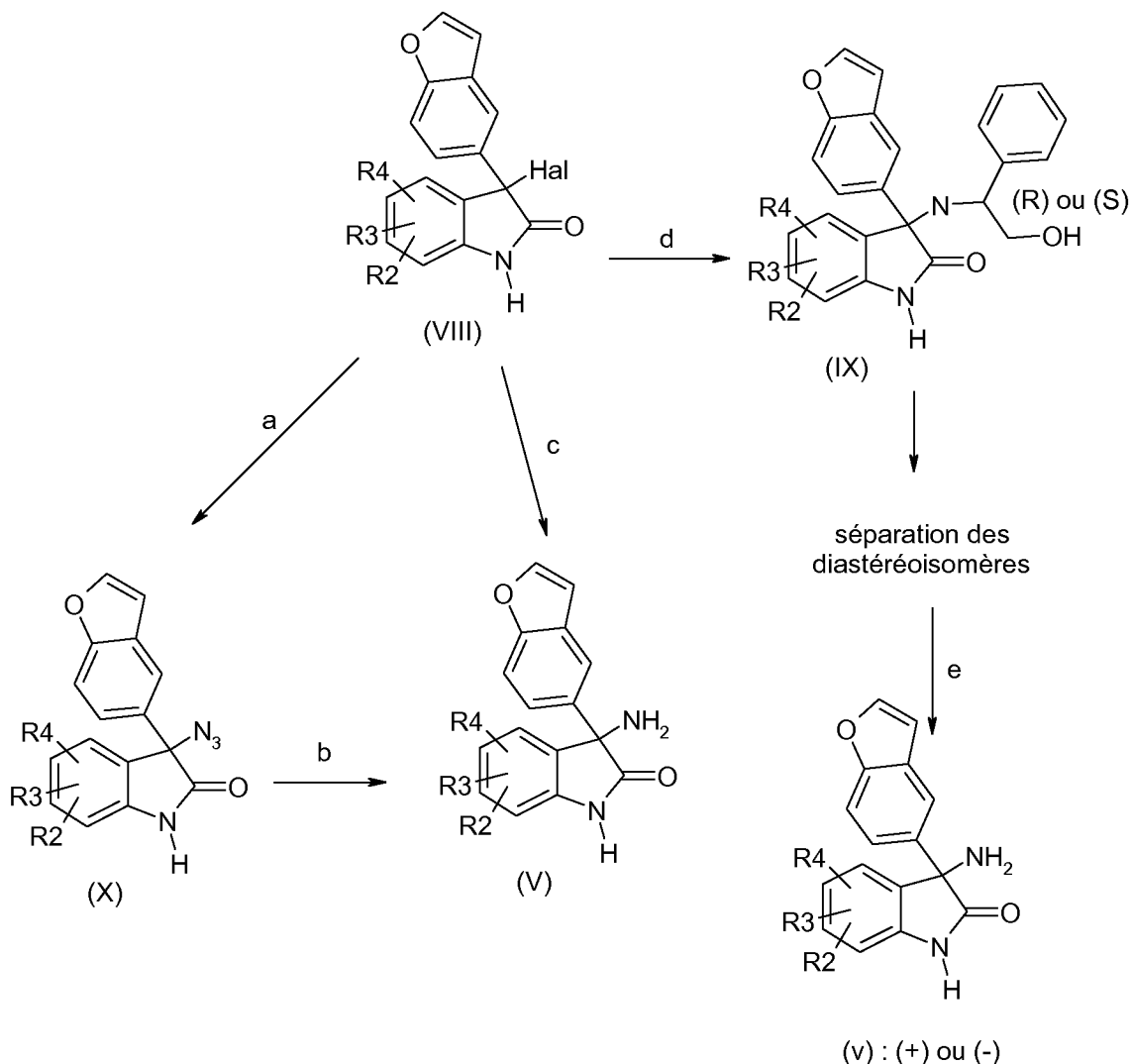


(VII)

- 5 dans lesquelles, R₂, R₃, R₄, R₅ et n sont tels que définis en formule générale (I). Cette réaction est généralement effectuée au moyen d'un agent d'halogénéation, tel qu'un agent de chloration, par exemple les chlorures de phosphore, notamment PCl₅, ou encore PCl₃ ou POCl₃. La réaction est généralement réalisée en présence de pyridine ou 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le
- 10 DMF.

Les intermédiaires de formule générale (V) sont connus et peuvent être préparés selon les procédés illustrés par le schéma qui suit :

Schéma 2 :



5 dans lequel R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore.

A l'étape c du Schéma 2, on prépare un composé de formule (V) à partir d'un composé de formule (VIII) par barbotage d'ammoniac gazeux selon la méthode décrite dans la demande FR 2 714 378.

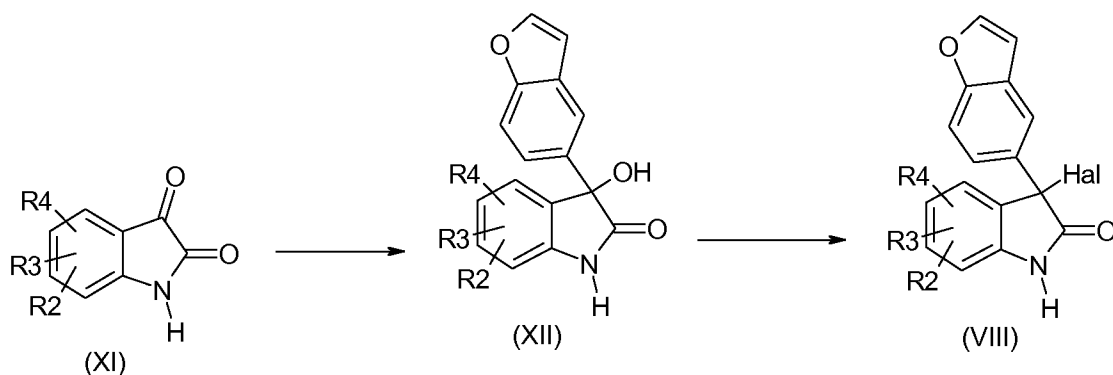
10 On peut également préparer le même composé par réduction d'un composé de formule (X) selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple au moyen du zinc dans un solvant tel que le méthanol. La préparation d'un composé de formule (X) de l'étape est décrite dans la demande FR 2 714 378.

Un composé de formule (V) optiquement pur peut être synthétisé selon les 15 étapes d et e du Schéma 2, telles que décrites dans la demande WO 03/008407.

Les intermédiaires de formule générale (VIII) peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la demande WO 03/008407 et illustrés par le schéma 3 :

Schéma 3 :

5

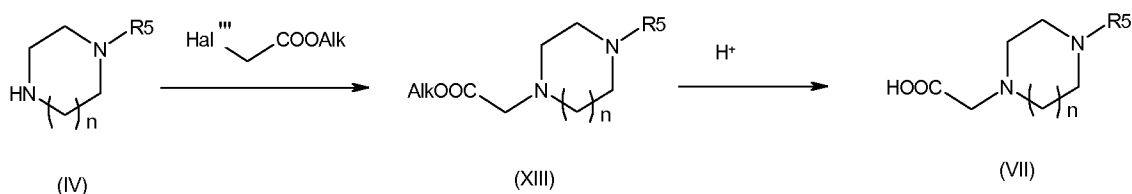


dans lequel R2, R3 et R4 sont tels que définis en formule générale (I) et Hal
10 représente un atome d'halogène, par exemple le chlore.

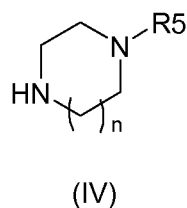
Le composé de formule générale (VII) peut être préparé selon la méthode suivante, illustrée par le schéma 4 :

Schéma 4 :

15



Le composé de formule générale (XIII) peut être préparé par condensation d'un composé de formule générale (IV) :



20

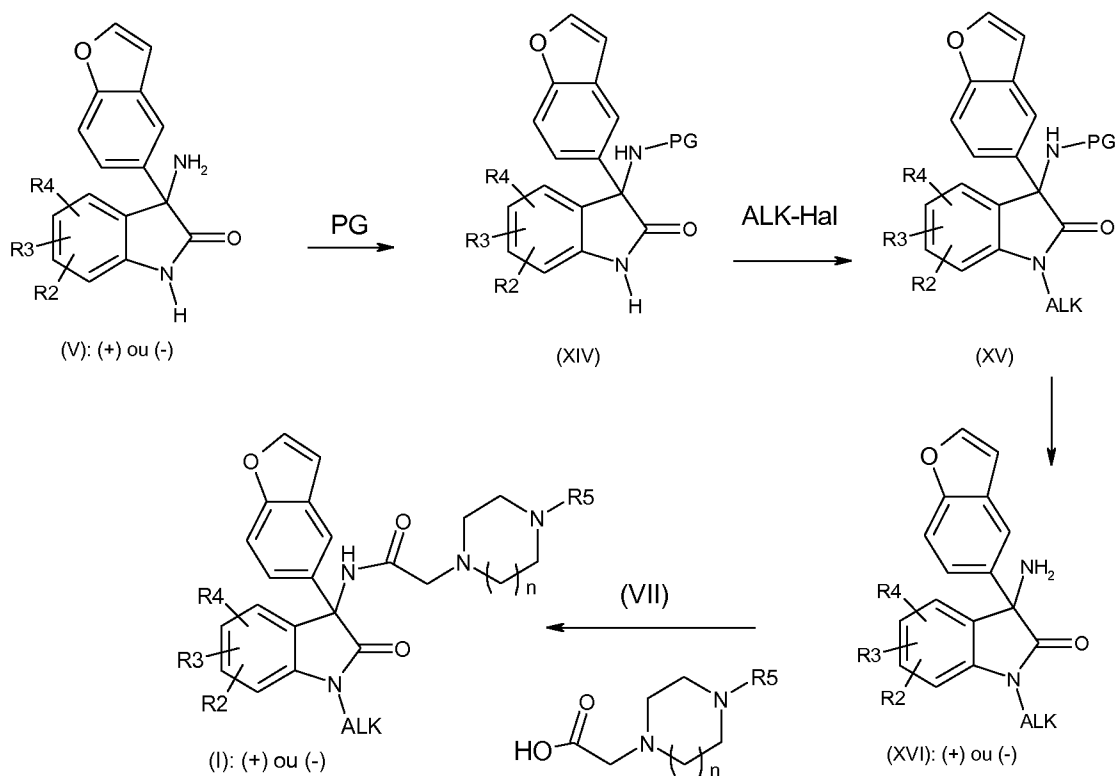
dans laquelle R5 et n sont définis comme en formule générale (I), avec un composé halogéné correspondant, tel que $\text{Hal}^{\text{'''}}\text{CH}_2\text{COOAlk}$, où $\text{Hal}^{\text{'''}}$ représente un atome d'halogène, tel que le chlore et Alk représente un groupe alkyle, tel que éthyle.

Cette réaction est avantageusement effectuée dans un solvant tel que le toluène ou le benzène ou le dioxane.

- 5 Selon un autre mode de réalisation les composés de formule générale (I) dans laquelle R1 représente un groupe alkyle et R2, R3, R4, R5, et n sont tels que définis en formule générale (I) peuvent également être préparés selon le schéma 5 suivant :

15

Schéma 5 :



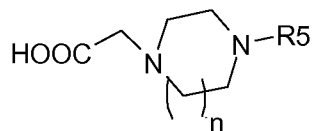
5 Selon ce schéma, on fait réagir un composé de formule (V) avec un groupe protecteur PG pour donner le composé de formule (XIV). En tant que groupe protecteur PG de l'amine, on peut utiliser par exemple la benzimine ou le t-butyl carbamate. Ces derniers sont introduits selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple en présence d'une base, telle que K₂CO₃, NaOH, triéthylamine

10 dans un solvant tel que le dioxane, THF ou le DMSO.

Le composé de formule générale (XV) peut être préparé par réaction d'un composé de formule (XIV) avec un composé ALK-Hal dans laquelle ALK représente un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore.

15 On obtient le composé de formule générale (XVI) à partir d'un composé de formule (XV) par élimination du groupe protecteur selon des méthodes bien connues, par exemple en milieu acide par HCl ou acide trifluoroacétique.

On fait ensuite réagir avec un composé de formule générale (VII) :



(VII)

5 dans laquelle R₅ et n sont tels que définis en formule générale (I). Cette réaction est généralement effectuée au moyen d'un agent d'halogénéation, tel qu'un agent de chloration, par exemple les chlorures de phosphore, notamment PCl₅, ou encore PCl₃ ou POCl₃. La réaction est généralement réalisée en présence de pyridine ou 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le DMF.

10 Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

Le procédé selon l'invention peut éventuellement comprendre l'étape consistant à isoler le produit de formule générale (I) désiré.

15 Dans les schémas 1, 2, 3, 4 et 5 les composés de départ et 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.

20 L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (III). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés
25 de formule (XVI). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

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
30 invention.

Les mesures physico-chimiques ont été effectuées de la façon suivante : Les

points de fusion ont été mesurés avec un appareil BUCHI B-540.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés à 500 MHz sur un appareil Bruker équipé avec une console Avance III. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport à la fréquence du TMS.

Tous les spectres ont été enregistrés à la température de 40°C.

Les abréviations utilisées pour caractériser les signaux sont les suivantes: s = singulet, bs = singulet large, m = multiplet, bm = multiplet large, d = doublet, bd = doublet large, t = triplet, q = quadruplet.

- 10 * = non intégrable à cause de l'interférence avec un pic large du à l'eau.
 ** = non intégrable à cause de l'interférence avec un pic du au solvant RMN.
 *** = lu au premier ordre.
 **** = diastéréoisomère le plus abondant.
 ***** = diastéréoisomère le moins abondant.

15

Les conditions d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/UV/MS) sont les suivantes:

Pour la partie chromatographie liquide.

Méthode A

20 Colonne Kromasil C18 3,5 μm

- Eluant A = H_2O + 0,01% TFA
- Eluant B = CH_3CN .
- Gradient de 98% de A à 95% de B en 10 minutes, puis élution par 95% de B pendant 5 minutes.

25 - Débit 0,3ml/min

- Injection de 2 μL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 9 : 1$

Méthode B

Colonne XTerra MS C18 x 50 3,5 μm

- Eluant A = H_2O + 0,01% TFA
- 30 - Eluant B = CH_3CN .
- Gradient de 98% de A à 95% de B en 10 minutes, puis élution par 95% de B pendant 5 minutes.
- Débit 0,5 ml/min
- Injection de 2 μL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 9 : 1$

35

Les produits sont détectés en UV à 220 nm.

Pour la partie spectrométrie de masse :

- Mode d'ionisation: électrospray positif (API-ES polarité+)
- 5 - Balayage de 100 à 1200 uma

La chromatographie en couche mince a été effectuée sur des plaques CCM de gel de silice de Merck. Le gel de silice pour la chromatographie sur colonne flash est commercialisé par Biotage.

- 10 Tous les solvants utilisés sont de pureté "reagent grade" ou "HPLC grade".

Les mesures de Alpha D ont été effectuées sur un polarimètre Perkin Elmer modèle PE341 en utilisant une cellule avec un chemin optique de 1 dm.

- 15 Dans les exemples et préparations :

AcOH et AcOEt représentent respectivement l'acide acétique et l'acétate d'éthyle.

MeOH, EtOH, tBuOH représentent respectivement méthanol, éthanol et ter-butanol.

THF représente le tétrahydrofurane

- 20 Pf représente le point de fusion.

Préparation 1 : Acide (4-éthyl-pipérazin-1-yl) acétique

(i) éthyle (4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétate

Dans un ballon, on charge 8,9 ml d'éthylpipérazine dans 91,5 ml de toluène. On
5 ajoute goutte à goutte une solution de 4,1 ml de bromoacétate d'éthyle dans 11,6 ml
de toluène. On laisse réagir à reflux à 110°C pendant une heure, on concentre à petit
volume et on laisse au frigo pendant 3 heures. Il se forme un précipité blanc qui est
filtré et lavé avec du dichlorométhane. On évapore les eaux de filtration; on obtient 7 g
de produit attendu.

10 CCM : AcOEt 1/ MeOH 1, Rf=0, 45

(ii) Acide (4-éthyl-pipérazin-1-yl) acétique

On ajoute 7 g du produit obtenu à l'étape précédente à 190 ml de HCl 6N et on
laisse réagir 4 heures à reflux. On évapore à sec, on lave avec un mélange AcOEt 1 /
15 EtOH 1 et on sèche le solide blanc obtenu. On obtient 7 g de produit attendu.

CCM: 100% MeOH, Rf=0, 2

Préparation 2:**(+) 3-Amino-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(benzofuran-5-yl)-indole-2-one**

20

(i) 3-Hydroxy-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(benzofuran-5-yl)-indole-2-one

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et sous flux d'azote, on charge 2,
25 g de magnésium pour Grignard dans 15 ml de THF anhydre. Puis on ajoute un
mélange de 13,6 g de 5-bromobenzofuranne dans 35 ml de THF anhydre. On laisse
25 sous agitation pendant une heure, puis on ajoute une solution de 5 g de 4,6-dichloro-
1H-indol-2,3-dione dans 50 ml de THF anhydre. On laisse agiter à température
ambiante pendant 4 heures et demie. On ajoute de l'eau, et on extrait avec de l'acétate
d'éthyle. On sépare la phase organique que l'on sèche sur Na₂SO₄, on filtre et on
évapore sous vide. On reprend avec de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution
30 de soude 1N. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous
vide. Le solide est repris avec de l'éther éthylique et filtré. On obtient 4,2 g de produit
attendu.

CCM: Hexane/EtOAc 6.4 , Rf=0, 35

20

(ii) 3,4,6-trichloro-1,3-dihydro-3-(benzofuran-5-yl)-indole-2-one

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on charge 4,1 g du produit de l'étape précédente, dans 40 ml de dichlorométhane. A 0°C, on ajoute 1,7 ml de pyridine et un mélange de 1,4 ml de SOCl₂ dans 30 ml de
5 dichlorométhane. On laisse réagir à température ambiante, puis on verse dans une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. On sépare la phase organique qui est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide.

CCM: Hex.7/ AcOEt 3, Rf=0, 65

10 (iii) 4,6-dichloro- [[(1S)-2-hydroxy-1-phényléthyl] amino] 1,3-dihydro -3-(benzofuran-5-yl)-indole-2-one isomère A et isomère B

Sous flux d'azote, on mélange 4,1 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml de dichlorométhane et 3,1 g de S-phénylglycynol. On laisse réagir une nuit à température ambiante. On filtre le solide formé, les eaux de filtration sont évaporées à
15 sec et purifiées sur colonne avec l'éluant Hex. /AcOEt 8:2.

On obtient 0,64 g de produit moins polaire, isomère A (pf= 135°C) et 1,23 g de l'isomère plus polaire.

(iii) (+)-3-Amino-5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

20 On met à réagir 1,21 g du produit obtenu dans l'étape précédente dans un mélange de 20 ml de dichlorométhane et 15 ml de méthanol. On ajoute 1,26 g de Pb(OAc)₄ et on laisse réagir à température ambiante pendant 1 heure. On évapore à sec et on reprend avec de l'acétate d'éthyle puis on lave avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. On reprend
25 avec un mélange de 36 ml d'acide chlorhydrique 3N et 3,7 ml de méthanol et on laisse sous agitation pendant une nuit. On concentre et on dilue avec un mélange d'eau et de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses sont réunies, portées à pH basique avec une solution de NH₃ aqueuse, et extraites avec du dichlorométhane. La phase organique
30 est séchée, filtrée et concentrée pour obtenir 870 mg de produit solide blanc.

Pf=215-216°C

LC/MS : (M+H)⁺ = m/z 333 uma; rt = 5,3 minutes

Exemple 1**(+) N-[4,6-Dichloro-3-(benzofuran-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide et son oxalate**5 **Méthode A:**

(i) 2-Chloro-N-[4,6-dichloro-3-(benzofuran-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-acétamide :

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on charge
10 0,87 g du produit obtenu à la Préparation 2, 30 ml de toluène, 0,21 ml de pyridine et
0,21 ml de chlorure de chloroacétyle. On laisse réagir à 110°C pendant 4 heures, puis
on verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase
organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On obtient 900 mg de
solide beige, purifié sur colonne par flash chromatographie au moyen du mélange
15 cyclohexane 8/ acétate d'éthyle 2 pour obtenir 630 mg du produit attendu.

CCM: Hex. 1/ AcOEt 1, R_f=0, 5

(ii) (+) N-[4,6-Dichloro-3-(benzofuran-2-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide:

20 Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge 0,61 g du produit de
l'étape précédente, 0,15 ml de N-éthylpipérazine (d 0,899), 0,2 g de carbonate de
potassium, 0,1 g de iodure de sodium dans 8 ml de DMF. On laisse réagir à 60°C
pendant 4 heures puis on verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à
l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous
25 vide. On obtient 200 mg d'huile correspondante au produit du titre sous forme de base
libre. On obtient la formation de l'oxalate.

On ajoute une solution d'acide oxalique en acétone dans une solution du produit
en acétone. On filtre et on obtient 120 mg du produit du titre, sous forme de solide
blanc.

30 P.f. = 192-196°C ; [α_D]= +160°, c=0, 1166 wt% MeOH ; ¹H NMR δ

¹H NMR δ (ppm, dmsO-d₆): 1,16 (t, J= 7.1Hz, 3H), 2,67 – 2,86 (mb, 4H), 2, 87 –
3,14 (mb, 6H), 3,20-3,32 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (d,
J=9.0Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, J=9.0Hz, 1H), 8,02 (sb, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,07 (s,
1H).

35 LC/MS : (M+H)⁺ = m/z 487 uma; rt = 4,7 minutes (méthodeA)

Méthode B :

1) Sous flux d'azote, on ajoute dans 40 ml de dichlorométhane anhydre refroidi dans un bain de glace, 1,23 g de PCl_5 puis on ajoute lentement 430 mg de l'acide de la Préparation 1. On laisse agir le mélange réactionnel à 0°C pendant 10 minutes puis à température ambiante pendant 3 heures.

2) D'autre part, on suspend sous flux d'azote 1 g du produit de la préparation 2, dans 40 ml de dichlorométhane puis on ajoute 1,3 ml de pyridine. On refroidit dans un bain de glace. On ajoute goutte à goutte la solution préparée en 1) et on agite à température ambiante pendant une heure.

On verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. On obtient 700 mg de solide orange, purifié sur colonne par flash chromatographie au moyen de l'éluant acétate d'éthyle 1 / méthanol 1 pour obtenir 440 mg de produit repris à l'isopropyléther de façon à obtenir 350 mg de produit du titre sous forme de base libre.

P.f. = $146-148^\circ\text{C}$; $[\alpha_D] = +242^\circ$, $c=0,1052$. wt% in MeOH, ;

RMN: δ (ppm, dmso-d_6): 0,98 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2,29 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2,37 (bm, 4H), 2,47 – 2,60 (m, **), 3,03*** (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3,09*** (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 6,92 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7,01 (dd, $J=2.1\text{Hz}$ and 0.7Hz , 1H), 7,20 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7,24 (dd, $J=8.8\text{Hz}$ and 2.0Hz , 1H), 7,50 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7,65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8,02 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

LC/MS : $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z 487$ uma; $rt = 4,7$ minutes (méthodeB)

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études *in vivo*.

Essai *in vivo*

Des rats mâles Crl CD BR (Charles River, Italie) pesant 150-175 g ont été logés dans une chambre à température ($22\pm 1^\circ\text{C}$), humidité ($55 \pm 10\%$) contrôlées et un cycle lumière-obscurité de 12 heures pendant au moins 7 jours avant leur utilisation. La nourriture et l'eau étaient disponibles *ad libitum*. L'alimentation a été retirée 18 heures avant le sacrifice des animaux. Les rats ont été sacrifiés par dislocation cervicale,

l'estomac a été retiré chirurgicalement, ouvert le long de la courbure la plus faible, et placés dans une solution de Krebs (de composition (mM) : NaCl 118, 4; KCl 4,7 ; CaCl₂ 2,5 ; NaH₂PO₄ 3,7 ; MgSO₄ 1,2 ; NaHCO₃ 25 ; glucose 5,6). Le soin et le sacrifice des animaux ont été effectués selon le code éthique international de Sanofi-Aventis et les principes internationaux régissant le soin et le traitement des animaux de laboratoire (E.E.C. Directive 86/609, DJL358, 1, 12 décembre 1987). Des bandes d'environ 1 cm (5 mm de largeur) de fundus gastrique ont été coupées le long de l'axe longitudinal et suspendus dans 20 ml de bain rempli avec la solution de Krebs à 37°C et gazés avec un mélange gazeux de 95% O₂-5% CO₂. Les bandes ont été maintenues à une charge de repos de 1 g et après lavage de choline (précurseur de l'acétylcholine) 10 µM et 10 µM d'indométhacine (inhibiteur de prostaglandines synthétase) ont été ajoutés au milieu, pour réduire les contractions phasiques spontanées (Depoortere et al., *Eur. J. Pharmacol.* 515, 1-3, 160-168, 2003 ; Dass et al., *Neurosciences* 120, 443-453, 2003). Des contractions isotoniques ont été éveillées par stimulation par champ électrique. Deux électrodes de fil de platine ont été placées à la surface et au fond du bain d'organe et la stimulation par champ électrique a été réalisée par un stimulateur Power Lab (AD Instruments Pty Ltd. Castle Hill, Australie), couplé à un propulseur d'impulsion multiplex (Ugo Basile, Varese, Italie) (Fukuda et al. *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 1209-1214, 2004). La stimulation supramaximale a été appliquée pour créer des contractions maximales (20 Hz, largeur de pulsation : 2 millisecondes ; 5 Volts ; trains de 10 toutes les 2 minutes, 150 mA). Ensuite, le courant a été réduit pour obtenir une stimulation submaximale (50% de réduction de la réponse contractile maximale). Les contractions ont été enregistrées par ordinateur avec un système d'enregistrement et d'analyse de données (Power Lab, Chart 5) relié à des transducteurs isotoniques (Ugo Basile, Varese, Italie) via des préamplificateurs (Octal Bridge Amp). Après stabilisation, des courbes cumulatives concentration-réponse de la ghréline (0,1 nM-1 µM) ont été tracées, avec et sans incubation (temps de contact : 30 mn) des molécules antagonistes. La stimulation par champ électrique supramaximale a été utilisée pour chaque bande comme référence (100 %) pour classer les réponses par substance test. La concentration agoniste produisant 50% d'effet maximal (EC₅₀) a été calculée en utilisant un modèle logistique à quatre paramètres selon Ratkovsky et Reedy (*Biometrics*, 42, 575-582, 1986), avec ajustement par régression non linéaire en utilisant l'algorithme de Levenberg-Marquard dans le logiciel Everstat. Les valeurs pKB des antagonistes ont été calculées selon l'équation de Cheng-Prusoff (Kenakin et al.

Competitive Antagonism, *Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interaction*, 3^e edition, 331-373, Philadelphie, New York ; Raven: Lippincott, 1997).

5 Les composés de formule (I) présentent une activité antagoniste du récepteur de la ghréline avec des CI_{50} qui varient entre $5 \cdot 10^{-8}$ M et $1 \cdot 10^{-9}$ M.

Par exemple, le composé de l'exemple 1 a montré une CI_{50} de $2,2 \cdot 10^{-8}$ M.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité antagoniste
10 du récepteur de la ghréline.

Les composés de formule (I) ont démontré des propriétés pharmacologiques intéressantes telles la biodisponibilité, la toxicologie, de sélectivité, de métabolisme et pour le développement d'un médicament, en particulier de médicaments destinés à
15 prévenir ou à traiter toute pathologie où le récepteur de la ghréline est impliqué.

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 pharmaceutiquement acceptable.

20 Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés, chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de différentes affections ghréline dépendantes. Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés comme agents anorexiques, pour réguler l'appétit, la prise de repas et leur fréquence, ainsi que, à long terme, le poids, notamment la prise de poids faisant suite aux régimes diététiques
25 ou thérapeutiques. Les composés selon l'invention sont donc particulièrement utiles pour la prévention ou le traitement de l'obésité, des troubles de l'appétit, du diabète, la surcharge pondérale et/ou de leurs effets.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention.
30 Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les dits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme
35 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, peut être administré sous forme unitaire
5 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.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les
10 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,
15 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
25	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises. Par voie parentérale, elle peut atteindre 0.01 à
30 10 mg/Kg/jour.

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
35 selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Associations possibles

La présente invention concerne également les combinaisons d'un ou plusieurs composés(s) selon l'invention de formule générale (I) avec un ou plusieurs
5 ingrédient(s) actif(s).

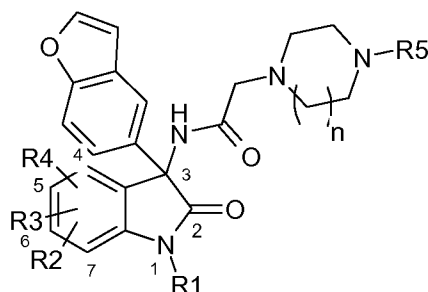
A titre d'ingrédient(s) actif(s) convenant auxdites combinaisons, on peut notamment citer les agents anti-obésité et antidiabétiques, ainsi que le rimonabant, la metformine ou les sulfonurées.

10 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.

15 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également un composé de formule (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour le traitement des pathologies ci-dessus indiquées.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, -C(=O)(C1-6) alkyle, -C(=O)aryle;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un OH; perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyle, (C1-6) alkylaminocarbonyle, di(C1-6) alkylaminocarbonyle, aryle, aryloxy, hétéroaryle; le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle ou (C1-6) alcoxy; étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H et que le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ou un (C2-6) alcényle;

n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé selon la revendication 1 tel que dans la formule générale (I) :

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, -C(=O)(C1-6) alkyle, -C(=O)aryle;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène,

un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyl, (C1-6) alkylaminocarbonyl, di(C1-6) alkylaminocarbonyl, aryle, aryloxy ; hétéroaryle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

5 R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ;

n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2 tel que dans la formule générale (I) :

10 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-C(=O)(C1-6)$ alkyle, $-C(=O)$ aryle, (C1-6) alkyle ;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe (C1-6) alkyle ou trifluorométhyle, étant entendu

15 que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ;

n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

20 4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que dans la formule générale (I) :

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-C(=O)$ méthyle, $-C(=O)$ phényle, méthyle ;

25 R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

R5 représente un groupe méthyle, éthyle ou 2-propyle ;

n représente 1 ou 2 ;

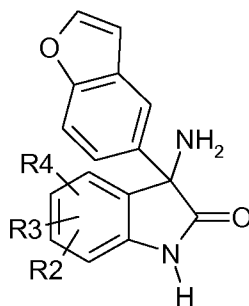
30 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes choisi parmi le composé n°1 : (+) N-[4,6-Dichloro-3-(benzofuran-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide ;

35 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend une étape consistant à faire réagir un composé de formule générale (V) :

5



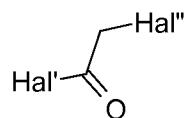
(V)

dans laquelle R2, R3 et R4 sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

10

7. Procédé selon la revendication 6 comprenant les étapes consistant à :

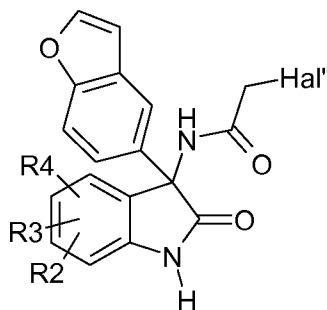
- faire réagir ledit composé de formule générale (V) avec un composé de formule générale (VI) :



(VI)

15 dans laquelle Hal' et Hal'', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'halogène ;

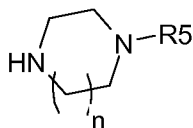
- puis faire réagir le composé de formule générale (III) obtenu



(III)

avec un composé de formule générale (IV) :

30



(IV)

dans lesquelles R2, R3, R4, R5 et n sont tels que définis en formule générale (I),
et Hal'' représente un atome d'halogène ;

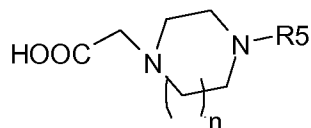
- suivie éventuellement de l'étape consistant à faire réagir le produit de formule (I)

5 obtenu dans laquelle R1 est égal à H, avec un composé de formule (II) :

R1-Hal (II)

dans laquelle R1, différent de H est défini comme en formule générale (I) et Hal
représente un atome d'halogène.

10 8. Procédé selon la revendication 6 comprenant l'étape consistant à faire réagir
ledit composé de formule générale (V) avec un composé de formule générale (VII) :



(VII)

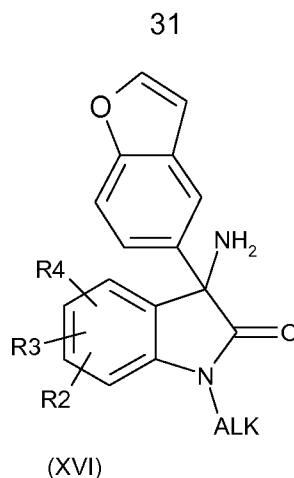
dans laquelle R5 et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 5,
suivie éventuellement de l'étape consistant à faire réagir le produit de formule (I)

15 obtenu dans laquelle R1 est égal à H, avec un composé de formule (II) :

R1-Hal (II)

dans laquelle R1, différent de H est défini comme en formule générale (I) et Hal
représente un atome d'halogène.

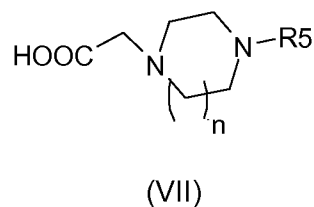
20 9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque
des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend une étape consistant à faire
réagir un composé de formule générale (XVI) :



dans laquelle R2, R3 et R4 sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et ALK représente un groupe alkyle.

5

10. Procédé selon la revendication 9 comprenant l'étape consistant à faire réagir ledit composé de formule générale (XVI) avec un composé de formule générale (VII) :

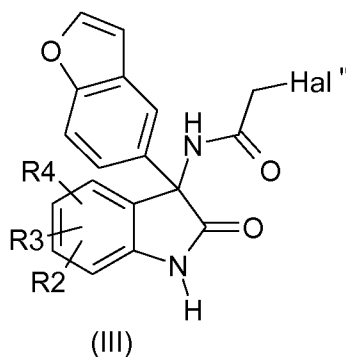


dans laquelle R5 et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

10

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 10 comprenant l'étape ultérieure consistant à séparer le composé de formule générale (I) désiré.

12. Composé de formule (III) :

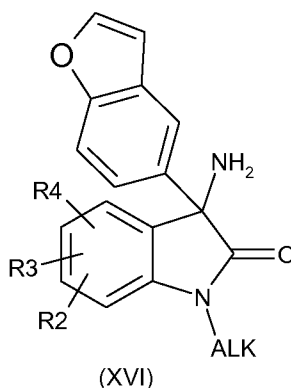


15

dans laquelle R2, R3 et R4 sont définis selon l'une quelconque des

revendications 1 à 5 et Hal'' représente un atome d'halogène.

13. Composé de formule générale (XVI) :



5 dans laquelle R2, R3 et R4 sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et ALK représente un groupe alkyle.

14. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à
10 un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

16. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'obésité, du diabète, des troubles de l'appétit et de la surcharge pondérale.

20 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la prévention ou le traitement de l'obésité, du diabète, des troubles de l'appétit et de la surcharge pondérale.

25 18. Combinaison comprenant un ou plusieurs composés(s) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 avec un ou plusieurs ingrédient(s) actif(s).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D407/14 A61K31/496 A61P3/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/056707 A (SANOFI AVENTIS [FR]; PULEO LETIZIA [FR]; BARONI MARCO [FR]) 7 May 2009 (2009-05-07) abstract; claim 1	1-18
A	WO 2005/035498 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; NAGATA RYU [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; TAKASAK) 21 April 2005 (2005-04-21) abstract; claim 1	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2010

Date of mailing of the international search report

04/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009056707 A	07-05-2009	AR 067937 A1	28-10-2009
		AU 2008320718 A1	07-05-2009
		FR 2920023 A1	20-02-2009
		PA 8793101 A1	23-01-2009
		PE 09882009 A1	14-08-2009
		UY 31297 A1	31-03-2009
WO 2005035498 A	21-04-2005	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050207

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D407/14 A61K31/496 A61P3/00
ADD.

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 2009/056707 A (SANOFI AVENTIS [FR]; PULEO LETIZIA [FR]; BARONI MARCO [FR]) 7 mai 2009 (2009-05-07) abrégé; revendication 1 -----	1-18
A	WO 2005/035498 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; NAGATA RYU [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; TAKASAKI) 21 avril 2005 (2005-04-21) abrégé; revendication 1 -----	1-18



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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 avril 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/05/2010

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,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bérillon, Laurent

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050207

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009056707	A	07-05-2009	AR 067937 A1	28-10-2009
			AU 2008320718 A1	07-05-2009
			FR 2920023 A1	20-02-2009
			PA 8793101 A1	23-01-2009
			PE 09882009 A1	14-08-2009
			UY 31297 A1	31-03-2009
WO 2005035498	A	21-04-2005	AUCUN	