



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2009/01/20
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2009/09/11
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2010/07/21
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2009/000054
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2009/109710
(30) Priorité/Priority: 2008/01/23 (FR08/00343)

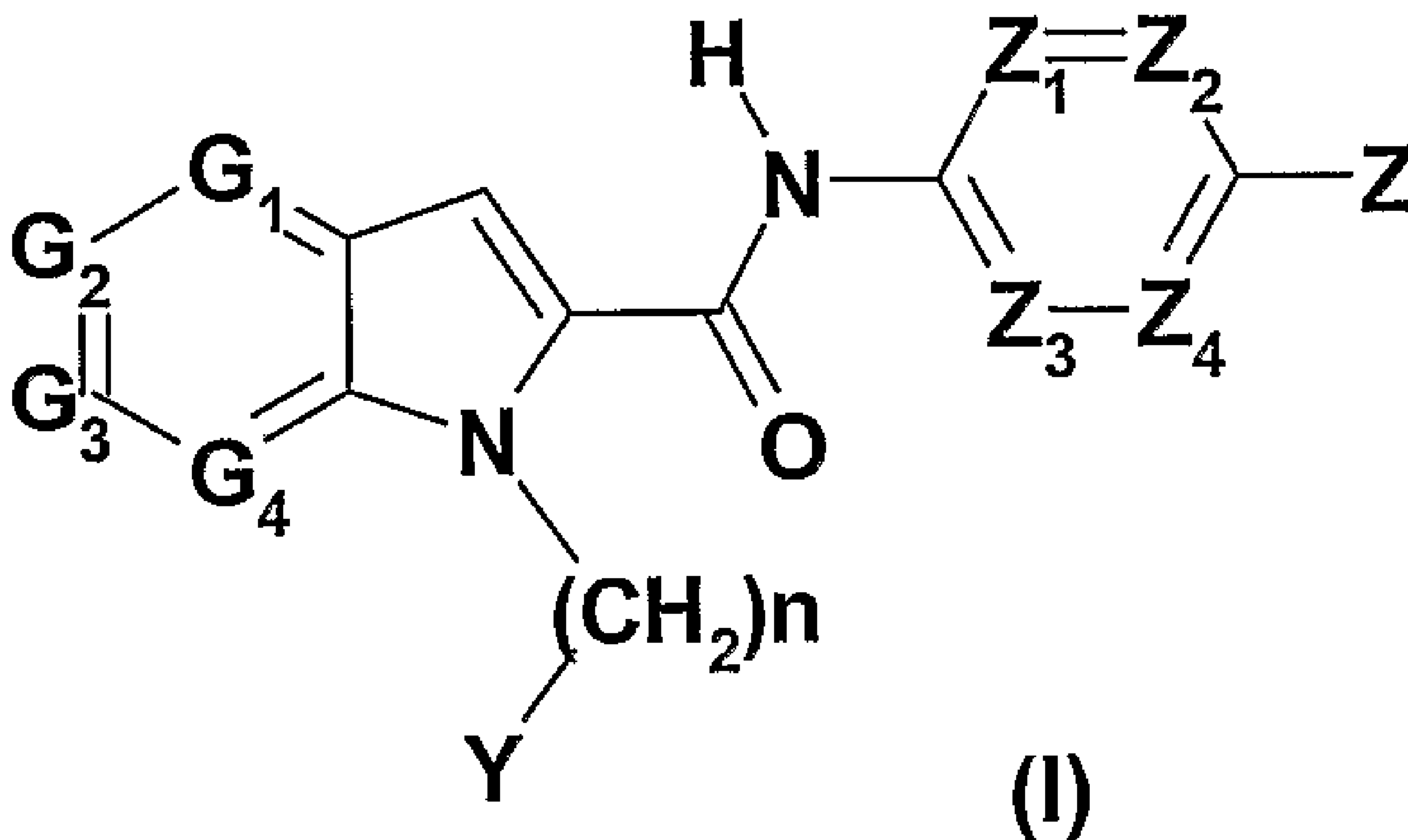
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 401/12* (2006.01),
A61K 31/4439 (2006.01), *A61K 31/695* (2006.01),
A61P 13/00 (2006.01), *A61P 15/00* (2006.01),
A61P 25/00 (2006.01), *A61P 3/00* (2006.01),
C07D 401/14 (2006.01), *C07F 7/08* (2006.01),
C07F 7/10 (2006.01), *C07F 7/12* (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-AVENTIS, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
DUBOIS, LAURENT, FR;
EVANNO, YANNICK, FR;
MALANDA, ANDRE, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES D'INDOLE 2-CARBOXAMIDES ET D'AZAINDOLE 2-CARBOXAMIDES SUBSTITUES PAR UN GROUPE SILANYLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
(54) Title: DERIVATIVES OF INDOLE 2-CARBOXAMIDES AND AZAINDOLE 2-CARBOXAMIDES SUBSTITUTED BY A SILANYLE GROUP, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-X ou un atome d'azote, l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 et au maximum l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-S1(X_1)(X_2)(X_3)$, n est égal à 0, 1, 2 ou 3, Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C(R_6)$, l'un au moins

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

correspondant à un atome d'azote et l'un au moins correspondant à un groupe C(R₆), Z représente soit une aminé cyclique, soit une aminé acyclique, 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

(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
11 septembre 2009 (11.09.2009)(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/109710 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01) **A61P 13/00** (2006.01)
C07F 7/12 (2006.01) **A61P 15/00** (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/000054

(22) Date de dépôt international :

20 janvier 2009 (20.01.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

08/00343 23 janvier 2008 (23.01.2008) FR

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

(72) Inventeurs; et

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

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

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

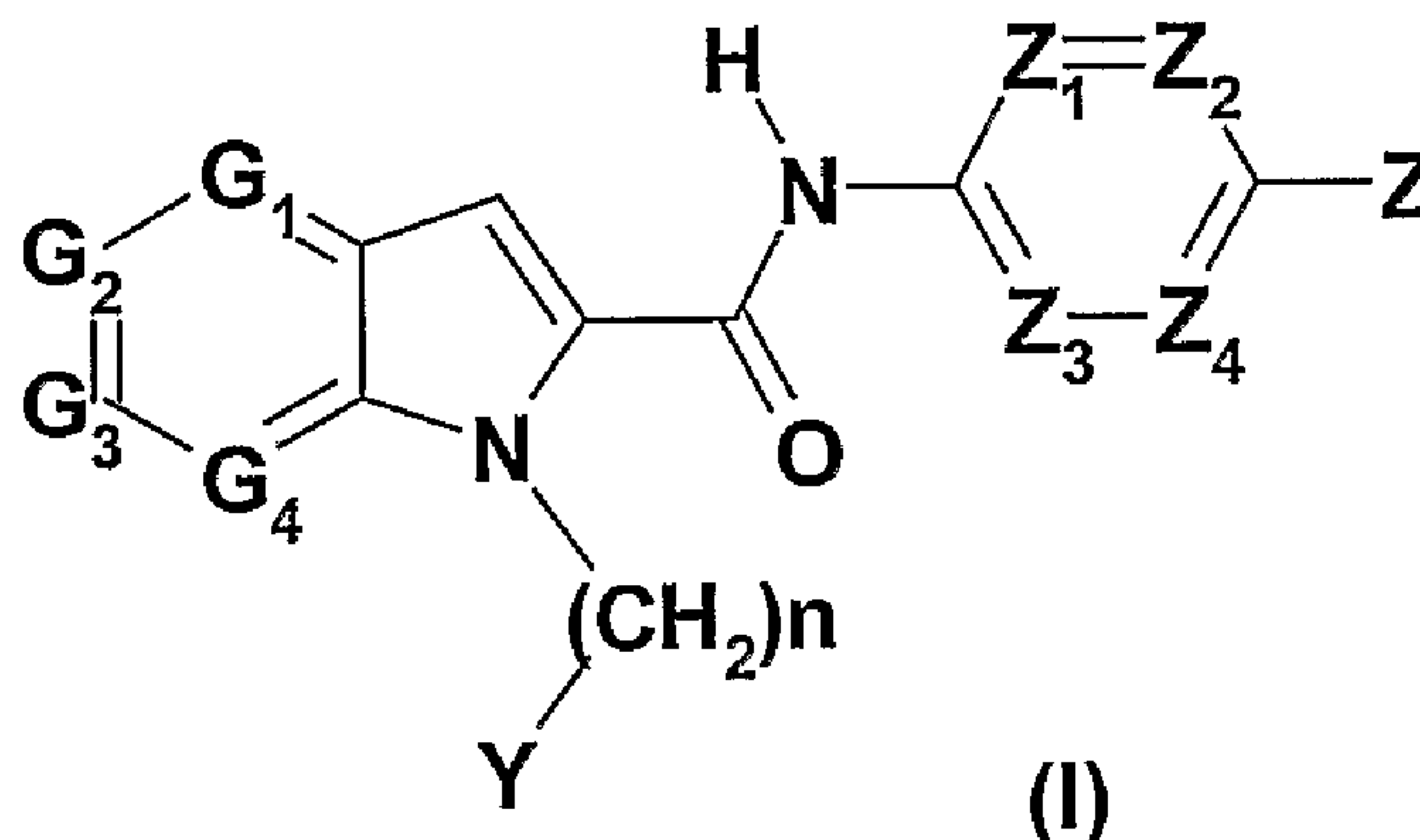
(81) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre
 de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
 AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
 CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
 EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
 HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,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

(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre
 de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
 GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
 ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
 TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title** : DERIVATIVES OF INDOLE 2-CARBOXAMIDES AND AZAINDOLE 2-CARBOXAMIDES SUBSTITUTED BY A SILANYLE GROUP, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) **Titre** : DERIVES D'INDOLE 2-CARBOXAMIDES ET D'AZAINDOLE 2-CARBOXAMIDES SUBSTITUES PAR UN GROUPE SILANYLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) **Abstract** : The invention relates to compounds of the general formula (I) in which: G₁, G₂, G₃ et G₄ are independent from one another, a C-X group or a nitrogen atom; one of G₁, G₂, G₃ and G₄ and at most one of G₁, G₂, G₃ and G₄ is a C-X group In which X is a -Si(X₁)(X₂)(X₃) group; n is 0, 1, 2 or 3; Y is an optionally substituted aryl or heteroaryl; Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ are independent from one another, a nitrogen atom or a C(R₆) group, at least one being a nitrogen atom and at least one being a C(R₆) group; Z is cyclic amino or acyclic amino; said compounds can be in the state of a base or an addition salt to an acid, as well as in the hydrate or solvate state. The invention also relates to a method for preparing the same and to the therapeutic use thereof.

(57) **Abrégé** :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/109710 A1

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, — avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), revendications, sera republiée si des modifications sont
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, reçues (règle 48.2.h))
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

L'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle G₁, G₂, G₃ et G₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-X ou un atome d'azote; l'un des G₁, G₂, G₃ et G₄ et au maximum l'un des G₁, G₂, G₃ et G₄ représente un groupe C-X où X est un groupe -Si(X₁)(X₂)(X₃); n est égal à 0, 1, 2 ou 3; Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué; Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un au moins correspondant à un atome d'azote et l'un au moins correspondant à un groupe C(R₆); Z représente soit une aminé cyclique, soit une aminé acyclique; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

DERIVES D'INDOLE 2-CARBOXAMIDES ET D'AZAINDOLE 2-CARBOXAMIDES SUBSTITUES PAR UN GROUPE SILANYLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

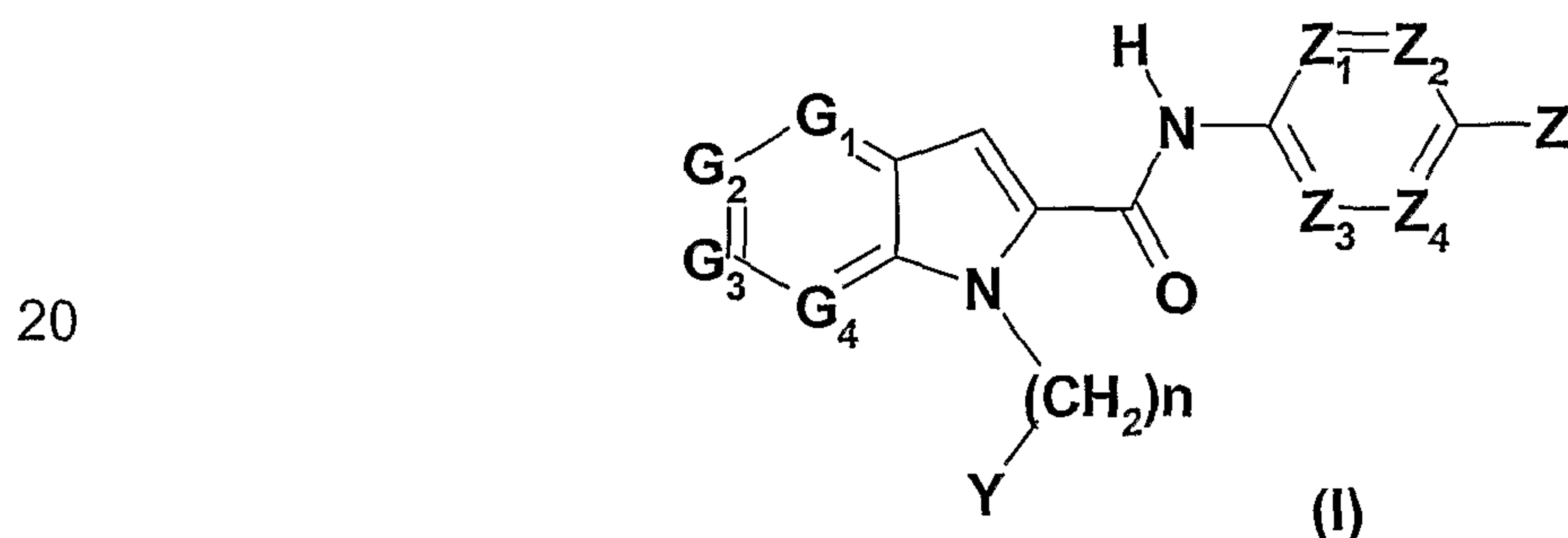
L'invention a pour objet des composés dérivés d'indole 2-carboxamides et d'azaindole 2-carboxamides substitués par un groupe silanyle, qui présentent une activité antagoniste ou agoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

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

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

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

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



dans laquelle

25 G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-X ou un atome d'azote ;

X est choisi parmi un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, cyano, C₁-C₆-thioalkyle, NR₁R₂, aryl-C₁-C₆-alkylène-O, aryle, hétéroaryle ou -Si(X₁)(X₂)(X₃) ;
 30 les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O- étant éventuellement substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxyle ou NR₄R₅ ; l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
 35 substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 et au maximum l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe -Si(X_1)(X_2)(X_3) ;

X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkyle, hydroxyle, aryle ou hétéroaryle ;

5 les groupes aryle ou hétéroaryle de X_1 , X_2 , X_3 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

10 les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkyle de X_1 , X_2 , X_3 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un groupe hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, aryl-O-, NR₁R₂, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

15 X_1 et X_2 pouvant également former ensemble avec l'atome de silicium qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons contenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi O, S et N ;

20 n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

Y représente un aryle ou un hétéroaryle ; l'aryle ou l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, cyano, C₁-C₆-thioalkyle, thiol, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, C(O)NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, SF₅, nitro, OCONR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃CONR₁R₂, NR₁R₂, NR₃SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aryl-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; l'aryle et l'aryl-C₁-C₆-alkylène étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

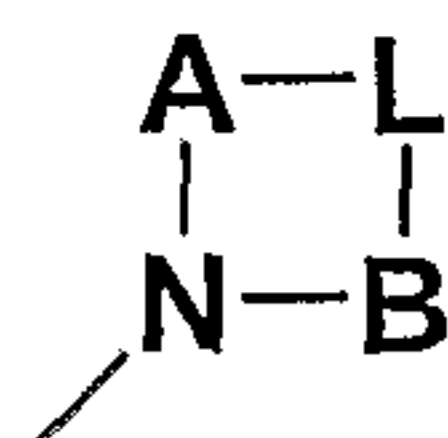
35 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un au moins correspondant à un atome d'azote et l'un au moins correspondant à un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote ou un des atomes d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R₇

lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ;

Z représente

5

soit une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



10

dans laquelle

A représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₈ ;

B représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₉ ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₀ ou R₁₁ ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

20

soit une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de formule NRaRb dans laquelle Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ;

25

Rc représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, cyano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂, NR₃SO₂NR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

30

35

R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène, aryl- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, nitro ou cyano ; ou R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène, aryl- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;

15 R_3 et R_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre,
un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle-
 C_1 - C_6 -alkylène, aryl- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un
groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène,
20 C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;
ou R_3 et R_4 forment ensemble un groupe (C_2-C_5) alkylène ;
ou R_1 et R_3 forment ensemble un groupe (C_2-C_5) alkylène ;

25 R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
ou R₃ et R₅ forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle,

C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

5 R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, 10 C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₈, R₉ et R₁₀ sont définis tels que :

deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

15 R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₈ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₉ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

20 R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, hydroxyle, C₁-C₆-alkyl-CO-, COOR₅, C(O)NR₁R₂, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, 25 C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₁₂ représente un atome de fluor, un groupe C₁-C₆-alkyle éventuellement substitué par un groupe R₁₃ ; C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle,

30 C₁-C₆-cycloalk-1,1-diyle, C₃-C₇-hétérocycloalk-1,1-diyle éventuellement substitué sur un atome d'azote par un groupe R₁₁ ; C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, CO₂H, C(O)O-C₁-C₆-alkyle, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ; l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R_{13} représente un groupe C_1 - C_6 -alcoyle, C_3 - C_7 -cycloalcoyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène-O-, $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , hydroxyle.

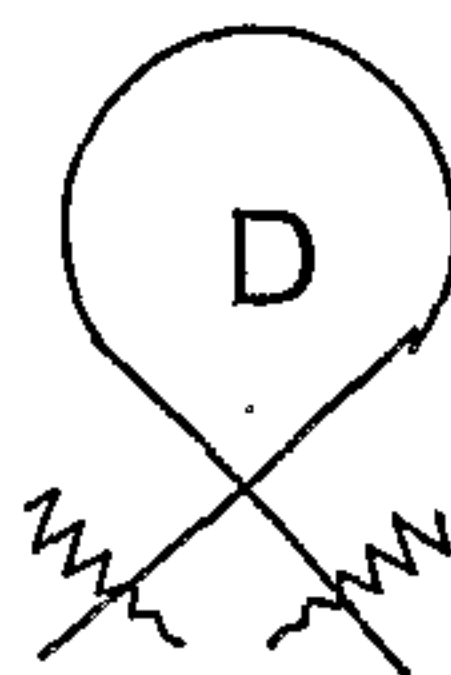
- 5 Dans les composés de formule générale (I), le ou les atomes d'azote peuvent être sous forme oxydée (N-oxyde).

A titre d'exemples non limitatifs d'amines Z substituées ou non substituées, on peut citer la méthylamine, l'éthylamine, la 2-méthoxyéthylamine, la 2-hydroxyéthylamine, la
 10 cyclopropylamine, l'hydroxylamine, la 2-(*N,N*-diméthylamino)éthylamine, la diméthylamine, l'isopropylamine, la *N*-éthyl-méthylamine, la 2,5-diméthylpyrrolidine, la 3-hydroxypyrrolidine, la 3-éthoxypyrrolidine, la 3,3-difluoropyrrolidine, la 3,3-difluoroazétidine, la 3-hydroxyazétidine, la proline, l'aziridine, l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, l'azépine, la morpholine, la thiomorpholine, la pipérazine,
 15 l'homopipérazine, les azabicyclo[3.1.0]hexanes, les azabicyclo[3.2.0]heptanes, les azabicyclo[3.3.0]octanes, les octahydrofuropyrroles, les octahydropyrrolopyrroles, l'octahydroindole, l'octahydroisoindole, les octahydropyrrolopyridines, la décahydroquinoléine, la décahydroisoquinoléine, les décahydronaphthyridines, l'octahydropyridopyrazine, les azabicyclo[3.1.1]heptanes, les
 20 diazabicyclo[2.2.1]heptanes, les azabicyclo[3.2.1]octanes, les diazabicyclo[3.2.1]octanes, les azabicyclo[3.3.1]nonanes.

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 7, une chaîne carbonée pouvant
 25 avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_1 - C_3 une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- un alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, etc ;
- 30 - un alkylène : un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, par exemple un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- un cycloalkyle : un groupe carboné cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les
 35 groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un hétérocycloalkyle : un groupe cyclique de 3 à 7 chaînons contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N ;

- un cycloalk-1,1-diyle ou un hétérocycloalk-1,1-diyle : un groupe du type



où D est un groupe cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

- un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un alcoyle : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un cycloalcoyle : un radical -O-cycloalkyle où le groupe cycloalkyle est tel que précédemment défini ;
- un fluoroalcoyle : un groupe alcoyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un thioalkyle : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 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 mono-, bi- ou tricyclique aromatique de 5 à 14 chaînons contenant de 1 à 8 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.
A titre d'exemples d'hétéroaryle monocyclique, on peut citer les groupes imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, furanyle, thiophényle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, triazinyle ;
à titre d'exemples d'hétéroaryle bicyclique, on peut citer les groupes indolyle, isoindolyle, benzofuranyle, benzothiophényle, benzoxazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzofuranyle, isobenzothiazolyle, pyrrolo[2,3-c]pyridinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-c]pyridinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, cinnolinyle, quinazolinyle ou quinoxalinyle ;
à titre d'exemples d'hétéroaryle tricyclique, on peut citer les groupes pyrido[1,2-a]benzimidazolyle, thiazolo[1,2-a]benzimidazolyle, imidazo[1,2-a]benzimidazolyle, pyrimido[1,2-a]benzimidazolyle ou pyrazino[1,2-a]benzimidazolyle ;
- un silanyle : un groupe -Si(X₁)(X₂)(X₃) où X₁, X₂ et X₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- « oxo » signifie « =O » ;

- « thio » signifie « =S ».

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

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

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, 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 solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

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

l'un de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-\text{Si}(X_1)(X_2)(X_3)$; les autres de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent un groupe CH ; X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle ou aryle.

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

l'un de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-\text{Si}(X_1)(X_2)(X_3)$; les autres de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent un groupe CH ; X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe méthyle, éthyle, isopropyle, ter-butyle, cyclohexyle ou phényle.

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

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

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

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

Y représente un phényle ou un pyridinyle ; le phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome de fluor ou un groupe CF₃.

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

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe C(R₆) ; R₆ représente un atome d'hydrogène.

15

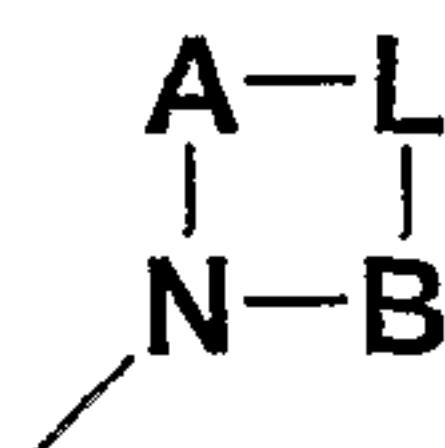
Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un septième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels

Z₄ représente un atome d'azote et Z₁, Z₂, Z₃ représentent un groupe CH.

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

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

25



dans laquelle

A représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₈ ;

- 30 B représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₉ ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₀ ou R₁₁ ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

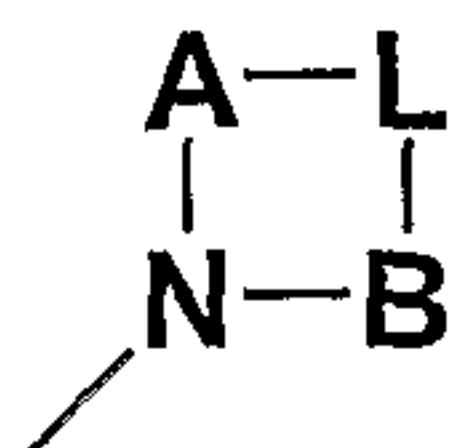
35

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ étant tels que définis dans la formule générale (I).

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

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

5



dans laquelle

A représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;

10

B représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₁ ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

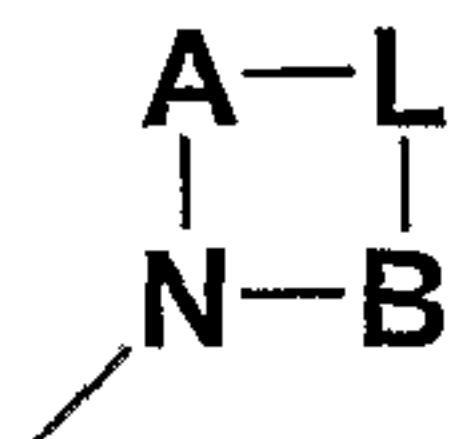
15

R₁₁ et R₁₂ étant tels que définis dans la formule générale (I).

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

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

20



dans laquelle

25

A représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;

B représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;

L représente une liaison ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

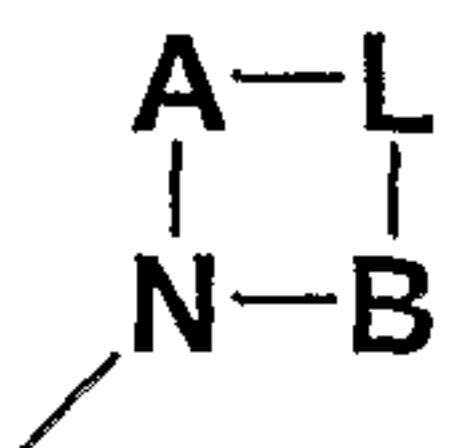
30

R₁₂ étant tel que défini dans la formule générale (I).

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

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

35



dans laquelle

A représente un groupe C₁-C₃-alkylène ;

5 B représente un groupe C₁-C₃-alkylène ;

L représente une liaison ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₁₂ représente un groupe hydroxyle.

10

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

Z représente un groupe azétidinyle ou pyrrolidinyle ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

15

R₁₂ représente un groupe hydroxyle.

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

20

Z représente une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de formule NRaRb dans laquelle Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle.

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

25

Z représente une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de formule NRaRb dans laquelle Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

30

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quinzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels les définitions de G₁, G₂, G₃ et G₄, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z données ci-dessus sont combinées.

35

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

l'un de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-\text{Si}(X_1)(X_2)(X_3)$;
les autres de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent un groupe CH ;

X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyle}$,
 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cycloalkyle}$ ou aryle ;

5 n est égal à 1 ;

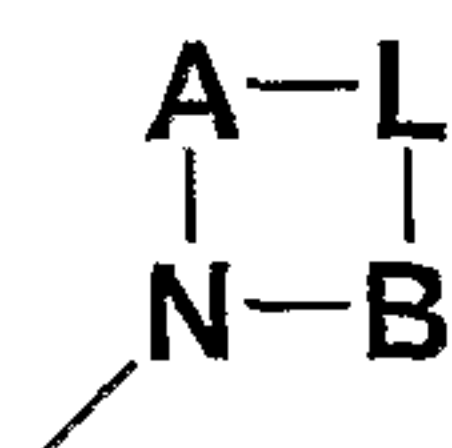
Y représente un aryle ou un hétéroaryle ; l'aryle ou l'hétéroaryle étant éventuellement
substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-fluoroalkyle}$;

10 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un
groupe $\text{C}(\text{R}_6)$, l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un
groupe $\text{C}(\text{R}_6)$; R_6 représente un atome d'hydrogène ;

Z représente

soit une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

15



dans laquelle

A représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkylène}$;

20 B représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkylène}$;

L représente une liaison ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou
plusieurs groupes R_{12} identiques ou différents l'un de l'autre ;

R_{12} représente un groupe hydroxyle ;

25 soit une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de formule NRaRb dans laquelle
Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
groupe $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyle}$.

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

1. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-
indole-2-carboxamide

2. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-
35 fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

3. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-
indole-2-carboxamide

4. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
5. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 6. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
7. *N*-[6-(Diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
8. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(éthyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 10 9. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
10. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 11. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
12. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(diphényl)méthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
13. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 14. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
15. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 16. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
17. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
18. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-tert-butyl(diméthyl)silyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 30 19. *N*-[6-(Pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
20. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-phényldiméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

21. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(isopropyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

22. *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(méthyl)diéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5

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

G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-X ;

X est choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupe -Si(X_1)(X_2)(X_3) ;

10 l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 et au maximum l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe -Si(X_1)(X_2)(X_3) ;

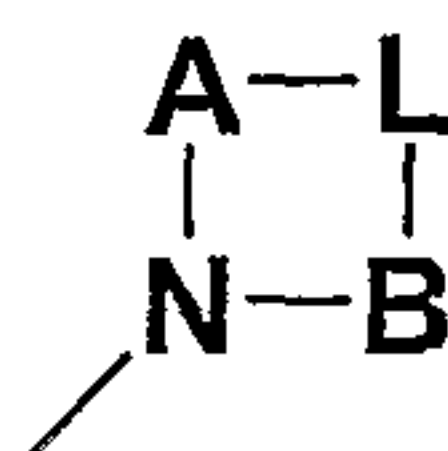
X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1 - C_6 -alkyle.

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

20 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-neuvième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R_6), l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe C(R_6) ; où R_6 représente un atome d'hydrogène.

25 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingtième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

30



dans laquelle

A représente un groupe C_1 - C_7 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_8 ;

35 B représente un groupe C_1 - C_7 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_9 ;

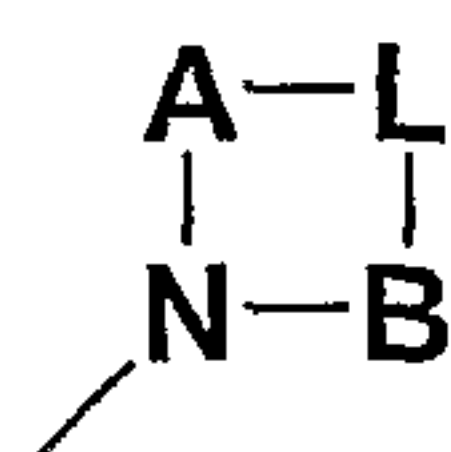
L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R_{10} ou R_{11} ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_{12} identiques ou différents l'un de l'autre.

5

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

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

10



cette amine cyclique étant un groupe azétidinyle ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un groupe R_{12} ; R_{12} représente un groupe hydroxyle.

15

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

G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-X ;

20

X est choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{Si}(\text{X}_1)(\text{X}_2)(\text{X}_3)$;

l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 et au maximum l'un des G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-\text{Si}(\text{X}_1)(\text{X}_2)(\text{X}_3)$;

X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ;

n est égal à 1 ;

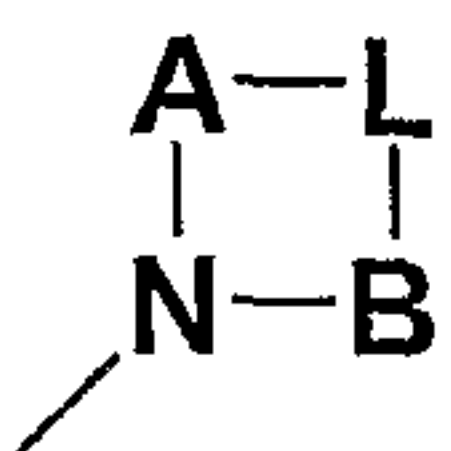
25

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

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $\text{C}(\text{R}_6)$, l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe $\text{C}(\text{R}_6)$; où R_6 représente un atome d'hydrogène ;

30

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



35

cette amine cyclique étant un groupe azétidinyle ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un groupe R_{12} ; où R_{12} représente un groupe hydroxyle.

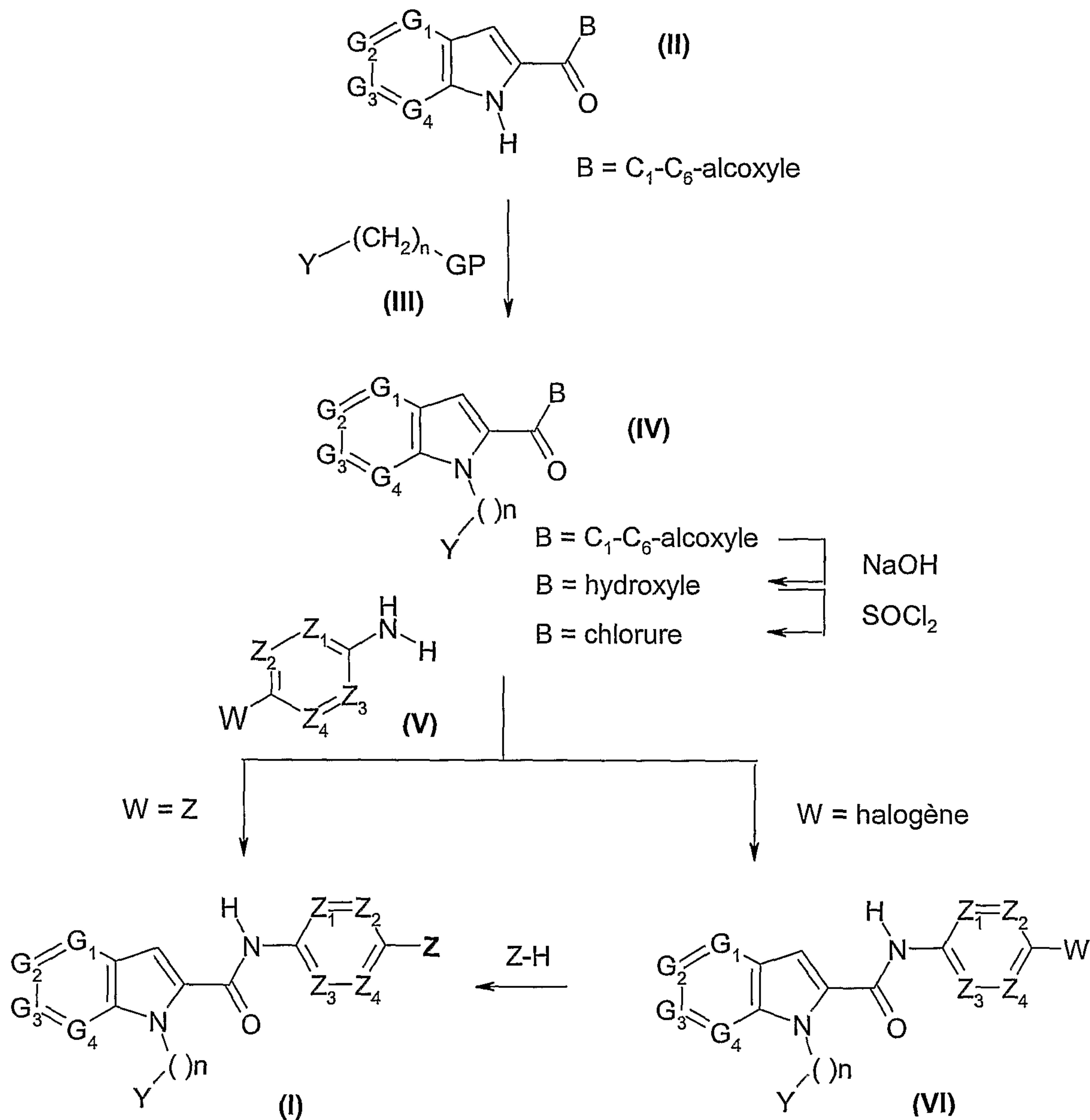
Dans ce qui suit, on entend par groupe partant, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxyle activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

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

Selon le schéma 1, les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle G_1 , G_2 , G_3 et G_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et B représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxyle, avec un composé de formule générale (III), dans laquelle Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) et GP représente un groupe partant ou GP représente un groupe hydroxyle.

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

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

Schéma 1

5

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

10

Lorsque le composé de formule générale (III) est défini tel que n est égal à 0 et GP représente un groupe partant tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode, la

réaction de formation des composés de formule générale (IV) peut être réalisée par application et adaptation des méthodes décrites par S. L. Buchwald et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7727 et **2002**, 124, 11684), de préférence sous atmosphère inerte en milieu basique, par exemple en présence de triphosphate de potassium, en présence d'un sel de cuivre tel que l'iodure de cuivre, éventuellement en présence d'un additif tel que la *N,N'*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine, le tout dans un solvant organique tel que le toluène.

Le composé de formule générale (IV), pour lequel B représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxyle, peut être transformé en composé de formule générale (IV), où B représente un groupe hydroxyle, par l'action d'une base telle que la soude ou la potasse en solution dans un solvant tel que l'éthanol. Le composé de formule générale (IV), où B représente un groupe hydroxyle peut, par la suite, être transformé en composé de formule générale (IV), où B représente un atome de chlore, par l'action d'un agent chlorant tel que le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le dichlorométhane.

Le composé de formule générale (VI) peut ensuite être obtenu, par exemple, par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un atome de chlore, tel qu'obtenu ci-dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et W correspond à un halogène tel qu'un atome de chlore, dans un solvant tel que le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne.

Le composé de formule générale (VI) peut également être obtenu par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un groupe hydroxyle, tel qu'obtenu ci-dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et W correspond à un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore, en présence d'un agent de couplage tel que le cyanophosphonate de diéthyle ou le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide, éventuellement en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

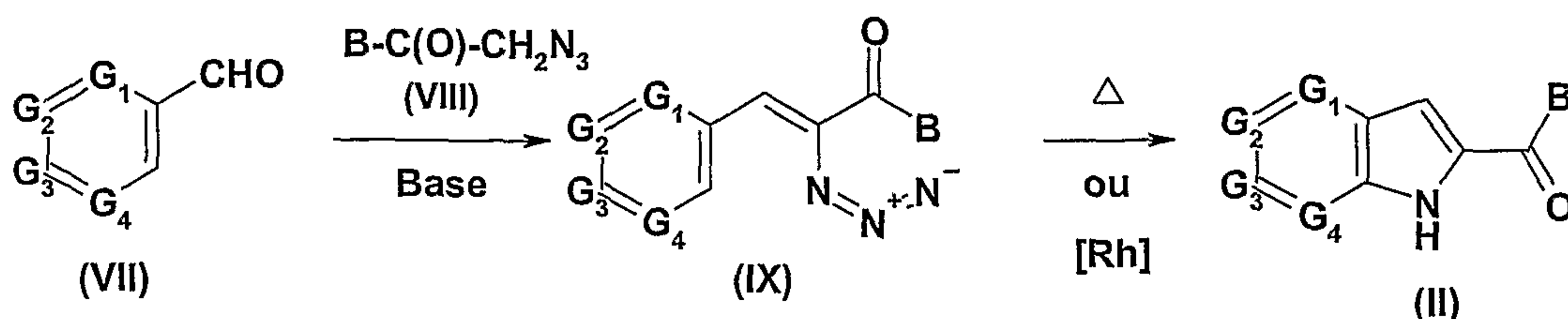
Le composé de formule générale (I) peut être obtenu, par exemple, par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un atome de chlore, tel qu'obtenu ci-dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle $W = Z$ et Z , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I), dans un solvant tel que le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne.

Le composé de formule générale (I) peut également être obtenu par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un groupe hydroxyle, tel qu'obtenu ci-dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle $W = Z$ et Z, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I), en présence d'un agent de couplage tel que le diéthylcyanophosphonate ou le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide, et éventuellement en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Le composé de formule générale (I) peut également être obtenu par réaction d'un composé de formule générale (VI) en présence d'une amine de formule $Z-H$, dans laquelle Z est tel que défini dans la formule générale (I), sans solvant ou dans un solvant tel que la *N*-méthylpyrrolidone, ou bien par application et adaptation des méthodes décrites par S. L. Buchwald et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7727 et **2002**, 124, 11684), de préférence sous atmosphère inerte en milieu basique, par exemple en présence de triphosphate de potassium, en présence d'un sel de cuivre tel que l'iodure de cuivre, éventuellement en présence d'un additif tel que la *N,N'*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine, le tout dans un solvant organique tel que le toluène, ou bien par application et adaptation des méthodes décrites par Hartwig et al. (*Angewandte Chemie*, **2005**, 44, 1371-1375), par exemple en présence d'une base et de quantités catalytiques d'un catalyseur à base de palladium, tel que le palladium diacétate, et d'une phosphine.

Les composés de formule générale (II) du schéma 1, dans laquelle G_1, G_2, G_3 et G_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et B représente un groupe C_1-C_6 -alcoyle, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, peuvent être obtenus, par exemple, selon la méthode illustrée dans le schéma 2.

Schéma 2



Les composés de formule générale (II) sont préparés à partir d'aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques substitués par un groupe silanyle de formule générale (VII) dans laquelle G_1 , G_2 , G_3 et G_4 sont tels que définis dans la formule générale (I), par réaction avec un azidoacétate d'alkyle de formule générale (VIII) dans laquelle B représente un

5 groupe C_1 - C_6 -alcoyle, tel que l'azidoacétate d'éthyle par exemple, en présence d'une base telle que l'éthoxide de sodium, dans un solvant comme l'éthanol ou le méthanol, pour conduire aux azido-2-cinnamates d'alkyles de formule générale (IX). Ces derniers sont ensuite transformés en ester indoliques ou azaindoliques au reflux d'un solvant, par exemple dans le xylène ou le toluène, par adaptation de protocoles décrits dans la

10 littérature (Hemetsberger et al *Monatsh. Chem.*, **1969**, 100, 1599 et **1970**, 101, 161 ; P. Roy et al *Synthesis.*, **2005**, 16, 2751-2757 ; R. Guillard et al *J. Heterocyclic. Chem.*, **1981**, 18, 1365-1377 ; W.Rees et al *J. Chem. Soc, perkin trans 1* **1984**, 2189-2196 ; P. Molina et al *J. org. Chem.*, **2003**, 68(2), 489-499; C. Moody et al *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2189-2196 ; J. Sawyer et al *J. Med. Chem* , **2005**, 48, 893-896 ; D.

15 Tanner *Synlett* **2006**, 18, 3140-3144).

Alternativement, selon le schéma 2 la formation des composés de formule générale (II) peut être obtenue par décomposition de l'azido-2-cinnamate d'alkyle de formule générale (IX), en présence d'un complexe dimère de rhodium, dans un solvant tel que

20 le toluène à une température comprise entre 25°C et 60°C, selon une adaptation de protocoles décrits dans la littérature (Tom G. Drivers et al *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7500-7501 ; J. Sawyer et al *J. Med. Chem* , **2005**, 48, 893-896).

Le groupe silanyle des composés de formule générale (II) peut également être introduit

25 par réaction de l'ester indolique ou azaindolique correspondant substitué par un halogène, tel qu'un brome ou un iode, dans la position où le groupe silanyle doit être introduit, en présence d'un disilane, tel que l'hexaméthyldisilane, d'une quantité catalytique d'un complexe métallique, de préférence un complexe de palladium comme par exemple le tetrakis(triphénylphosphine)palladium, et d'une base, dans un solvant,

30 tel que le toluène, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Le groupe silanyle des composés de formule générale (II) peut également être introduit par réaction de l'ester indolique ou azaindolique correspondant substitué par un

35 halogène, tel qu'un iode, dans la position où le groupe silanyle doit être introduit, en

présence d'un silane, tel que le triéthylsilane, d'une quantité catalytique d'un complexe métallique, de préférence un complexe de palladium comme par exemple le bis(tri-tert butylphosphine)palladium, et d'une base comme le triphosphate de potassium, dans un solvant, tel que le N-méthyl-2-pyrrolidinone à une température proche de 20°C
5 (adaptation des protocoles décrits dans la littérature : Yoshinori Yamanoi et al *J. org. Chem.*, **2005**, 70 (23), 9607-9609 et références cités).

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

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

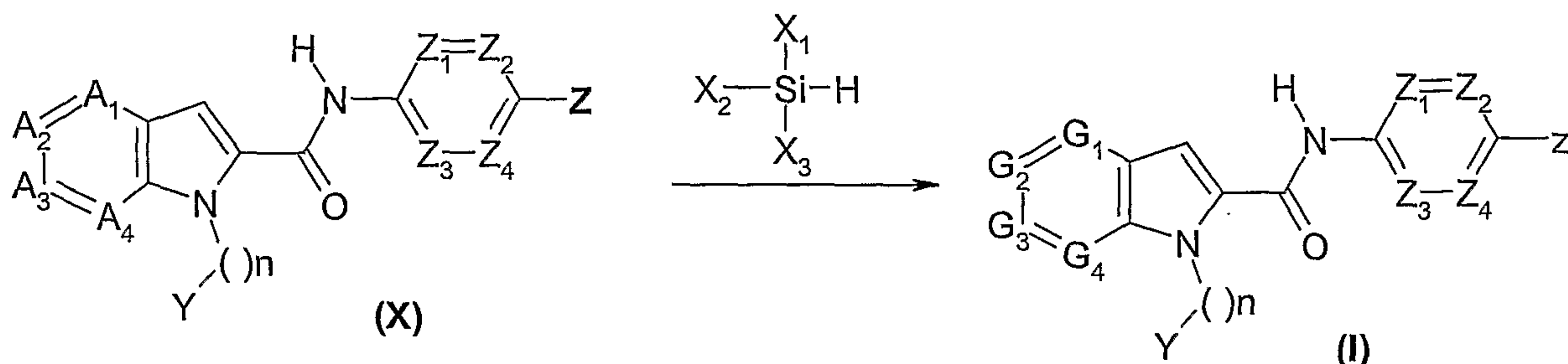
- par exemple par réaction avec un disilane tel que l'hexaméthylidisilane, en présence
25 d'une base forte, comme par exemple le méthoxide de potassium ou de sodium, dans un solvant polaire comme par exemple l'hexaméthylphosphoric triamide (HMPT), à une température proche de 20°C (adaptation des protocoles décrits dans la littérature : A.I Meyers et al *J. org. Chem.*, **1977**, 42 (15), 2654-2655 ; K. Ishimaru et al *Heterocycles*, **2001**, 55 (8), 1591-1597).

30 - par exemple par réaction avec un silane tel que le triéthylsilane, en présence d'une quantité catalytique d'un complexe métallique, de préférence un complexe de palladium, comme par exemple le bis(tri-tert butylphosphine)palladium, et d'une base comme le triphosphate de potassium, dans un solvant, tel que le N-méthyl-2-pyrrolidinone à une température proche de 20°C (adaptation des protocoles décrits

dans la littérature : Yoshinori Yamanoi et al *J. org. Chem.*, **2005**, 70 (23), 9607-9609 et références cités).

Les aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques substitués par un groupe silanyle de
5 formule générale (VII) selon le schéma 2 quand ils ne sont pas disponibles dans le
commerce, peuvent également être obtenus à partir des aromatiques ou
hétéroaromatiques dihalogénés correspondants, tel qu'un dérivé dibromé, dans la
position où le groupe silanyle doit être introduit, par échange avec un
organométallique, comme par exemple le n-butyllithium. Les aromatiques ou
10 hétéroaromatiques métalliques ainsi formés peuvent ensuite réagir avec des
organohalogénosilanes ou être transformés en dérivés formylés par adaptation des
méthodes décrits dans la littérature. La réaction est menée de préférence à des
températures basses comprises entre - 110°C et la température ambiante, dans un
solvant comme l'éther ou le THF (adaptation des protocoles décrits dans la littérature :
15 Bao-Hui Ye et al *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 3593-3601 ; P. Pierrat et al *Synlett* **2004**, 13,
2319-2322 ; K.T.Warner et al *Heterocycles* **2002**, 58, 383 ; D. Deffieux et al *J.*
organométal. Chem., **1994**, 13 (6), 2415-2422 ; WO2005080328 ; S.G.Davies et al *J.*
Chem. Soc, perkin trans 1 **1991**, 501 ; G. Queguiner et al *J. Org. Chem.* , **1981**, 46,
4494-4497 ; G. Breton et al. *Tetrahedron* **2000**, 56 (10), 1349-1360 ; S. De Montis et al.
20 *Tetrahedron* **2004**, 60 (17), 3915-3920 ; L. Buchwald et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**,
120, 4960-4976).

Selon le schéma 3, le groupe silanyle de G₁, G₂, G₃ ou G₄ des composés de formule
générale (I) peut également être introduit en partant des composés de formule
25 générale (X), dans laquelle A₁, A₂, A₃ et A₄ représentent, indépendamment l'un de
l'autre, un groupe C-X ou un atome d'azote ; X étant tel que défini dans la formule
générale (I) ; l'un des A₁, A₂, A₃, A₄ et au maximum l'un des A₁, A₂, A₃, A₄ représente
un groupe C-q où q est un atome d'halogène, tel qu'un iode ou un brome, dans la
position où le groupe silanyle doit être introduit. Par exemple, la réaction peut être
30 réalisée en présence d'un silane, tel que le triéthylsilane, d'une quantité catalytique
d'un complexe métallique, de préférence un complexe de palladium comme par
exemple le bis(tri-tert butylphosphine)palladium, et d'une base comme le triphosphate
de potassium, de préférence sous atmosphère inerte, dans un solvant, tel que le N-
méthyl-2-pyrrolidinone à une température proche de 20°C ou bien par application et
35 adaptation des méthodes décrites par Yoshinori Yamanoi et al. *J. org. Chem.*, **2005**, 70
(23), 9607-9609 et références cités.

Schéma 3

5

Les composés de formule générale (X) tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus par exemple par analogie à la préparation des composés de formule générale (I) précédemment décrites ou par adaptation des protocoles décrits dans la littérature (WO2007010138) et connus de l'homme de l'art.

10

Les composés de formule générale (I) dans lesquelles Z représente une amine acyclique NRaRb correspondant à un groupe NH₂ peuvent être obtenus, selon des conditions connues de l'homme de l'art et décrites dans la littérature (Greene, Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience) à partir de précurseurs de formule générale (I) où NRaRb = NH-GP, GP correspondant à un groupe protecteur tel qu'un groupe acétyle ou tertbutoxycarbonyle.

15

Les composés de formule générale (I) comportant un groupe CO₂H peuvent être obtenus, selon des conditions connues de l'homme de l'art et décrites dans la littérature (Greene, Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience) à partir de précurseurs de formule générale (I) comportant un groupe CO₂GP, GP correspondant à un groupe protecteur d'acide carboxylique tel qu'un groupe méthyle ou tertbutyle.

20

Les composés de formule générale (I) comportant un groupe CH₂OH peuvent être obtenus, selon des conditions connues de l'homme de l'art à partir de composés de formule générale (I) comportant un groupe CO₂alkyle, par exemple, par réaction en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne.

25

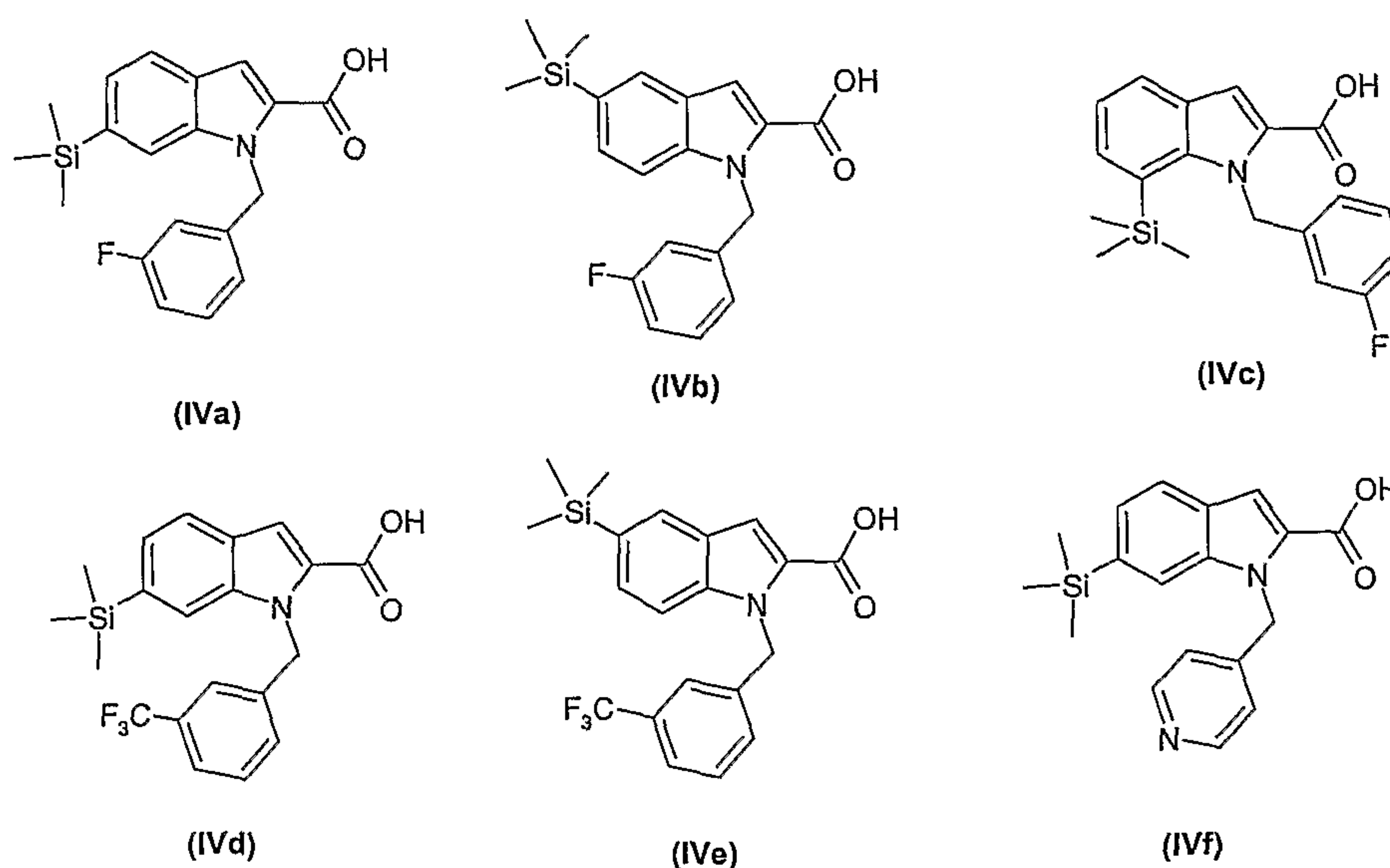
Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce, décrits dans la littérature (Carling R.W. et al *J.Med.Chem.* **2004** (47), 1807 – 1822 ou Russel

30

M.G.N. et al. *J.Med.Chem.* **2005** (48), 1367 – 1383) ou accessibles en utilisant des méthodes connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (V) et les autres réactifs, quand leur mode de
5 préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature (WO2005028452, WO2002048152, WO2006040522, WO2004052869, WO2004062665, WO2005035526, WO2004110986, *Heterocycles* **1977**, 6(12), 1999 - 2004, par exemple).

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de
10 formules générales (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).



Les acides (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf) sont préparés selon les procédés
40 décrits dans les exemples n°1, 3, 5, 10, 13, 15.

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

Exemple 1 (Composé N°1)

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5

1.1. 2-Azido-3-(4-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle

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

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

1.2 6-Triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

25 A une solution de 1,0 g (3,14 mmoles) de 2-azido-3-(4-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle obtenu à l'étape 1.1, dans 20 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajouté 0,17 g (0,16 mmole) du complexe dimère d'heptafluorobutyrate de dirhodium. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 12 h à 70°C. Après retour à température ambiante, on filtre le mélange réactionnel sur gel de silice en éluant avec
30 de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane. On isole 0,61 g du produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

PF = 127-129°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 11,7 (s, 1H) ; 7,41 (dd, 1H) ; 7,39 (d, 1H) ; 6,97 (dd, 1H) ; 6,88 (d, 1H) ; 4,1 (q, 2H) ; 1,1 (t, 3H) ; 0,0 (s, 9H).

1.3. 6-Triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

5 A une suspension de 0,15 g (3,79 mmole) d'hydruure de sodium (60%) dans 5 mL de DMF sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, goutte à goutte à température ambiante, une solution de 0,9 g (3,44 mmoles) de 6-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle obtenu selon le protocole décrit à l'étape 1.2 dans 5 mL de DMF sec. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant
10 pendant 2 heures. On ajoute ensuite, goutte à goutte, à température ambiante, 0,82 g (4,13 mmoles) de bromure de 3-fluorobenzyle. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 20 h à température ambiante puis dilué avec 100 mL d'un mélange d'eau et d'éther (1/1). On décante et on extrait la phase aqueuse avec 30 mL d'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois à l'eau, séchées sur du sulfate
15 de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole 0,89 g du produit attendu.

PF = 87-88°C

20 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 7,65 (m, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,32-7,1 (m, 3H) ; 6,9-6,6 (m, 3H) ; 5,80 (s, 2H) ; 4,25 (q, 2H) ; 1,3 (t, 3H) ; 0,2 (s, 9H).

1.4 Acide 6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique
(Composé N° IV a)

25 Une solution de 0,85 g (2,30 mmoles) de 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.3, dans 15 mL d'éthanol et 5 mL de soude 1N, est agitée quatre heures à reflux. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 50 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 1 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,65 g du produit
30 attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

PF = 189-191°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 13,1 (pic élargi, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 0,35 (s, 9H).

1.5 2-(azétidin-1-yl)-5-nitropyridine

On ajoute, goutte à goutte, 4,7 g (80,76 mmoles) d'azétidine sur une suspension agitée à 20°C de 27,9 g (0,201 mole) de carbonate de potassium et de 11 g (67,3 mmoles) de 2-chloro-5-nitropyridine dans 100 mL de diméthylformamide. Le mélange est agité 5 minutes à 20°C puis 6 heures à 70°C. Après ce temps, la suspension est versée sur un mélange de 300 mL d'eau et 300 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée puis extraite avec 200 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées trois fois avec 250 mL d'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 11,7 g du produit attendu sous la forme d'un solide.

PF = 132 – 134 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 8,92 (d, 1H) ; 8,09 (dxd, 1H) ; 6,07 (d, 1H) ; 4,12 (m, 4H) ; 2,46 (quint., 2H).

1.6 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine

Une suspension de 11,5 g (64,18 mmoles) de 2-(azétidin-1-yl)-5-nitropyridine, préparée à l'étape précédente, et de 1 g de Pd/C à 10% dans 400 mL d'éthanol est agitée vigoureusement à 20°C sous 5 atmosphère d'hydrogène durant 4 heures. Après ce temps, le mélange est filtré sur un tampon de célite puis concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 9,3 g du produit attendu qui est utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm) : 7,57 (d, 1H) ; 6,92 (dxd, 1H) ; 6,2 (d, 1H) ; 4,46 (pic élargi, 2H) ; 3,78 (m, 4H) ; 2,25 (quint., 2H).

1.7 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°1)

A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 0,2 g (0,59 mmole) de l'acide 6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé à l'étape 1.4 dans 5 mL de DMF, sont ajoutés, 114 mg (0,59 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*'-éthylcarbodiimide (EDAC) et 81 mg (0,59 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 minutes. On ajoute ensuite au mélange réactionnel, 131 mg (0,88 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé à l'étape 1.6. Après 16 heures d'agitation à 20°C, On verse le mélange réactionnel dans un mélange de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et de 30 mL d'acétate d'éthyle. On

décante et on extrait la phase aqueuse par 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec 30 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est lavé à l'ébullition de l'éther isopropylique, filtré à chaud puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 170 mg du produit attendu.

PF = 208 – 210 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,28 (d, 1H) ; 7,75 (dd, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,0-6,8 (m, 3H) ; 6,3 (d, 1H) ; 5,8 (s, 2H) ; 3,8 (t, 4H) ; 2,2 (m, 2H) ; 0,15 (s, 9H).

Exemple 2 (Composé N°2)

N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

2.1 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-nitropyridine

On chauffe la nuit à 100°C un mélange de 0,311 g (2,84 mmoles) de chlorhydrate de 3-hydroxyazétidine, de 0,3 g (1,89 mmole) de 2-chloro-5-nitropyridine et de 0,41 mL (2,84 mmoles) de triéthylamine dans 10 mL de diméthylformamide. Après ce temps, la suspension est versée sur un mélange de 30 mL d'eau et 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée puis extraite avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées trois fois avec 25 mL d'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,34 g du produit attendu sous la forme d'un solide qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,95 (s, 1H) ; 8,21 (dxd, 1H) ; 6,41 (d, 1H) ; 5,85 (d, 1H) ; 4,62 (m, 1H) ; 4,37 (m, 2H) ; 3,9 (m, 2H).

2.2 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine

Une suspension de 0,34 g (1,74 mmole) de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-nitropyridine, préparée à l'étape précédente, et de 9 mg de Pd/C à 10% dans 10 mL d'éthanol est agitée vigoureusement à 20°C sous 5 atmosphère d'hydrogène durant 4 heures. Après ce temps, le mélange est filtré sur un tampon de célite puis concentré sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en

éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient ainsi 0,1 g du produit attendu qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 7,58 (s, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 6,22 (d, 1H) ; 5,48 (pic élargi, 1H) ; 4,48 (pic élargi, 3H) ; 3,98 (m, 2H) ; 3,49 (m, 2H).

5

2.3 *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°2)

10 A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 0,2 g (0,59 mmole) de l'acide 6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 1.4, dans 5 mL de DMF, sont ajoutés, 114 mg (0,59 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*'-éthylcarbodiimide (EDAC) et 81 mg (0,59 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 minutes. On ajoute ensuite au mélange réactionnel, 145 mg (0,88 mmole) de 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine, préparé à l'étape 2.2.

15 Après 20 heures d'agitation à 20°C, On verse le mélange réactionnel dans un mélange de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et de 30 mL d'acétate d'éthyle. On décante et on extrait la phase aqueuse par 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec 30 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié

20 par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est recristallisé dans l'éther isopropylique. On isole ainsi 175 mg du produit attendu.

PF = 188 – 189 °C

25 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,15 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,3-7,18 (m, 3H) ; 7,0-6,75 (m, 3H) ; 6,3 (d, 1H) ; 5,85 (s, 2H) ; 5,5 (d, 1H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,0 (m, 2H) ; 3,5 (m, 2H) ; 0,15 (s, 9H).

Exemple 3 (Composé N°3)

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5

3.1 1-Bromo-3-triméthylsilylbenzène

A une solution de 10 g (42,39 mmoles) de 1,3-dibromobenzène dans 80 mL d'Et₂O anhydre, refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère d'azote, sont ajoutés goutte à goutte sous agitation, durant 30 min, 26,49 mL (42,39 mmoles) d'une solution de BuLi (1,5M/hexane). Après 30 min d'agitation supplémentaire à -78°C, 5,96 mL (46,63 mmoles) de TMSCl sont introduits goutte à goutte dans le mélange réactionnel. L'agitation est maintenue à cette température pendant 90 min et le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par ajout de 15 mL d'eau. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 25 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'heptane, pour isoler 9,3 g du 1-bromo-3-triméthylsilylbenzène attendu, sous la forme d'une huile incolore.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,75 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 0,2 (s, 9H).

20

3.2 3-Triméthylsilylbenzaldehyde

A une solution de 5 g (21,89 mmoles) du 1-bromo-3-triméthylsilylbenzène préparé selon le protocole décrit à l'étape 3.1, dans 40 ml d'Et₂O anhydre, refroidie à 0°C et maintenue sous atmosphère d'azote, sont ajoutés goutte à goutte, sous agitation et durant 30 min, 16,36 mL (26,18 mmoles) de BuLi (1,6M/hexane). L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 30 min supplémentaire, puis maintenue à température ambiante pendant 90 min. 2,69 mL (34,91 mmoles) de DMF, dilués dans 17 mL d'Et₂O anhydre sont ensuite introduits dans le mélange réactionnel. Après 3h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé à 0°C par ajouts successifs de 10 mL d'une solution d'HCl concentré et de 100 mL d'eau. Le produit est extrait avec 3 x 50 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice,

25

30

en éluant avec un gradient de 10 à 20% de CH₂Cl₂ dans l'heptane pour donner 1,82 g de 3-triméthylsilylbenzaldéhyde attendu sous la forme d'une huile jaune.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,01 (s, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,5 (dd, 1H) 0,3 (s, 9H)

5

3.3 2-Azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle

A une solution de 2 g (87,5 mmoles) de sodium dans 30 mL d'EtOH anhydre, maintenue sous atmosphère d'azote et refroidie à -10°C, est ajouté, goutte à goutte, un mélange de 31,4 mL (87,5 mmoles) d'azidoacétate d'éthyle (à 34% dans CH₂Cl₂) et 3,9 g (21,87 mmoles) du 3-triméthylsilylbenzaldehyde préparé selon la procédure décrite à l'étape 3.2, dilué dans 3 mL d'EtOH. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 4 h. Il est ensuite hydrolysé par ajout sous agitation vigoureuse de 100 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl (30%). La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant avec un mélange isocratique d'heptane et de CH₂Cl₂ (80/20). On isole ainsi 1,7 g du 2-azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle attendu, sous forme d'une huile jaune.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,9 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,3 (dd, 1H) ; 6,9 (s, 1H) ; 4,2 (q, 2H) ; 1,2 (t, 3H) ; 0,15 (s, 9H)

MS: [MH]⁺ = 289

3.4 5-Triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 1,7 g (5,90 mmoles) du 2-azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle préparé selon la procédure décrite à l'étape 3.3, dans 25 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée 0,62 g (0,59 mmoles) du complexe dimère d'heptafluorobutyrate de dirhodium (II). Le mélange réactionnel est agité pendant 7 h à 40°C. Une deuxième portion de 0,62 g (0,59 mmoles) du complexe dimère d'heptafluorobutyrate de dirhodium (II) est ajoutée au mélange réactionnel en maintenant l'agitation et le chauffage à 40°C pendant 1 h supplémentaire. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice en éluant avec du toluène. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. Le solide verdâtre obtenu est trituré plusieurs fois dans un minimum d'heptane, jusqu'à obtenir une poudre blanche. Celle-ci est séchée sous pression réduite pour donner 0,87 g du

25
30

5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu, sous la forme d'une poudre blanche.

PF = 114-115°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 11,7 (s, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ;
5 7,0 (s, 1H) ; 4,2 (q, 2H) ; 1,2 (t, 3H) ; 0,15 (s, 9H).

LC-MS: 260 ([M-H]⁻, Rt= 5,05 min.).

3.5 5-Triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,4 g (1,53 mmoles) de 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate
10 d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape 3.4 et de 0,64 g (4,59 mmoles) de carbonate de potassium dans 15 mL d'acétonitrile sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, lentement à température ambiante, 0,32 g (1,68 mmoles) de bromure de 3-fluorobenzyle et 100 mg (0,31 mmole) de bromure de tétrabutylammonium. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 2 h. Après ce
15 temps, la suspension refroidie est filtrée sur fritté, rincée à l'acétonitrile. Le brut réactionnel obtenu après évaporation du filtrat sous pression réduite est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient de 5 à 15 % d'éther dans l'heptane. On isole ainsi 0,5 g du 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu.

20 PF = 80-82°C

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 7,9 (s, 1H) ; 7,5-7,1 (m, 4H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,75 (m, 1H) ;
5,8 (s, 2H) ; 4,3 (q, 2H) ; 1,35 (t, 3H) ; 0,3 (s, 9H).

LC-MS: 370 ([M+H]⁺, Rt= 6,22 min.).

25 3.6 Acide 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique
(Composé N° IV b)

Une solution de 0,6 g (1,62 mmole) de 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-
indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 3.5, dans 10 mL d'éthanol absolu et
2,44 mL de soude 1N, est agitée quatre heures à reflux. Après ce temps, le mélange
30 réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 50 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 1 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,53 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

PF = 177-178°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 13,1 (pic élargi, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,4 (m, 3H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,85 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 0,3 (s, 9H).

3.7 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°3)

A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 0,16 g (0,47 mmole) de l'acide 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé selon le protocole décrit à l'étape 3.6, dans 10 mL de DMF, sont ajoutés, 98 mg (0,51 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC) et 69 mg (0,51 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 minutes. 84 mg (0,56 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.6 sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. Après 16 h d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et de 30 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est extraite par 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 3 x 30 mL d'eau, séchées sur Na_2SO_4 , puis concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite, est lavé à l'ébullition de l'éther isopropylique, filtré à chaud puis séché sous pression réduite. 75 mg du produit attendu sont ainsi isolés.

PF = 212-213°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,1 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,2 (q, 1H) ; 6,9 (t, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 6,25 (d, 1H) ; 5,8 (s, 2H) ; 3,8 (t, 4H) ; 2,2 (m, 2H) ; 0,15 (s, 9H)

LC-MS: 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,28$ min.).

Exemple 4 (Composé N°4)

N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 0,2 g (0,59 mmole) de l'acide 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé selon le protocole décrit à l'étape 3.6, dans 6 mL de DMF, sont ajoutés, 123 mg (0,64 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 87 mg (0,64 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 minutes. On ajoute ensuite au mélange réactionnel,

145 mg (0,88 mmole) de 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine, préparé à l'étape 2.2. Après 16 heures d'agitation à 20°C, On verse le mélange réactionnel dans un mélange de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et de 30 mL d'acétate d'éthyle. On décante et on extrait la phase aqueuse par 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec 30 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est recristallisé dans l'éther isopropylique. On isole ainsi 200 mg du produit attendu.

PF = 207 – 208 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,1 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,72 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 6,9 (m, 1H) ; 6,8 (m, 2H) ; 6,3 (d, 1H) ; 5,8 (s, 2H) ; 5,5 (d, 1H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,0 (m, 2H) ; 3,5 (m, 2H) ; 0,2 (s, 9H)

LC-MS: 489 ([M+H]⁺, Rt= 1,25 min.).

Exemple 5 (Composé N°5)

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5.1 7-Triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

Dans un tricol surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition et maintenue sous atmosphère inerte est porté à reflux 70 mL de xylène. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 0,7 g (2,42 mmoles) du 2-azido-3-(3-triméthylsilylphényl)propénoate d'éthyle préparé selon la procédure décrite à l'étape 3.3, dans 1 mL de xylène. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux sous agitation pendant 1 h supplémentaire. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient de 0 à 20 % d'éther éthylique dans l'heptane. On isole ainsi deux produits régioisomères : 170 mg du 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, sous la forme d'une poudre blanche et 150 mg du 7-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu, sous la forme d'une huile.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,8 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 4,3 (q, 2H) ; 1,3 (t, 3H) ; 0,4 (s, 9H).

LC-MS: 260 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, $R_t= 5,48$ min.).

5 5.2 7-Triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,75 g (2,87 mmoles) de 7-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape 5.1 et de 1,18 g (8,61 mmoles) de carbonate de potassium dans 50 mL d'acétonitrile sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, lentement à température ambiante, 0,42 mL (3,44 mmoles) de bromure de 3-fluorobenzyle. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 18 h. Après ce temps, la suspension refroidie est filtrée sur fritté puis rincée à l'acétonitrile. Le brut réactionnel obtenu après évaporation du filtrat sous pression réduite est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient de 10 à 50 % de dichlorométhane dans l'heptane. On isole ainsi 0,67 g du 7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 7,8 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,2 (m, 2H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,35 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 4,1 (q, 2H) ; 1,1 (t, 3H) ; 0,2 (s, 9H).

LC-MS: 370 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t= 6,15$ min.).

20 5.3 Acide 7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique
(Composé N° IV c)

A une solution de 0,5 g (1,35 mmoles) de 7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape 5.2, dans 30 mL d'un mélange (v/v/v) de méthanol, d'eau et de dioxane est ajoutée 0,23 g (4,06 mmoles) d'hydroxyde de potassium. Après trois heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré au tiers sous pression réduite puis repris dans 10 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 1 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,37 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

30 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 12,6 (pic élargi, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,75 (m, 1H) ; 6,2 (m, 1H) ; 6,1 (d, 1H) ; 5,8 (s, 2H) ; 0,05 (s, 9H).

LC-MS: 342 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t= 1,48$ min.).

5.4 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°5)

A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 0,5 g (1,46 mmole) de l'acide 7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé selon le
5 protocole décrit à l'étape 5.3, dans 10 mL de DMF, sont ajoutés, 0,28 g (1,46 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*'-éthylcarbodiimide (EDC) et 0,2 g (1,46 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 minutes. 0,33 g (2,20 mmoles) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.6 sont ensuite
10 ajoutés au mélange réactionnel. Après 18 h d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et de 30 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est extraite par 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 3 x 30 mL d'eau, séchées sur Na₂SO₄, puis concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous
15 pression réduite, est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec un gradient de 2 à 10 % de MeOH dans le CH₂Cl₂. Le produit isolé est ensuite précipité puis lavé à l'ébullition d'un mélange d'hexane et d'éther isopropylique, filtré à chaud puis séché sous pression réduite. 147 mg du produit attendu sont ainsi isolés.

20 PF = 160-162°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 9,9 (s, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,8 (m, 1H) ; 6,25 (d, 1H) ; 6,15 (m, 2H) ; 5,8 (s, 2H) ; 3,7 (t, 4H) ; 2,1 (m, 2H) ; 0.15 (s, 9H)

LC-MS: 473 ([M+H]⁺, Rt= 1,25 min.)

25

Exemple 6 (Composé N°6)

N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°6)

30 Le composé N° 6 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.4 en faisant réagir 0,15 g (0,44 mmole) de l'acide 7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 5.3 avec 109 mg (0,66 mmole) de 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 2.2 en présence de 87 mg (0,44 mmole) du
35 chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*'-éthylcarbodiimide (EDAC) et de 61 mg

(0,44 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 5 mL de diméthylformamide. On obtient 27 mg du produit attendu.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 9,9 (s, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,0 (m, 2H) ; 6,8 (m, 1H) ; 6,25 (d, 1H) ; 6,15 (m, 2H) ; 5,8 (s, 2H) ; 5,5 (d, 1H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,0 (m, 2H) ; 3,5 (m, 2H) ; 0,15 (s, 9H)

LC-MS: 489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,3$ min.).

PF = 215-217°C

Exemple 7 (Composé N°7)

N-[6-(Diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé N° 7 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.4 en faisant réagir 0,3 g (0,88 mmole) de l'acide 5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 3.6 avec 181 mg (1,32 mmole) de 3-amino-6-(diméthylamino)pyridine en présence de 185 mg (0,97 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et de 131 mg (0,97 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 10 mL de diméthylformamide. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est recristallisé dans l'alcool isopropylique. On isole ainsi 200 mg du produit attendu.

PF = 204 – 205 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,9 (m, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,0 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,65 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,0 (s, 6H) ; 0,25 (s, 9H).

LC-MS: 461 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, $R_t = 1,3$ min.).

Exemple 8 (Composé N°8)

N-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(éthyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5

8.1 5-Iodo -1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,26 g (6,63 mmole) d'hydrure de sodium (60%) dans 10 mL de DMF sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, goutte à goutte à 0°C, une solution de 2,0 g (6,03 mmoles) de 5-iodo-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (obtenu selon le protocole décrit dans la littérature, Synthetic Communications (2003), 33(14), 2423-2427) dans 10 mL de DMF sec. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. On ajoute ensuite, goutte à goutte, à 0°C, 1,37 g (7,24 mmoles) de bromure de 3-fluorobenzyle. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 18 h à température ambiante puis dilué avec 200 mL d'un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (1/1). On décante et on extrait la phase aqueuse avec 2x30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois à l'eau, séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole 1,87 g du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,15 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,85 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 4,3 (q, 2H) ; 1,3 (t, 3H).

LC-MS: 424 ([M+H]⁺, R_t= 1,65).

10

15

20

8.2 Acide 5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique

Une solution de 1,00 g (2,36 mmoles) de 5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 8.1, et de 0,4 g (7,09 mmoles) d'hydroxyde de potassium, dans 30 mL d'un mélange (v/v/v) de méthanol, de dioxane et d'eau, est agitée trois heures à reflux. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 10 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 1 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,69 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

30

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 13,2 (pic élargi, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,0 (m, 1H) ; 6,8 (m, 2H) ; 5,8 (s, 2H).

35

LC-MS: 394 ([M-H]⁻, R_t= 3,5).

8.3 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 0,6 g (1,52 mmole) de l'acide
5 5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 8.2, dans
15 mL de DMF, sont ajoutés, 0,29 g (1,52 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-
diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 0,2 g (1,52 mmole) de 1-
hydroxy-benzotriazole (HOBT). Le mélange réactionnel est agité à température
ambiante pendant 20 minutes. On ajoute ensuite au mélange réactionnel, 0,25g (1,67
10 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape
1.6. Après 18 heures d'agitation à 20°C, On verse le mélange réactionnel dans un
mélange de 50 mL d'une d'eau et de 50 mL d'acétate d'éthyle. On décante et on extrait
la phase aqueuse par 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées
sont lavées trois fois avec 30 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis
15 concentrées sous pression réduite. Le produit isolé est ensuite précipité puis lavé à
l'ébullition de l'éther isopropylique, filtré à chaud puis séché sous pression réduite. 0,47
g du produit attendu sont ainsi isolés.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,3 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ;
7,55 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s,
20 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H).

LC-MS: 527 ([M+H]⁺, R_t= 5,07).

8.4 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(éthyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°8)

A une suspension de 0,15 g (0,28 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-
25 [(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à
l'étape 8.3 et de 0,18 g (0,85 mmole) de triphosphate de potassium dans 2 mL de 1-
méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec, maintenue sous atmosphère inerte, sont ajoutées,
27 mg (0,31 mmole) de (éthyl)diméthylsilane et 15 mg (0,03 mmole) de bis(tri-
30 *tert*butylphosphine)palladium. Le mélange réactionnel est alors agité à température
ambiante sous atmosphère inerte pendant 6 h puis dilué avec 40 mL d'un mélange
d'eau et d'acétate d'éthyle (1/1). On décante et on extrait la phase aqueuse avec 2x10
mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur du
sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie l'huile

résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole 108 mg du produit attendu.

PF = 188 – 189 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ;
5 7,35 (m, 3H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3
(quint., 2H) ; 0,95 (t, 3H) ; 0,75 (q, 2H) ; 0,3 (s, 6H).

LC-MS: 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t= 1,37$).

Exemple 9 (Composé N°9)

10

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-
1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°9)

Le composé N° 9 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4
en faisant réagir 0,15 g (0,28 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-[(3-
15 fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à
l'étape 8.3 avec 44 mg (0,31 mmole) de (cyclohexyl)diméthylsilane en présence de
0,18 g (0,85 mmole) de triphosphate de potassium et de 15 mg (0,03 mmole) de bis(tri-
*tert*butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On
obtient 93 mg du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

20 PF = 202 – 203 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ;
7,35 (m, 3H) ; 7,0 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3
(quint., 2H) ; 1,65 (m, 5H) ; 1,3-0,7 (m, 6H) ; 0,25 (s, 6H).

LC-MS: 541 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t= 1,56$).

25

Exemple 10 (Composé N°10)

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-
indole-2-carboxamide

30

10.1 6-Triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate
d'éthyle

A une solution de 0,5 g (1,91 mmole) de 6-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate
d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape 1.2 dans 8 mL de toluène sec,
35 maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, à température ambiante, 0,52 mL

(3,83 mmoles) de 3-(trifluorométhyl)phénylméthanol et 0,92 g (3,83 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 15 heures puis concentré à sec. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographies flash successives sur colonne de gel de silice pour donner 0,72 g de 6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu sous la forme d'une huile.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,49-7,45 (m, 2H) ; 7,36-7,33 (m, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,12 (s, 1H) ; 7,04-7,00 (m, 2H) ; 5,73 (s, 2H) ; 4,04 (q, 2H) ; 1,03 (t, 3H) ; 0,00 (s, 9H).
LC-MS: 420 ([M+H]⁺, Rt= 3,57).

10

10.2 Acide 6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique (Composé N° IVd)

A une solution de 0,31 g (0,73 mmole) de 6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 10.1, dans 10 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,125 g (2,18 mmole) d'hydroxyde de potassium dans 1 mL d'eau. Après deux heures d'agitation à 85°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 10 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 5 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,24 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

15

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 13,2 (pic élargi, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 6,0 (s, 2H) ; 1,2 (s, 9H).

20

10.3 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°10)

25

Le composé N° 10 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.3 en faisant réagir 0,11 g (0,28 mmole) de l'acide 6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 10.2 avec 46 mg (0,31 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.6 en présence de 59 mg (0,31 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 45 mg (0,31 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 2 mL de diméthylformamide. On obtient 200 mg du produit attendu.

30

PF = 167 – 168 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 7,85 (dd, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 3,95 (t, 4H) ; 2,3 (m, 2H) ; 0,2 (s, 9H).

LC-MS: 523 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,42$ min.).

5

Exemple 11 (Composé N°11)

N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°11)

10 Le composé N° 11 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.3 en faisant réagir 0,11 g (0,28 mmole) de l'acide 6-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl]phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 10.2 avec 51 mg (0,31 mmole) de 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 2.2 en présence de 59 mg (0,31
15 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 45 mg (0,31 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 2 mL de diméthylformamide. On obtient 0,21 g du produit attendu.

PF = 183 – 184 °C

20 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 5,6 (d, 1H) ; 4,6 (m, 1H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,65 (m, 2H) ; 0,25 (s, 9H).

LC-MS: 539 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,37$ min.).

Exemple 12 (Composé N°12)

25

N-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(diphényl)méthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé N° 12 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,15 g (0,28 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à
30 l'étape 8.3 avec 167 mg (0,84 mmole) de diphénylméthylsilane en présence de 0,18 g (0,84 mmole) de triphosphate de potassium et de 15 mg (0,03 mmole) de bis(*tert*-butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On obtient 19 mg du produit attendu.

35 PF = 98-100°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,65-7,25 (m, 14H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,95 (m, 4H) ; 2,3 (m, 2H) ; 0,9 (s, 3H).

LC-MS: 597 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t= 1,51$).

5

Exemple 13 (Composé N°13)

N-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°13)

10

13.1 5-Triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,49 g (1,87 mmole) de 5-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape 3.4 dans 8 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, à température ambiante, 0,51 mL (3,749 mmoles) de 3-(trifluorométhyl)phénylméthanol et 0,9 g (3,749 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 15 heures puis concentré à sec. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle pour donner 0,73 g du 5-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu.

15

20

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 7,90 (s, 1H) ; 7,62-7,57 (m, 2H) ; 7,51-7,43 (m, 3H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,17 (d, 1H) ; 5,92 (s, 2H) ; 4,28 (q, 2H) ; 1,26 (t, 3H) ; 0,27 (s, 9H).

LC-MS: 420 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t= 3,62$).

25

13.2 Acide 5-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique (Composé N° IVe)

A une solution de 0,31 g (0,73 mmole) de 5-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 13.1, dans 10 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,125 g (2,18 mmole) d'hydroxyde de potassium dans 1 mL d'eau. Après deux heures d'agitation à 85°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 10 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 5 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,22 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

30

35

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 12,9 (pic élargi, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,1 (d, 1H) ; 5,85 (s, 2H) ; 1,2 (s, 9H).

13.3 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°13)

Le composé N° 13 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.3 en faisant réagir 0,105 g (0,27 mmole) de l'acide 5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 13.2 avec 44 mg (0,30 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.6 en présence de 57 mg (0,30 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 43 mg (0,30 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 6 mL de diméthylformamide. On obtient 95 mg du produit attendu.

PF = 199-200°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 6,3 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H) ; 0,25 (s, 9H).
LC-MS: 523 ([M+H] $^+$, R_t = 1,50 min).

20 **Exemple 14 (Composé N°14)**

N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°14)

Le composé N° 14 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.3 en faisant réagir 0,1 g (0,26 mmole) de l'acide 5-triméthylsilyl-1-[[3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 13.2 avec 46 mg (0,28 mmole) de 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 2.2 en présence de 54 mg (0,28 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 41 mg (0,28 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 6 mL de diméthylformamide. On obtient 100 mg du produit attendu.

PF = 217–218 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,7 (dd, 1H) ; 7,45-7,35 (m, 4H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 6,3 (d, 1H) ; 5,85 (s, 2H) ; 5,45 (d, 1H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,0 (m, 2H) ; 3,55 (m, 2H) ; 0,0 (s, 9H).

LC-MS: 539 ($[M+H]^+$, $R_t = 1,40$ min.).

Exemple 15 (Composé N°15)

5 *N*-[6-(3-Hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°15)

15.1. 6-Triméthylsilyl-1-[(4-pyridinyl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

10 A une solution de 0,5 g (1,91 mmole) de 6-triméthylsilyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu selon le protocole décrit à l'étape 1.2 dans 8 mL de toluène sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, à température ambiante, 0,42 g (3,82 mmoles) de 4-pyridinylméthanol et 0,92 g (3,826 mmoles) de (cyanométhylène)tributylphosphorane (CMBP). Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 15 heures puis concentré à sec. Le brut réactionnel est ensuite purifié
15 par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, en éluant avec mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour donner 0,644 g du 6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle attendu sous la forme d'un solide jaune.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 8,2 (d, 2H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,70 (d, 2H) ; 5,68 (s, 2H) ; 4,01 (q, 2H) ; 1,01 (t, 3H) ; 0,00 (s, 9H).

20 LC-MS: 353 ($[M+H]^+$, $R_t = 2.63$).

15.2 Acide 6-triméthylsilyl-1-[(4-pyridinyl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique (Composé N° IV f)

25 A une solution de 0,22 g (0,62 mmole) de 6-triméthylsilyl-1-[(4-pyridinyl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 15.1, dans 10 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,11 g (1,87 mmole) d'hydroxyde de potassium dans 1 mL d'eau. Après deux heures d'agitation à 85°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 10 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 5 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau
30 puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 0,19 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 8,2 (d, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,0 (d, 1H) ; 6,9 (s, 1H) ; 6,8 (d, 2H) ; 5,8 (s, 2H) ; 0,95 (s, 9H).

15.3 *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°15)

Le composé N° 15 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.3 en faisant réagir 94 mg (0,29 mmole) de l'acide 6-triméthylsilyl-1-[(4-pyridinyl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 15.2 avec 53 mg (0,32 mmole) de 3-amino-6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 2.2 en présence de 61 mg (0,32 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 46 mg (0,32 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 2 mL de diméthylformamide. On obtient 80 mg du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,45 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,95 (s, 2H) ; 5,6 (d, 1H) ; 4,6 (m, 1H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,65 (m, 2H) ; 0,25 (s, 9H).

LC-MS: 472 ([M+H]⁺, Rt= 0.91 min.).

Exemple 16 (Composé N°16)

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé N° 16 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.3 en faisant réagir 95 mg (0,29 mmole) de l'acide 6-triméthylsilyl-1-[(4-pyridinyl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 15.2 avec 48 mg (0,32 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.6 en présence de 62 mg (0,32 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 47 mg (0,32 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 2 mL de diméthylformamide. On obtient 95 mg du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,5 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,95 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H) ; 0,25 (s, 9H).

LC-MS: 456 ([M+H]⁺, Rt= 0,95 min.).

Exemple 17 (Composé N°17)

N-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5

17.1 5-Bromo -1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,96 g (24,24 mmole) d'hydruure de sodium (60%) dans 15 mL de DMF sec, maintenue sous atmosphère inerte, est ajoutée, goutte à goutte à 0°C, une solution de 5,0 g (18,65 mmoles) de 5-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 25 mL de DMF sec. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant pendant 1 heure. On ajoute ensuite, goutte à goutte, à 0°C, 4,23 g (2,75 mmoles) de bromure de 3-fluorobenzyle. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 18 h à température ambiante puis dilué avec 200 mL d'un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (1/1). On décante et on extrait la phase aqueuse avec 2x30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois à l'eau, séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole 5,76 g du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 8,0 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,85 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 4,3 (q, 2H) ; 1,3 (t, 3H).

LC-MS: 376 ([M+H]⁺, Rt= 11,8).

17.2 Acide 5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique

Une solution de 1,5 g (3,99 mmoles) de 5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 17.1, et de 0,67 g (11,96 mmoles) d'hydroxyde de potassium, dans 45 mL d'un mélange (v/v/v) de méthanol, de dioxane et d'eau, est agitée trois heures à reflux. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 10 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 1 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 1,17 g du produit attendu, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

LC-MS: 346 ([M-H]⁻, Rt= 3,37 min.).

17.3 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

A une solution, agitée à 20°C sous atmosphère inerte, de 1,4 g (4,02 mmole) de l'acide 5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 17.2, dans 20 mL de DMF, sont ajoutés, 0,77 g (4,02 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et 0,54 g (4,02 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 minutes. On ajoute ensuite au mélange réactionnel, 0,66 g (4,42 mmole) de 3-amino-6-(azétidin-1-yl)pyridine, préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.6. Après 18 heures d'agitation à 20°C, On verse le mélange réactionnel dans un mélange de 50 mL d'eau et de 50 mL d'acétate d'éthyle. On décante et on extrait la phase aqueuse par 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec 30 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit isolé est ensuite précipité puis lavé à l'ébullition de l'éther isopropylique, filtré à chaud puis séché sous pression réduite. 11,46 g du produit attendu sont ainsi isolés.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,4 (s, 1H) ; 8,38 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (dd, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,45-7,25 (m, 3H) ; 7,05 (dt, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H).
LC-MS: 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,39$ min.).

17.4 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°17)

Le composé N° 17 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,15 g (0,31 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à l'étape 17.3 avec 110 mg (0,93 mmole) de triéthylsilane en présence de 0,2 g (0,94 mmole) de triphosphate de potassium et de 16 mg (0,03 mmole) de bis(tri-*tert*butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On obtient 26 mg du produit attendu.

PF = 166 – 168 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,35 (m, 3H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H) ; 1,65 (m, 5H) ; 0,95 (m, 9H) ; 0,8 (m, 6H).

LC-MS: 515 ($[M+H]^+$, $R_t = 1,55$).

Exemple 18 (Composé N°18)

5 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-tert-butyl(diméthyl)silyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé N° 18 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,15 g (0,31 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à
10 l'étape 17.3 avec 108 mg (0,93 mmole) de tert-butyldimethylsilane en présence de 0,2 g (0,94 mmole) de triphosphate de potassium et de 16 mg (0,03 mmole) de bis(tri-*tert*butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On obtient 28 mg du produit attendu.

PF = 110 – 112 °C

15 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,4-7,3 (m, 3H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H) ; 0,9 (s, 9H) ; 0,3(s, 6H).

LC-MS: 515 ($[M+H]^+$, $R_t = 1,53$).

20 **Exemple 19 (Composé N°19)**

N-[6-(Pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

25 19.1 *N*-[6-(Pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 5.4 en faisant réagir 0,3 g (0,76 mmole) de l'acide 5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 8.2 avec 148 mg (0,91
30 mmole) de 3-amino-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridine en présence de 145 mg (0,76 mmole) du chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDAC) et de 105 mg (0,76 mmole) de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) dans 5 mL de diméthylformamide. On obtient 290 mg du produit attendu.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 7,85 (dd, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 1,9 (m, 4H).

LC-MS: 541 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,25$).

5

19.2 *N*-[6-(Pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé 19)

Le composé N° 19 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,15 g (0,28 mmole) de *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à l'étape 19.1 avec 120 mg (0,83 mmole) de cyclohexyldiméthylsilane en présence de 0,18 g (0,83 mmole) de triphosphate de potassium et de 14 mg (0,027 mmole) de bis(tri-*tert*butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On obtient 41 mg du produit attendu.

15 PF = 192 – 194 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,4-7,3 (m, 3H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 2,0 (m, 4H) ; 1,7 (m, 4H) ; 1,15 (m, 6H) ; 0,8 (m, 1H) ; 0,3 (s, 6H).

LC-MS: 555 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,64$).

20

Exemple 20 (Composé N°20)

N-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(phényl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé N°20)

25 Le composé N° 20 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,25 g (0,28 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-iodo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à l'étape 8.3 avec 71 mg (0,52 mmole) de phényldiméthylsilane en présence de 0,30 g (1,42 mmole) de triphosphate de potassium et de 24 mg (0,05 mmole) de bis(tri-*tert*butylphosphine)palladium dans 3 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On obtient 140 mg du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

30

PF = 200 – 202 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,45-7,25 (m, 6H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,95 (t, 4H) ; 2,3 (quint., 2H) ; 0,6 (s, 6H).

35

LC-MS: 535 ($[M+H]^+$, $R_t = 1,44$).

Exemple 21 (Composé N°21)

5 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(isopropyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé N° 21 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,15 g (0,31 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à
10 l'étape 17.3 avec 95 mg (0,93 mmole) de diméthyl(isopropyl)silane en présence de 0,2 g (0,94 mmole) de triphosphate de potassium et de 16 mg (0,03 mmole) de bis(*tert*-butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On obtient 23 mg du produit attendu.

PF = 179-180°C

15 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,25 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (m, 4H) ; 2,3 (m, 2H) ; 0,9 (m, 7H) ; 0,3(s, 6H).

LC-MS: 501 ($[M+H]^+$, $R_t = 1,49$).

20 **Exemple 22 (Composé N°22)**

N-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(méthyl)diéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé N° 22 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 8.4 en faisant réagir 0,15 g (0,31 mmole) de *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-bromo-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide préparé selon le protocole décrit à
25 l'étape 17.3 avec 95 mg (0,93 mmole) de diéthyl(méthyl)silane en présence de 0,2 g (0,94 mmole) de triphosphate de potassium et de 16 mg (0,03 mmole) de bis(*tert*-butylphosphine)palladium dans 2 mL de 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) sec. On
30 obtient 13 mg du produit attendu.

PF = 171-173°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 10,2 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,35 (m, 3H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,9 (m, 4H) ; 2,3 (m, 2H) ; 0,95 (m, 6H) ; 0,8(m, 4H) ; 0,25 (s, 3H).

35 LC-MS: 501 ($[M+H]^+$, $R_t = 1,50$).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (I) selon l'invention.

5 Dans ce tableau :

- les composés de formule générale (I) sont définis avec n égal à 1 ;
- la colonne « PF (°C) ou [MH]⁺ » renseigne respectivement, soit les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C), soit leur pic de masse en LC-MS ; la méthode de chromatographie liquide (LC) employée pour la détermination des pics de masse des

10 composés n° 15 et 16 du tableau 1 est la suivante :

Appareil : UPLC / TOF

Phases mobiles : A = H₂O + 0.05% TFA et B = ACN + 0.035% TFA

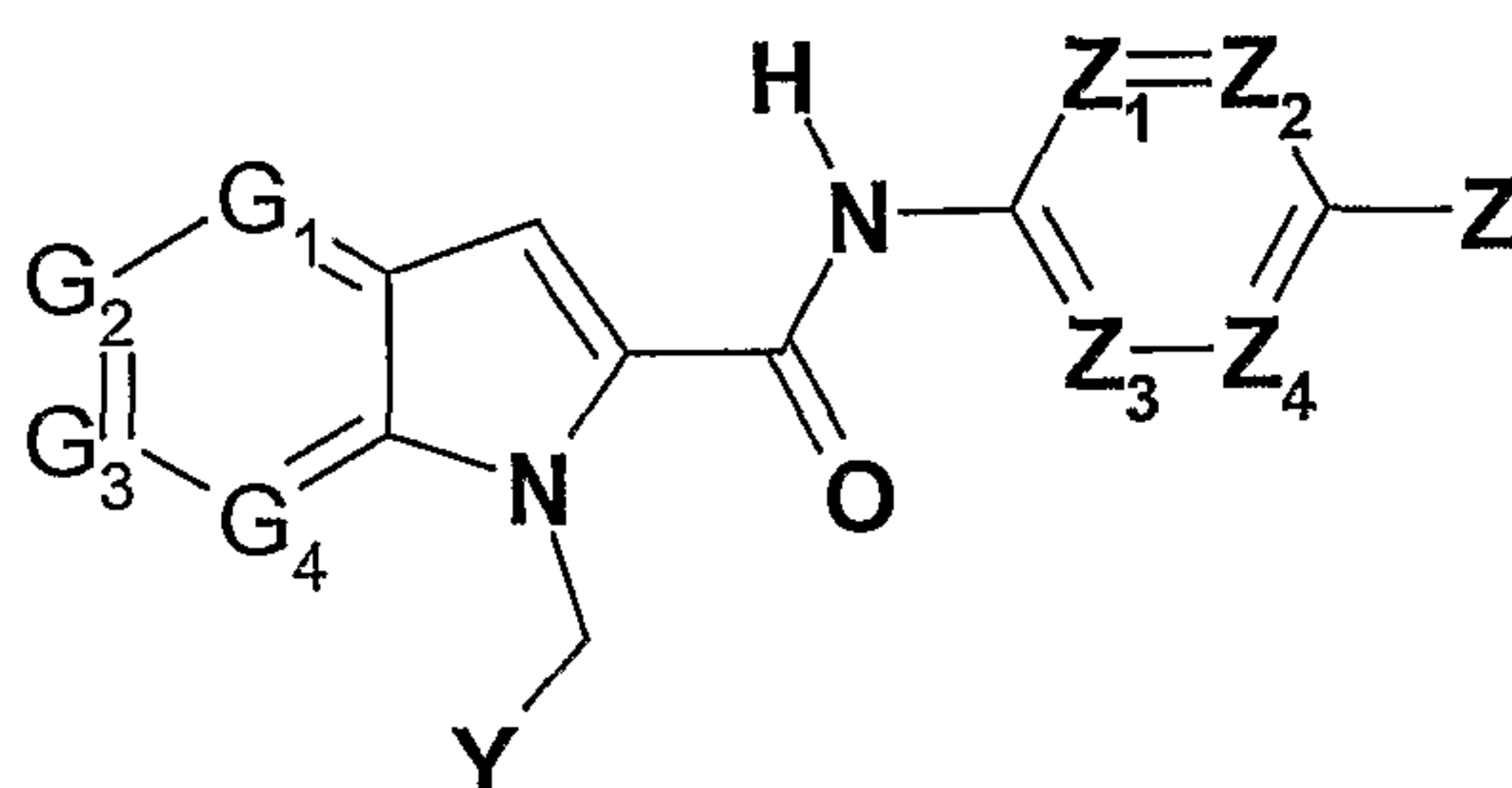
Gradient 3 min : T₀: 98%A T_{1,6} à T_{2,1}min : 100%B T_{2,5} à T₃min : 98%A

Débit : 1.0mL/min - T° colonne = 40°C - Injection 2μL

15 Colonne Acquity BEH C18 (50*2,1mm ; 1,7μm)

- les composés sont sous forme de base libre ;
 - « CH₃ » correspond à un groupe méthyle, « Et » correspond à un groupe éthyle, « cHex » correspond à un groupe cyclohexyle, « *tert*Bu » correspond à un groupe *tert*butyle, « Ph » correspond à un groupe phényle, « iPr » correspond à un groupe
- 20 isopropyle

Tableau 1



N°	G ₁ , G ₂ , G ₃ , G ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	PF (°C) (ou [MH] ⁺)
1	CH, CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	208 - 210
2	CH, CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	3-Hydroxy azétidinyle	188 - 189
3	CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	212 - 213
4	CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	3-Hydroxy azétidinyle	207- 208
5	CH, CH, CH, -Si(CH ₃) ₃	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	160- 162
6	CH, CH, CH, -Si(CH ₃) ₃	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	3-Hydroxy azétidinyle	215- 217
7	CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	diméthylami no	204- 205
8	CH, -Si(Me ₂)Et, CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	188- 189
9	CH, -Si(cHex)(Me ₂), CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	202- 203
10	CH, CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH	3- (trifluorométhyl) phényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	167- 168
11	CH, CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH	3- (trifluorométhyl) phényl	CH,CH,CH,N	3-Hydroxy azétidinyle	183- 184
12	CH, -SiCH ₃ (Ph) ₂ , CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	98-100
13	CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH, CH	3- (trifluorométhyl) phényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	199- 200
14	CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH, CH	3- (trifluorométhyl) phényl	CH,CH,CH,N	3-Hydroxy azétidinyle	217- 218
15	CH, CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH	pyridin-4-yl	CH,CH,CH,N	3-Hydroxy azétidinyle	(472)

N°	G ₁ , G ₂ , G ₃ , G ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	PF (°C) (ou [MH] ⁺)
16	CH, CH, -Si(CH ₃) ₃ , CH	pyridin-4-yl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	(456)
17	CH, -Si(Et) ₃ , CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	166- 168
18	CH, -Si(<i>tert</i> Bu)(Me ₂), CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	110- 112
19	CH, -Si(<i>c</i> Hex)(Me ₂), CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Pyrrolidinyle	192- 194
20	CH, -Si(Me ₂)Ph, CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	200- 202
21	CH, -Si(<i>i</i> Pr)(Me ₂), CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	179- 180
22	CH, -Si(Et ₂)(Me), CH, CH	3-fluorophényl	CH,CH,CH,N	Azétidinyle	171- 173

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* 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 favorise une bonne activité *in vivo*.

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

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

Les neurones du DRG expriment naturellement le récepteur TRPV1.

Les cultures primaires de DRG de rats nouveaux nés sont préparées à partir de ratons de 1 jour. Brièvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 25 mM KCl, 2 mM glutamine, 100 µg/ml gentamicine et 50 ng/ml de NGF, puis déposées sur des lamelles de verre recouvertes de laminine (0.25 x 10⁶ cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO₂ et 95% d'air. De la cytosine β-D-arabinoside (1 µM) est ajoutée 48 h après la mise en culture, pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

15

20

- Electrophysiologie :

Les chambres de mesure (volume 800 µl) contenant la préparation cellulaire sont

placées sur la platine d'un microscope inversé (Olympus IMT2) équipé d'optiques Hoffman (Modulation Contrast, New York) et observées au grossissement de 400X. Les chambres sont continuellement perfusées par gravité (2,5 ml/min) à l'aide d'un distributeur de solutions acceptant 8 entrées et dont la sortie unique, constituée par un tube de polyéthylène (ouverture 500µm) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000). Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie), connecté à un PC piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont enregistrées sur papier et simultanément digitalisées (fréquence d'échantillonnage 15 à 25 Hz) et acquises sur le disque dur du PC.

L'application d'une solution micromolaire de capsaïcine, provoque sur les cellules de DRG (voltage fixé à -70 mV) un courant cationique entrant. Afin de minimiser la désensibilisation des récepteurs, l'intervalle d'une minute minimum entre deux applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la réponse capsaïcine seule), les composés à tester sont appliqués seuls à une concentration donnée (concentration de 10 nM ou de 0,1 nM) pendant une durée de 4 à 5 minutes, au cours desquelles plusieurs tests capsaïcine + composé sont réalisés (obtention de l'inhibition maximale). Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de la réponse capsaïcine contrôle.

Les pourcentages d'inhibition de la réponse capsaïcine (1 µM) sont compris entre 20% et 100% pour les composés les plus actifs de l'invention testés à la concentration de 10 nM à 0,1 nM (voir exemple dans le tableau 2).

Les composés de l'invention sont donc des antagonistes efficaces in vitro des récepteurs de type TRPV1.

Tableau 2

N°composé	% inhibition en patch DRG
2	84% (1 nM)
3	95% (10nM)

Les résultats de ces essais montrent que les composés les plus actifs de l'invention bloquent les effets induits par la stimulation des récepteurs TRPV1.

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

- 5 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat dudit composé.

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

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

25 Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les désordres gynécologiques comme la vulvodynie, les douleurs liées aux salpingites, aux dysménorrhées.

On peut également utiliser ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les désordres gastrointestinaux tels que le désordre
30 du réflexe gastroesophagique, l'ulcère de l'estomac, l'ulcère du duodénum, la dyspepsie fonctionnelle, la colite, l'IBS, la maladie de Crohn, la pancréatite, l'oesophagite, la colique hépatique.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter les désordres métaboliques tels que le
35 diabète.

De même, les produits de la présente invention peuvent être utiles dans la prévention et/ou le traitement des désordres respiratoires tels que l'asthme, la toux, la COPD, la

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

5 Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la dépression.

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

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

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

15 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.

20 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
25 des maladies citées ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes
30 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.

35

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

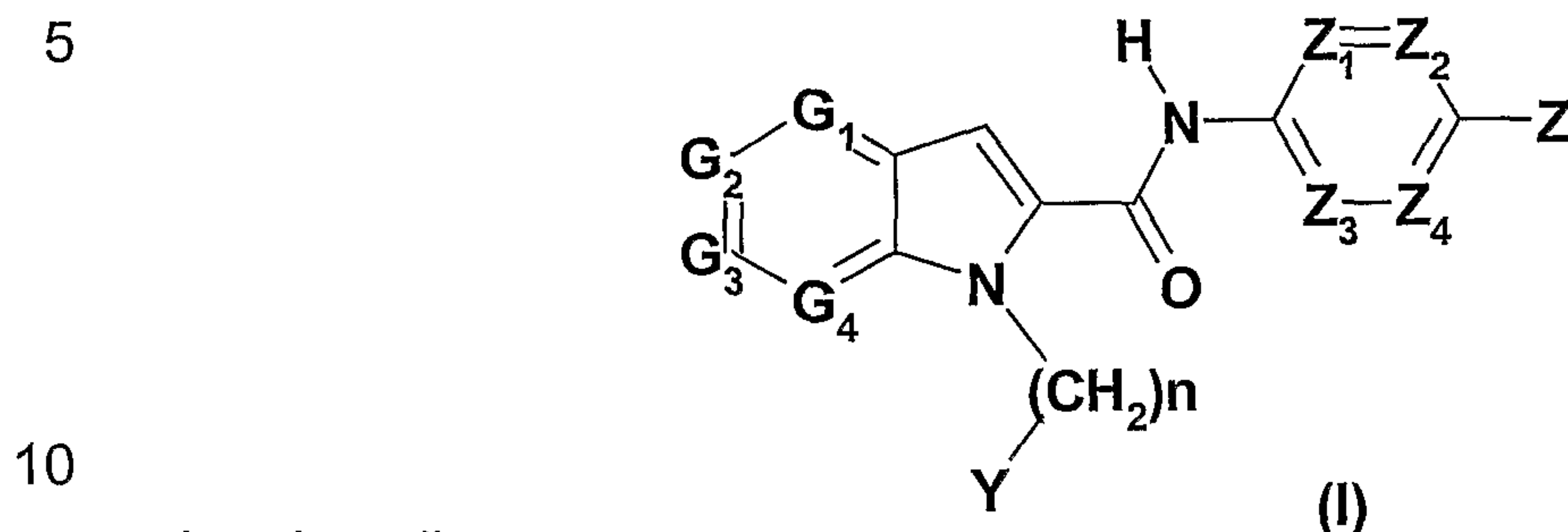
	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
5	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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

- 10 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.
- 15 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 solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)



dans laquelle

G₁, G₂, G₃ et G₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-X ou un atome d'azote ;

15 X est choisi parmi un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, cyano, C₁-C₆-thioalkyle, NR₁R₂, aryl-C₁-C₆-alkylène-O, aryle, hétéroaryle ou -Si(X₁)(X₂)(X₃) ; les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkylène-O- étant éventuellement substitués par un groupe hydroxy, C₁-C₆-alcoxyle ou NR₄R₅ ; l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

20

25

l'un des G₁, G₂, G₃ et G₄ et au maximum l'un des G₁, G₂, G₃ et G₄ représente un groupe C-X où X est un groupe -Si(X₁)(X₂)(X₃) ;

X₁, X₂, X₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkyle, hydroxyle, aryle ou hétéroaryle ; les groupes aryle ou hétéroaryle de X₁, X₂, X₃ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

30

les groupes C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₆-alkyle de X₁, X₂, X₃ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un groupe hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, aryl-O-, NR₁R₂, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et

35

l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

X₁ et X₂ pouvant également former ensemble avec l'atome de silicium qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons contenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi O, S et N ;

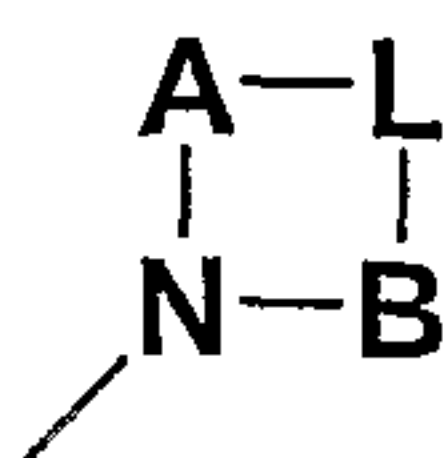
n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

Y représente un aryle ou un hétéroaryle ; l'aryle ou l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, cyano, C₁-C₆-thioalkyle, thiol, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, C(O)NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, SF₅, nitro, OCONR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃CONR₁R₂, NR₁R₂, NR₃SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aryl-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; l'aryle et l'aryl-C₁-C₆-alkylène étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un au moins correspondant à un atome d'azote et l'un au moins correspondant à un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote ou un des atomes d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ;

Z représente

soit une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



dans laquelle

A représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₈ ;

B représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₉ ;

- 5 L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₀ ou R₁₁ ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

- 10 soit une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de formule NRaRb dans laquelle Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-O-
15 C(O)-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ;

- Rc représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, cyano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂, NR₃SO₂NR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
25

- R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ; ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, ce groupe étant
30 éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis

parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₃ et R₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre,

- 5 un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
- 10 ou R₃ et R₄ forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;
ou R₁ et R₃ forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

- R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, aryl-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant
- 15 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
ou R₃ et R₅ forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

- 20 R₆ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué
- 25 par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

- R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué
- 30 par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
- 35

R₈, R₉ et R₁₀ sont définis tels que :

deux groupes R_8 peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C_1-C_6 -alkylène ;
 deux groupes R_9 peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C_1-C_6 -alkylène ;
 R_8 et R_9 peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C_1-C_6 -alkylène ;
 R_8 et R_{10} peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C_1-C_6 -alkylène ;
 5 R_9 et R_{10} peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C_1-C_6 -alkylène ;

R_{11} représente un atome d'hydrogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxyle, C_3-C_7 -cycloalcoxyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène-O-, C_1-C_6 -fluoroalcoxyle, hydroxyle,
 10 C_1-C_6 -alkyl-CO-, $COOR_5$, $C(O)NR_1R_2$, aryl- C_1-C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxyle, C_3-C_7 -cycloalcoxyle, C_1-C_6 -fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

15

R_{12} représente un atome de fluor, un groupe C_1-C_6 -alkyle éventuellement substitué par un groupe R_{13} ; C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -cycloalk-1,1-diyle, C_3-C_7 -hétérocycloalk-1,1-diyle éventuellement substitué sur un atome d'azote par un groupe R_{11} ; C_1-C_6 -alcoxyle, C_3-C_7 -cycloalcoxyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène-O-, C_1-C_6 -fluoroalcoxyle, CO_2H , $C(O)O-C_1-C_6$ -alkyle, $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , $NR_3CONR_1R_2$, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryl- C_1-C_6 -alkylène, aryle ; l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxyle,
 20 C_3-C_7 -cycloalcoxyle, C_1-C_6 -fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
 25

R_{13} représente un groupe C_1-C_6 -alcoxyle, C_3-C_7 -cycloalcoxyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène-O-, $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , hydroxyle ;

30 le ou les atomes d'azote des composés de formule générale (I) pouvant être sous forme oxydée ;

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

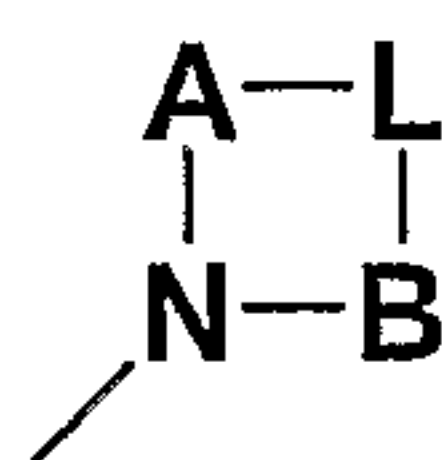
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-\text{Si}(X_1)(X_2)(X_3)$; les autres de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent un groupe CH ; X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cycloalkyle ou aryle ; 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 n est égal à 1 ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Y représente un aryle ou un hétéroaryle ; l'aryle ou l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -fluoroalkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $\text{C}(\text{R}_6)$, l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe $\text{C}(\text{R}_6)$; R_6 représente un atome d'hydrogène ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



dans laquelle

A représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_8 ;

B représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_9 ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R_{10} ou R_{11} ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_{12} identiques ou différents l'un de l'autre ;

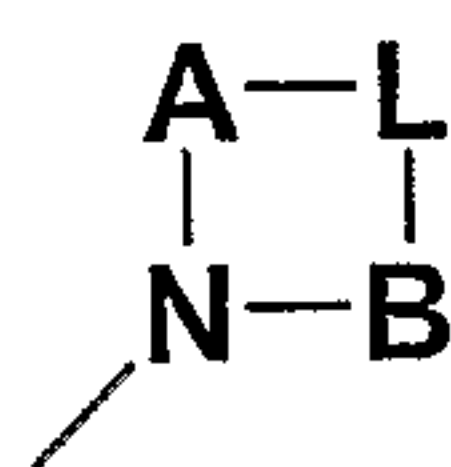
R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} et R_{12} étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

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

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

10



dans laquelle

15 A représente un groupe C_1 - C_3 -alkylène ;

B représente un groupe C_1 - C_3 -alkylène ;

L représente une liaison ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_{12} identiques ou différents l'un de l'autre ;

20 R_{12} représente un groupe hydroxyle ;

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

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que Z représente une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de

25 formule NRaRb dans laquelle Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

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

30

l'un de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représente un groupe C-X où X est un groupe $-\text{Si}(X_1)(X_2)(X_3)$; les autres de G_1 , G_2 , G_3 et G_4 représentent un groupe CH ;

X_1 , X_2 , X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle ou aryle ;

35 n est égal à 1 ;

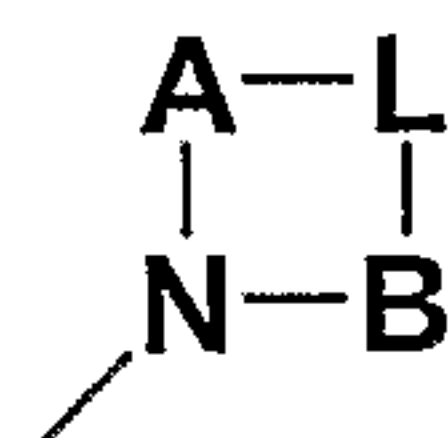
Y représente un aryle ou un hétéroaryle ; l'aryle ou l'hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle ;

5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe C(R₆) ; R₆ représente un atome d'hydrogène ;

Z représente

soit une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

10



dans laquelle

A représente un groupe C₁-C₃-alkylène ;

15 B représente un groupe C₁-C₃-alkylène ;

L représente une liaison ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₁₂ représente un groupe hydroxyle ;

20 soit une amine acyclique, reliée par l'atome d'azote, de formule NRaRb dans laquelle Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe 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.

25 **10.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, choisi parmi :

N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

30 N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

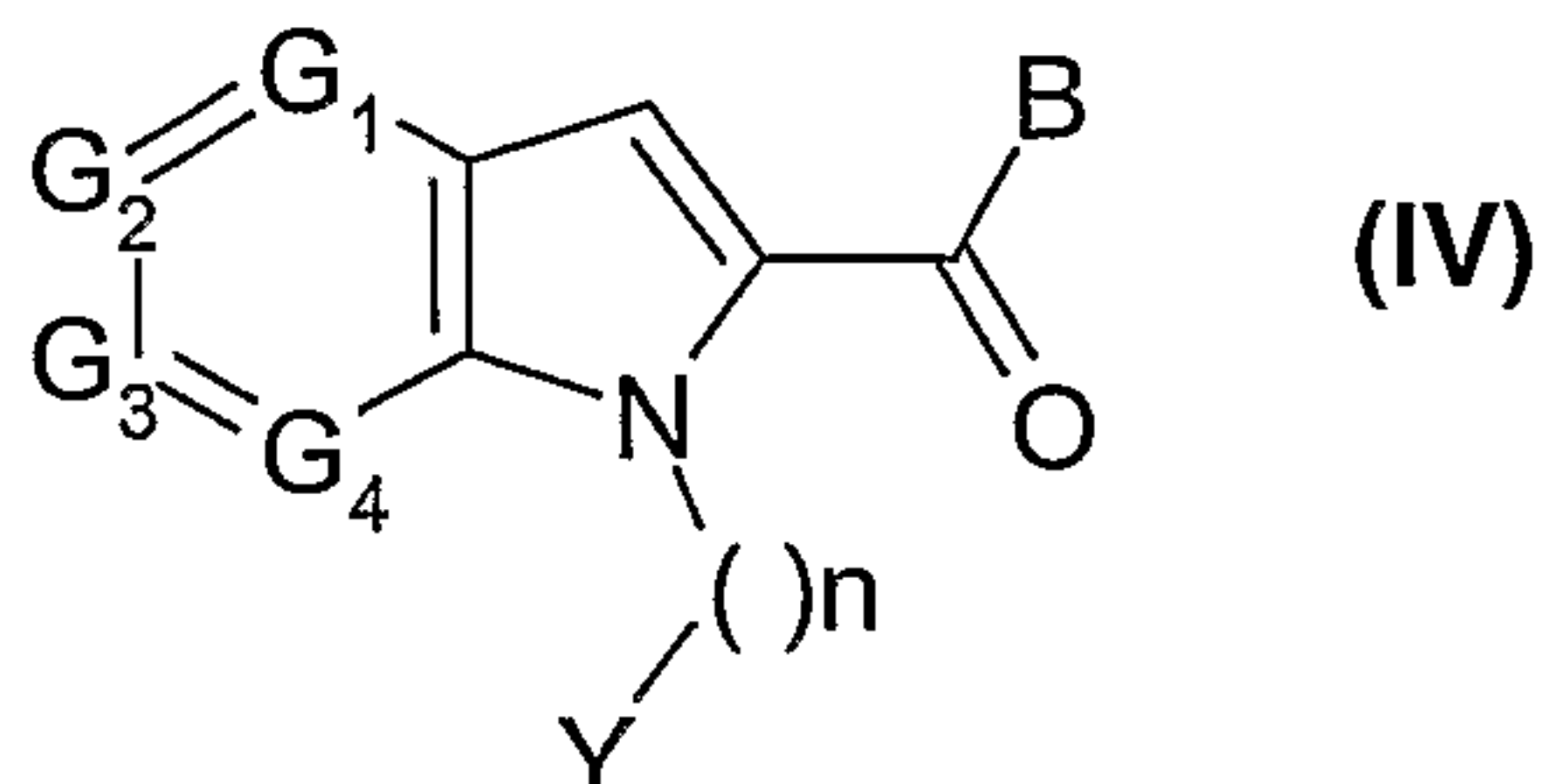
N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

35 N-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

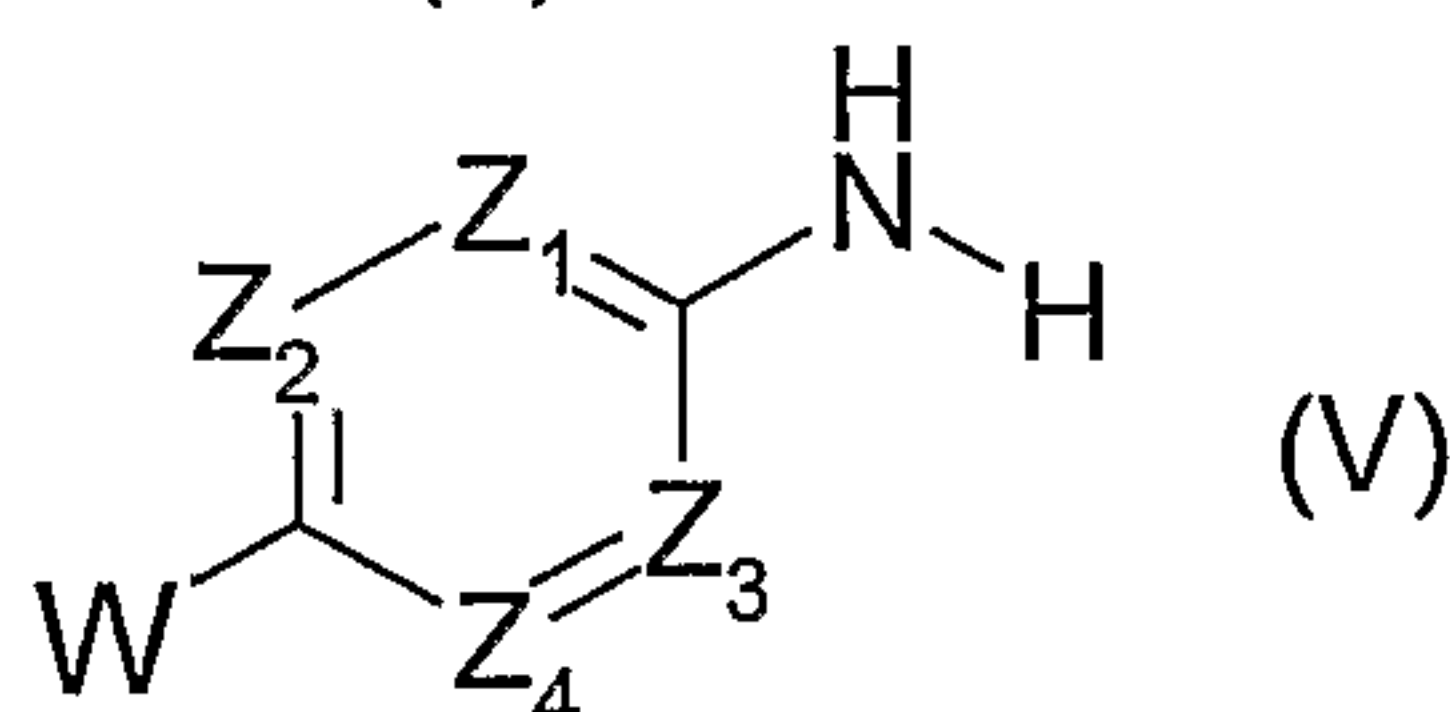
N-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;

- N*-[6-(Diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(éthyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 5 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 1*N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 10 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(diphényl)méthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 15 *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triméthylsilyl-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]-6-triméthylsilyl-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 20 *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-triéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-tert-butyl(diméthyl)silyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 25 *N*-[6-(Pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(cyclohexyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-phényldiméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(isopropyl)diméthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide ;
- 30 *N*-[6-(Azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(méthyl)diéthylsilyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV)

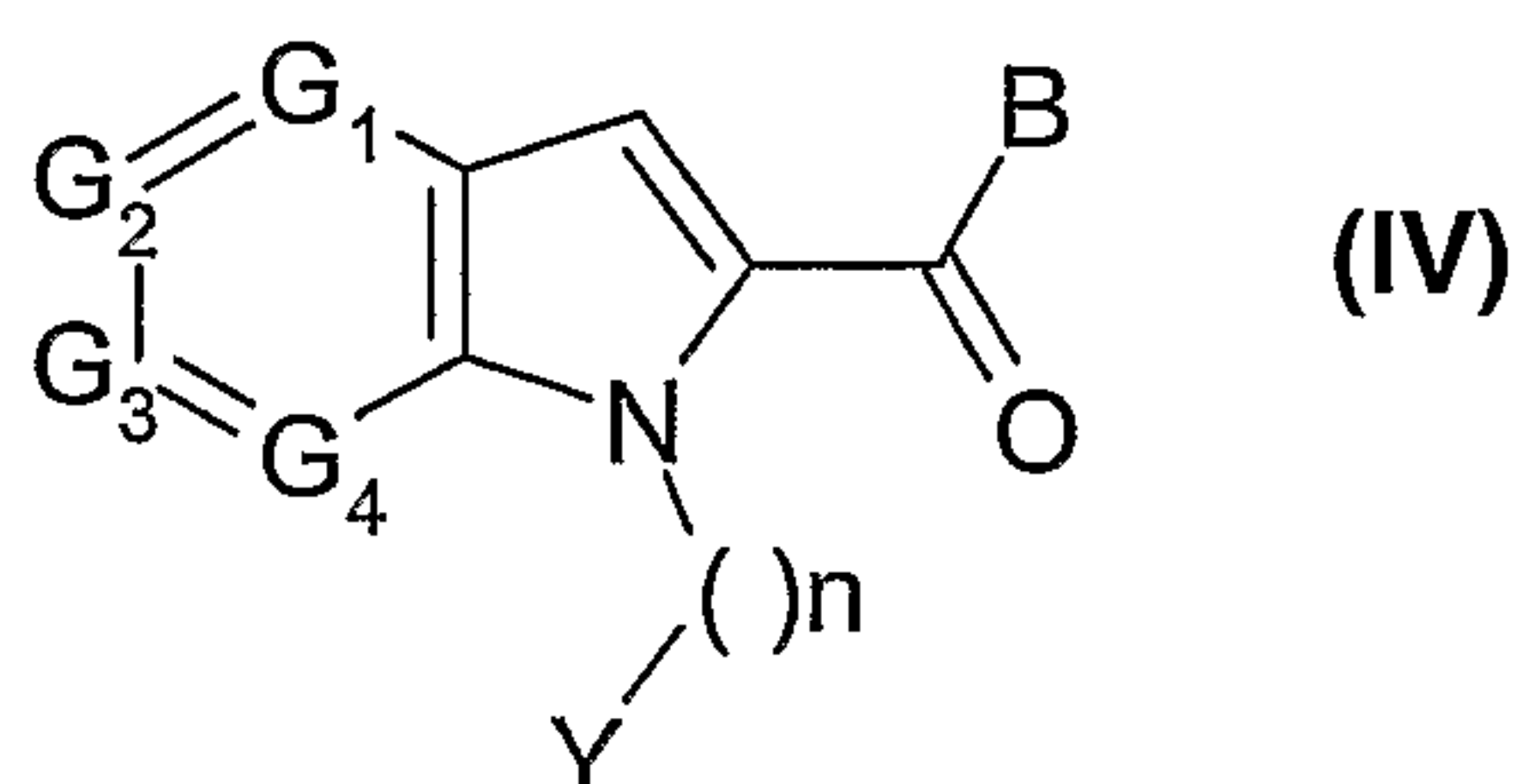


5 dans laquelle G_1 , G_2 , G_3 et G_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un atome de chlore, avec une amine de formule générale (V)

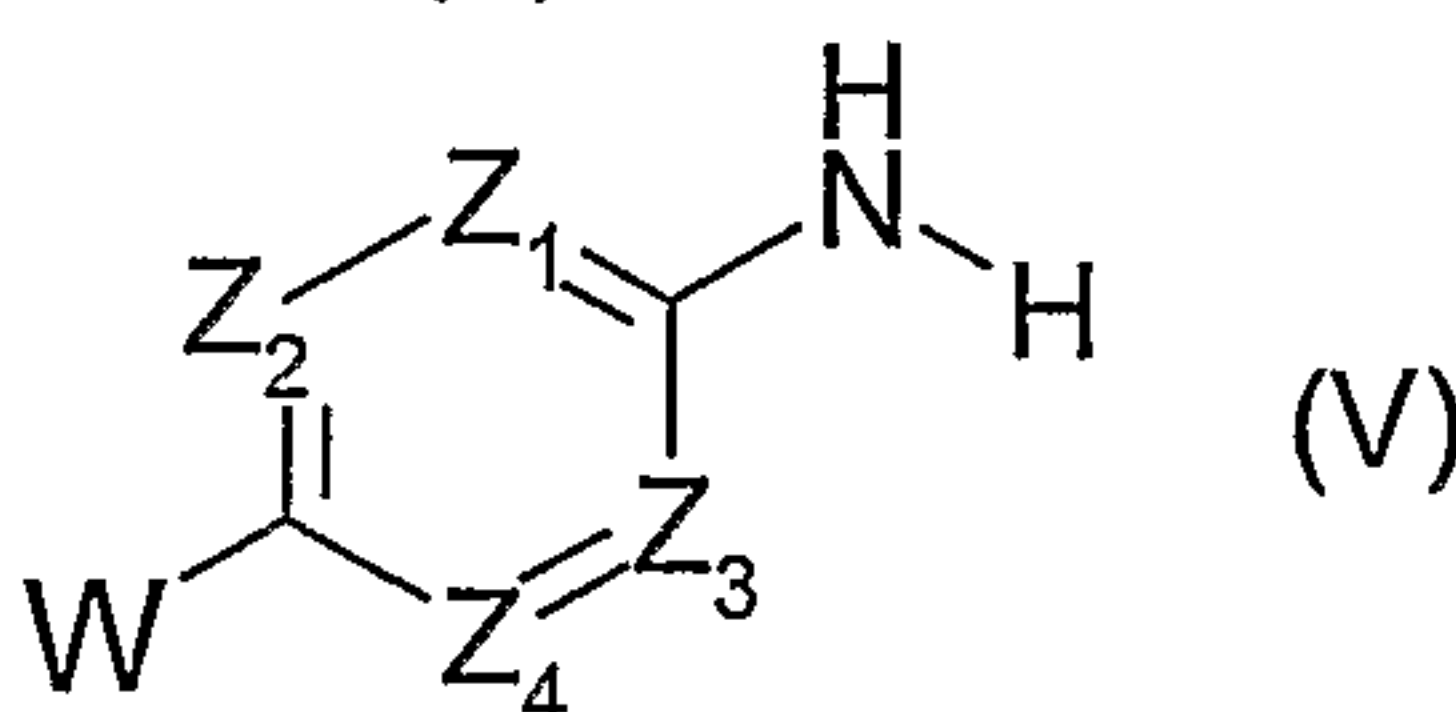


10 dans laquelle $W = Z$ et Z, Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, dans un solvant.

12. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV)

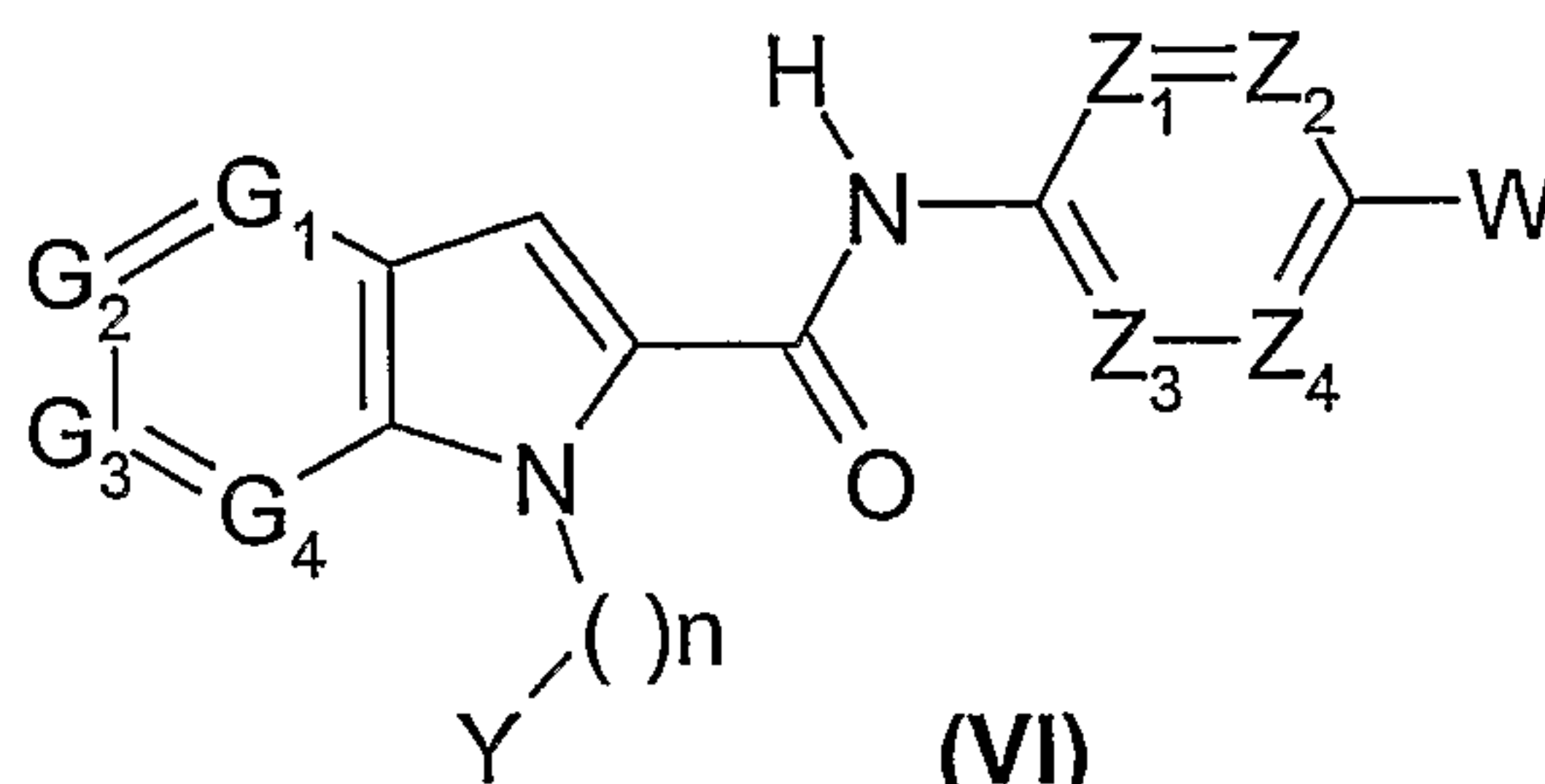


15 dans laquelle G_1 , G_2 , G_3 et G_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, avec une amine de formule générale (V)



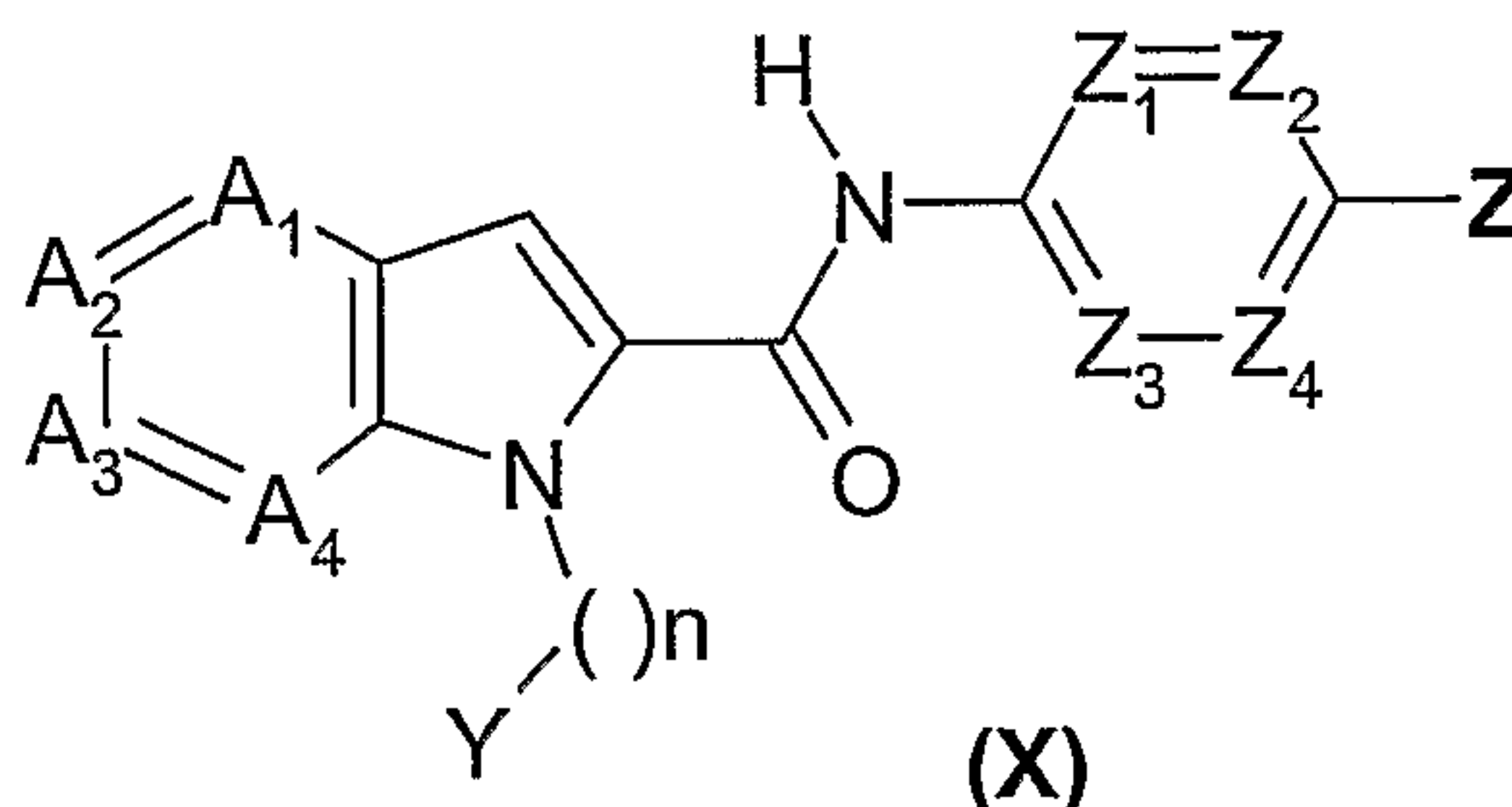
20 dans laquelle $W = Z$ et Z, Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'un agent de couplage, et éventuellement d'une base, dans un solvant.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (VI)



5 dans laquelle G_1 , G_2 , G_3 et G_4 , Y , n , Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et W représente un atome d'halogène, avec amine de formule $Z-H$, dans laquelle Z est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

10 14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (X)

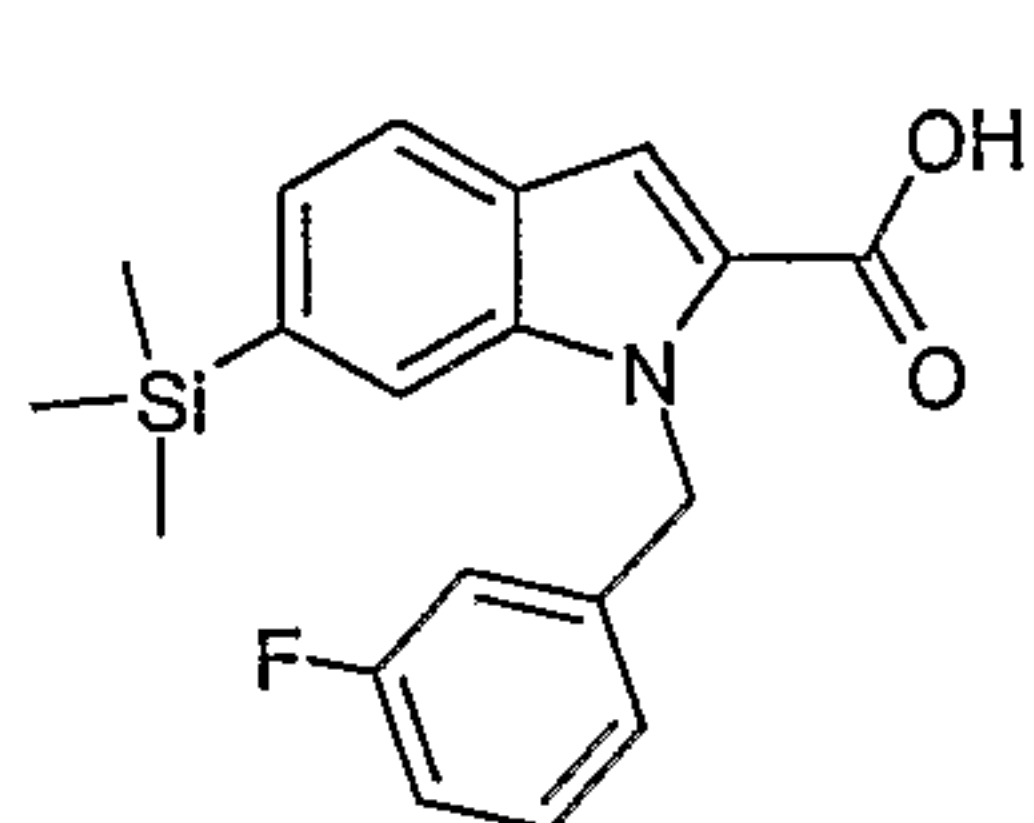


15 dans laquelle Y , n , Z , Z_1 , Z_2 , Z_3 et Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et A_1 , A_2 , A_3 et A_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-X$ ou un atome d'azote ; X étant tel que défini dans la formule générale (I) ; l'un des A_1 , A_2 , A_3 , A_4 et au maximum l'un des A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente un groupe $C-q$ où q est un atome d'halogène dans la position où le groupe silanyle doit être introduit,

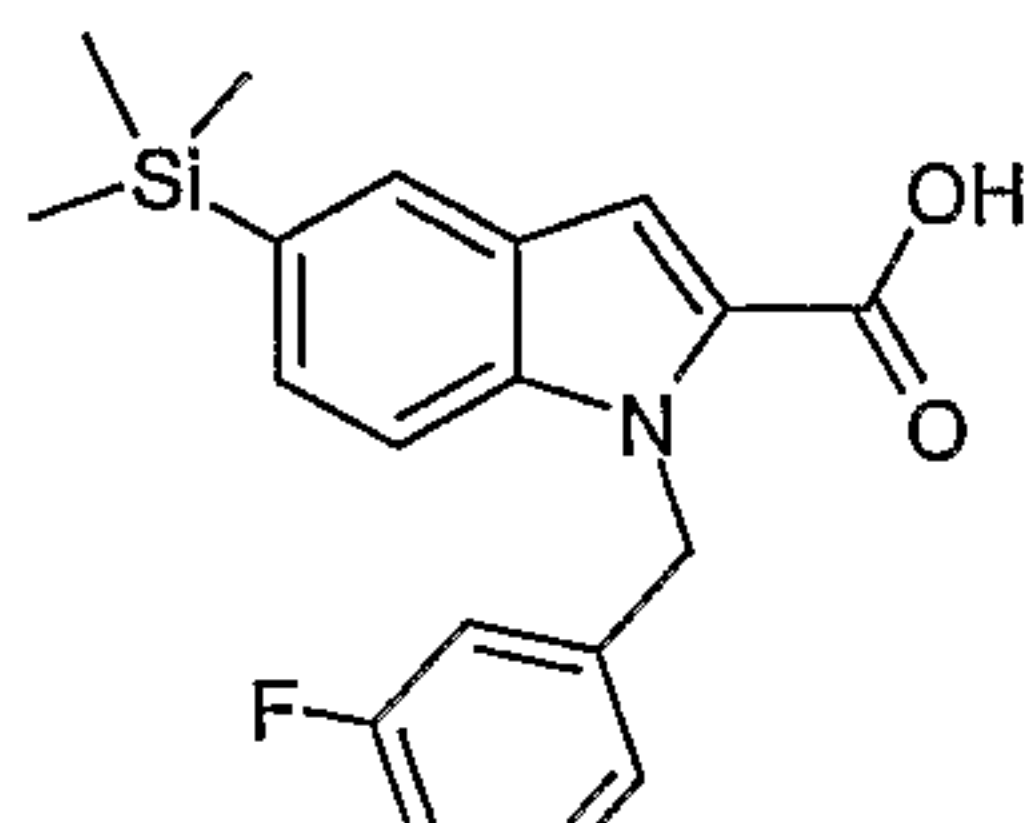
20 avec un silane de formule $SiH(X_1)(X_2)(X_3)$ dans laquelle X_1 , X_2 et X_3 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'une quantité catalytique d'un complexe métallique et d'une base dans un solvant.

15. Composé (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) ou (IVf) :

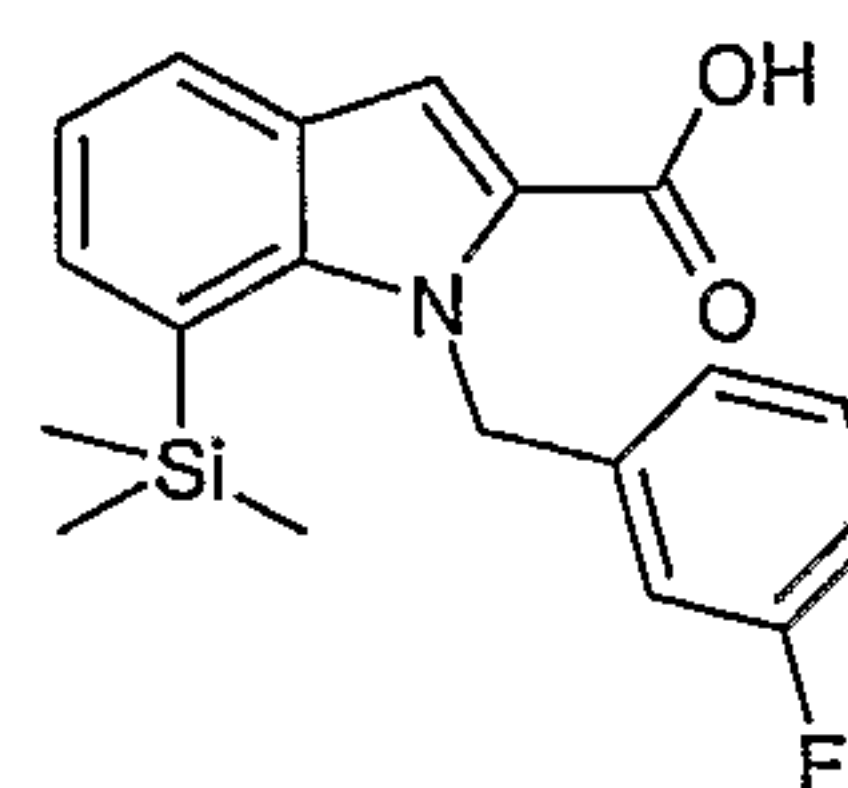
5



(IVa)

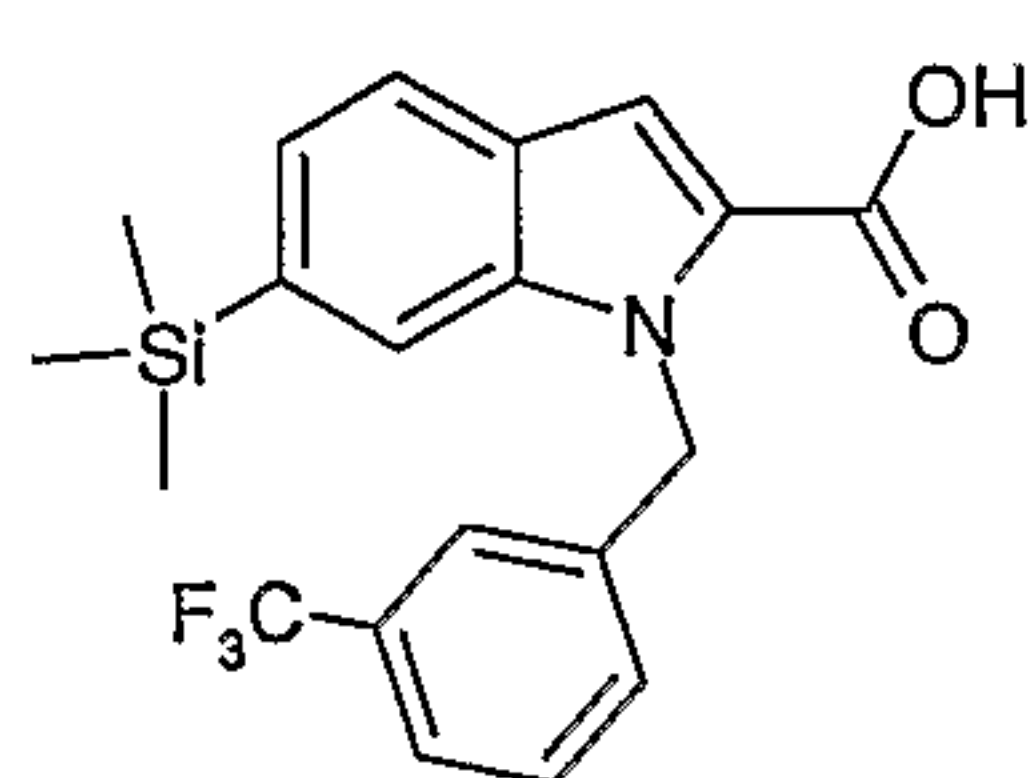


(IVb)

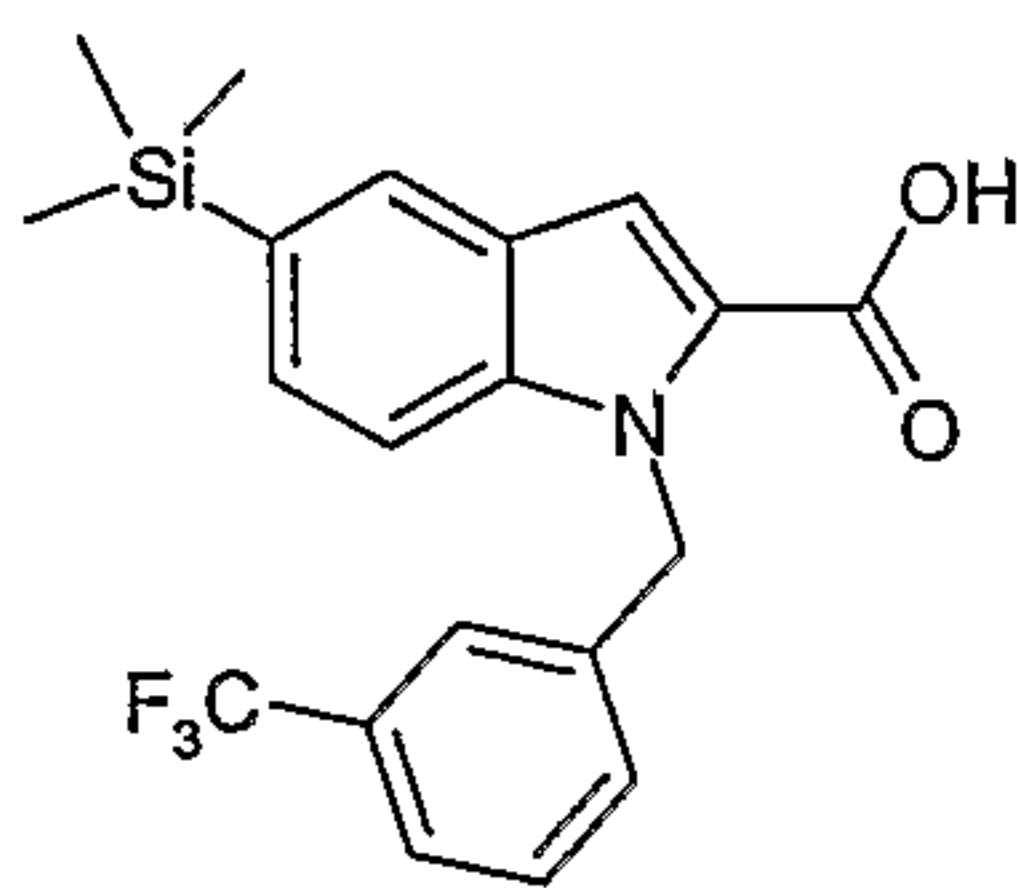


(IVc)

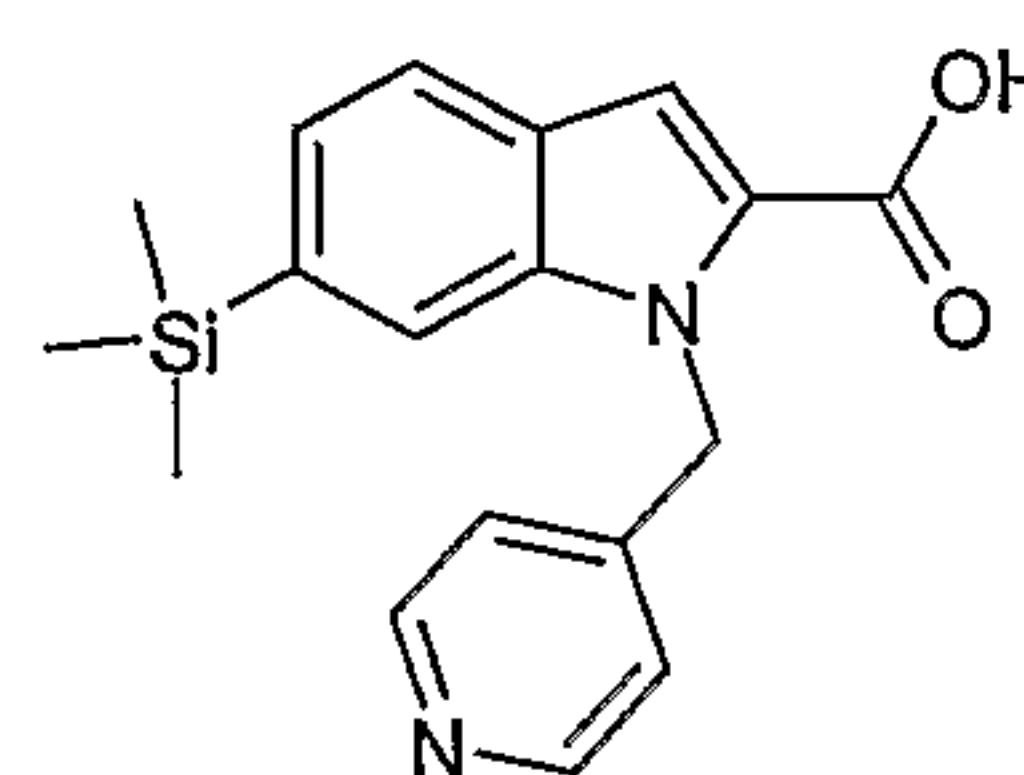
15



(IVd)



(IVe)



(IVf)

25

16. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, 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).

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

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et au traitement des pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur, l'inflammation, les désordres métaboliques, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastro-intestinaux, les désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona, la sclérose en plaques, la dépression, les cancers.

