

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 juin 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/050086 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/404, C07D 209/42, A61P 25/00, 9/00, 19/00,
37/00, 27/02, 35/00, 17/00, 1/00, 31/00, 5/14

(74) Mandataire : VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003499

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

(22) Date de dépôt international :
27 novembre 2003 (27.11.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
02/15086 29 novembre 2002 (29.11.2002) FR

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

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

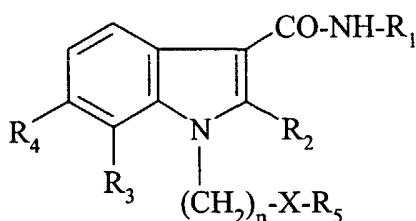
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint-Georges d'Orques (FR). RINALDI-CARMONA,
Mireille [FR/FR]; 2, rue des Fontardies, F-34680
Saint-Georges-d'Orques (FR). VERNHET, Claude
[FR/FR]; 320, chemin des Garbieides, F-34270 Le Triadou
(FR).

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

(54) Title: DERIVATIVES OF INDOLE-3-CARBOXAMIDE, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION OF
SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES D'INDOLE-3-CARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEU-
TIQUE



(57) Abstract: The invention relates to derivatives of indole-3-carboxamide hav-
ing general formula (I), wherein: R₁ represents a C₃-C₁₀ alkyl, a C₅-C₁₀ carbo-
cyclic radical which is unsubstituted or substituted one or more times by a methyl
group; R₂ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group; R₃ represents a
halogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group; R₄ represents a hydrogen or halogen atom
or a (C₁-C₄)alkyl group; R₅ represents a (C₁-C₄)alkyl group or a trifluoromethyl;
X represents a sulphur atom, a -NHSO₂- group or a -SO₂- group; and n is equal
to 2 or 3. The invention also relates to a method of preparing the aforementioned
derivatives and to the application of same in therapeutics.

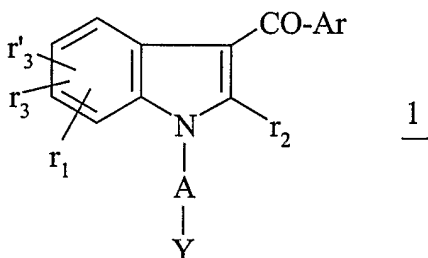
(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés d'indole-3-carboxamide de formule générale (I) : dans laquelle : R₁ représente : un
alkyle en C₃-C₁₀; un radical carbocyclique en C₅-C₁₀, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ; R₂
représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ; R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ; R₄
représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ; R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluoro-
méthyle ; X représente un atome de soufre, un groupe -NHSO₂- ou un groupe -SO₂- ; n est égal à 2 ou 3. Procédé de préparation et
application en thérapeutique.

WO 2004/050086 A1

DERIVES D'INDOLE-3-CARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

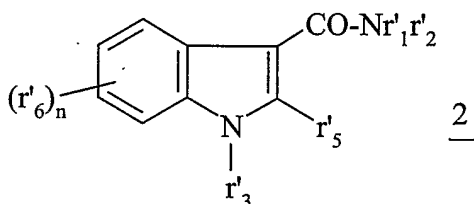
La présente invention se rapporte à des dérivés d'indole-3-carboxamide, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

Des dérivés de 3-aryloindole de formule :



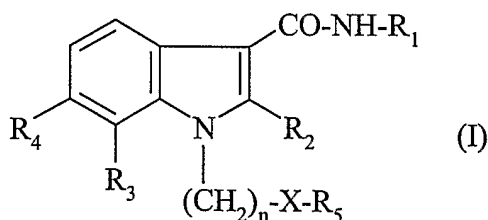
dans laquelle r_1 , r_2 , r_3 , r'_3 , A et Y ont différentes valeurs, sont décrits dans la demande de brevet internationale WO 02/42269 ; ces composés sont des agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

Des dérivés d'indole-3-carboxamide de formule :



dans laquelle r'_1 , r'_2 , r'_3 , r'_5 , r'_6 ont différentes valeurs, sont décrits dans la demande de brevet internationale WO 01/58869. Plus particulièrement, les propriétés modulatrices des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ des dérivés de 7-méthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1*H*-indole-3-carboxamide sont décrites dans Biorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 2399-2402.

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



dans laquelle :

- R_1 représente :

- . un alkyle en en C₃-C₁₀ ;
- . un radical carbocyclique en C₅-C₁₀, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 5 - R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;
- X représente un atome de soufre, un groupe -NHSO₂- ou un groupe -SO₂- ;
- n est égal à 2 ou 3.

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

15 Les composés de formule (I) peuvent contenir un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Les différents stéréoisomères ainsi que les racémiques font partie de l'invention.

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

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre 20 d'exemple on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, 1,1-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle ;
- un groupe carbocyclique en C₅-C₁₀ : un radical monocyclique ou un radical di ou tricyclique condensé ou ponté ; par radical monocyclique on entend un cycloalkyle 25 tel que par exemple cyclopentyle ou cyclohexyle ; par radical di ou tricyclique condensé ou ponté on entend par exemple le bicyclo[2.2.1]heptyle, le bicyclo[3.2.1]octyle, l'adamantyle.

30 Parmi les composés de formule (I) on distingue les composés de formule (Ia) dans laquelle X représente -NHSO₂-, les composés de formule (Ib) dans laquelle X représente -SO₂- et les composés de formule (Ic) dans laquelle X représente un atome de soufre.

Parmi les composés de l'invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un radical carbocyclique en C₅-C₈, non substitué ou substitué une 35 ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- R₂ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₅ représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- X représente un atome de soufre, un groupe -NHSO₂- ou un groupe -SO₂- ;
- 5 - n est égal à 2 ou 3.

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- R₁ représente un 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yle ou un bicyclo[3.2.1]oct-3-yle ;
- 10 - R₂ représente l'hydrogène ou un méthyle ;
- R₃ représente un atome de chlore, de fluor ou de brome ou un groupe méthyle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ;
- R₅ représente un méthyle ;
- n est égal à 3.

15 Parmi les composés objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

7-chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

20 6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-bromo-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-fluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

25 6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

30 7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

35 6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-bromo-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-fluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

5 6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

10 7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

15 6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-bromo-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

20 7-fluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

25 7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

30 7-chloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-bromo-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

35 7-fluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

5 7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-N-(1,3,3-triméthyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

10 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

15 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

20 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

25 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

30 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

35 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

5 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

10 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

15 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

20 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)propyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

25 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

30 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-6,7-difluoro-2-méthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-chloro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-bromo-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

35 N-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-7-fluoro-2,6-diméthyl-1-{3-(méthylsulfonyl)éthyl}-1*H*-indole-3-carboxamide.

N-1-adamantyl-7-chloro-2-méthyl-1-(3-((méthylsulfonyl)amino) propyl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2-méthyl-1-(3-((méthylsulfonyl)amino)propyl)-N-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide.

5 7-chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylthio)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-1-(3-((méthylsulfonyl)amino)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

10 6,7-dichloro-1-(3-(méthylthio)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo [2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

6,7-dichloro-1-(3-(méthylsulfonyl)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo [2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

6,7-dichloro-N-(1,1-diméthylpropyl)-1-(3-(méthylthio)propyl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

15 6,7-dichloro-N-(1,1-diméthylpropyl)-1-(3-(méthylsulfonyl)propyl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

6,7-dichloro-N-(2,2-diméthylpropyl)-1-(3-(méthylthio)propyl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

20 6,7-dichloro-N-(2,2-diméthylpropyl)-1-(3-(méthylsulfonyl)propyl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

Tout particulièrement, on préfère les composés suivants :

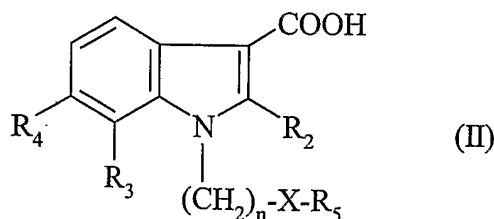
7-chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

25 6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

7-chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylthio)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

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

30 Ce procédé est caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel d'acide indole-3-carboxylique de formule :



35

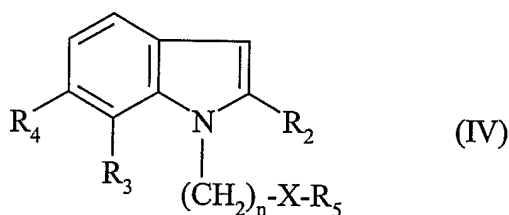
dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X et n sont tels que définis pour (I), par une amine de formule R_1NH_2 (III).

Par dérivé fonctionnel d'un acide de formule (II), on entend un chlorure d'acide, un anhydride ou encore l'acide opportunément activé par exemple avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de (1-benzotriazolyl)oxytris(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

La réaction est effectuée dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, le THF ou le DMF, en milieu basique, et en présence d'un agent de couplage tel que le BOP ou la dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

Un composé de formule (I) dans laquelle X représente un groupement SO_2 peut être préparé à partir d'un composé de formule (I) portant les mêmes substituants et dans lequel X est un atome de soufre, par action d'un agent oxydant tel que l'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA).

Les dérivés d'acide indole-3-carboxylique de formule (II) sont préparés à partir de dérivés indoliques correspondants de formule :

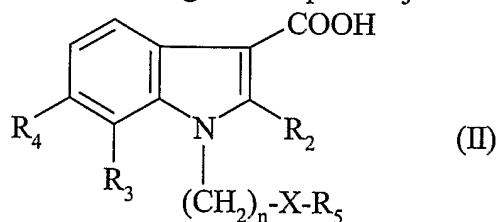


dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X et n sont tels que définis pour (I), par action d'un agent acylant. L'agent acylant peut être, par exemple, le chlorure d'oxalyle, ou encore le chlorure de trichloroacétyle. Dans ce dernier cas, le dérivé trichloroacétyle intermédiaire obtenu est ensuite traité successivement par une base forte puis un acide pour conduire à l'acide désiré.

Les dérivés indoliques de formule (IV) sont connus ou préparés par des procédés tels que ceux décrits dans WO 02/42269.

Les composés de formule (II) sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente :
 - . un alkyle en en C₃-C₁₀ ;
 - . un radical carbocyclique en C₅-C₁₀, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;
- X représente un atome de soufre, un groupe -NHSO₂- ou un groupe -SO₂- ;
- n est égal à 2 ou 3.

Les sels et esters alkyliques en C₁-C₆ ou l'ester benzylique des composés de formule (II) font également partie de l'invention.

On préfère les composés de formule (II) dans laquelle :

- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R₃ représente un atome de chlore ou de brome ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ;
- R₅ représente un groupe méthyle ;
- X représente un atome de soufre ou un groupe NHSO₂ ;
- n est égal à 3 ;

ainsi que leurs sels et esters alkyliques en (C₁-C₆) ou ester benzylique.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les exemples, on utilise les abréviations suivantes :

TA : température ambiante

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

TCE : 1,1,2,2-tétrachloroéthane.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, q : quatruplet, qt : quintuplet.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH^+) et le temps de rétention (t) en minutes.

5 On utilise une colonne Symetry Waters[®] MS C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, à température ambiante, débit 0,4 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

10 Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 90 % en 10 minutes avec un plateau à 90 % de B pendant 5 minutes.

On injecte 1 μ l de produit à analyser à la concentration de 1mg/ml.

La détection UV est effectuée à 210 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

EXEMPLE 1 : composé 1

15 7-Chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-[(1S)-endo-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)]-1*H*-indole-3-carboxamide.

A) Acide 7-chloro-2-méthyl-1-(3-((méthylsulfonyl)amino)propyl)-1*H*-indole-3-carboxylique.

20 Sous azote, on dissout 2 g de 7-chloro-2-méthyl-1-[3-(méthylsulfonylamino)propyl]indole dans 16 ml de TCE à TA et on ajoute 0,645 ml de chlorure d'oxalyle dans 7 ml de TCE. On chauffe à 120°C pendant 16 heures puis on refroidit à TA. Le milieu réactionnel est dilué par addition de 20 ml d'eau puis on le verse sur 50 ml d'une solution d'HCl à 10 %. On décante puis on lave la phase aqueuse par du DCM. Les phases organiques sont réunies puis lavées par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ puis on concentre à sec et on purifie par chromatographie sur silice en éluant par CH₂Cl₂-MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 1,33 g du composé attendu.

25 RMN : 1,8-2,0 ppm : m : 2H ; 2,7 ppm : s : 3H ; 2,9 ppm : s : 3H ; 3,1 ppm : q : 2H ; 4,5 ppm : t.e. : 2H ; 7,1-7,3 ppm : m : 3H ; 8,1 ppm : d : 1H.

30 B) (7-Chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-[(1S)-endo-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)]-1*H*-indole-3-carboxamide.

35 Sous azote, on introduit 0,63 g du composé de l'étape précédente dans 35 ml de DCM et on ajoute successivement à TA 0,35 g de chlorhydrate de (1S)-endo-1,1,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine. 0,765 ml de triéthylamine et 0,95 g d'hexafluorophosphate de (1-benzotriazolyl)oxytris(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP). On laisse sous agitation pendant 2 heures 15 minutes à TA et on contrôle par CCM qu'il n'y a plus de produit de départ. On verse le milieu réactionnel dans de

l'eau puis on extrait successivement par une solution de $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, par de l'eau par une solution de soude à 10 % puis par une solution saturée de NaCl . On sèche sur Na_2SO_4 et évapore les solvants puis on chromatographie une première fois sur silice en éluant par un mélange $\text{AcOEt}/\text{cyclohexane}$ (7/3 ; v/v). Le produit obtenu est chromatographié à nouveau sur silice en éluant par $\text{AcOEt}/\text{cyclohexane}$ (7/3 ; v/v). On obtient 230 mg de produit, $F = 134-136^\circ\text{C}$.

RMN : 0,8-2,1 ppm : m : 18H ; 2,6 ppm : s : 3H ; 2,9 ppm : s : 3H ; 3,1 ppm : q : 2H ; 3,7 ppm : d : 1H ; 4,5 ppm : t.e. : 2H ; 7,0-7,3 ppm : m : 4H ; 7,6 ppm : d : 1H.

EXEMPLE 2: composé 6

7-Chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylthio)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

A) Acide 7-chloro-2-méthyl-1-(3-((méthylthio)propyl)-1*H*-indole-3-carboxylique.

Sous azote on dissout 1,58 g de 7-chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylthio)propyl)indole dans 16 ml de TCE à TA. On ajoute 0,602 ml de chlorure d'oxalyle dans 8 ml de TCE et on agite à 120°C pendant 16 heures. On concentre à sec, puis on traite par 125 ml d'EtOH et 3,5 g de KOH à 80°C pendant 16 heures. On concentre à sec, reprend par $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$, on lave la phase organique par HCl 10 %, puis NaCl saturé. On sèche sur MgSO_4 et concentre. On obtient 1 g du composé attendu.

RMN : 1,9-2,2 ppm : m : 5H ; 2,6 ppm : t : 2H ; 2,8 ppm : s : 3H ; 4,6 ppm : m : 2H ; 7,1-7,3 ppm : m : 2H ; 8,1 ppm : d : 1H ; 12,3 ppm : s : 1H.

B) 7-Chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylthio)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

On mélange 0,94 g de l'acide obtenu à l'étape précédente avec 1,32 ml de triéthylamine, 0,6 g de chlorhydrate de fenchylamine et 1,64 g de PyBOP dans 40 ml de TCE. On porte à 100°C pendant 1 heure. On dilue avec du DCM et lave par un tampon $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$. On extrait les phases organiques successivement par H_2O , une solution de NaOH à 10 % et une solution saturée de NaCl puis on sèche sur MgSO_4 et concentre à sec. On chromatographie sur silice le produit brut obtenu en éluant par le mélange $\text{cyclohexane}/\text{acétate d'éthyle}$ (4/1 ; v/v). Après une deuxième chromatographie en éluant par DCM/MeOH (95/5 ; v/v), on obtient 0,8 g du composé attendu.

EXEMPLE 3: composé 7

7-Chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo [2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

On introduit 1,06 g d'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA) dans 30 ml de DCM, on refroidit à $+5^\circ\text{C}$ et on ajoute 0,73 g du composé obtenu à l'exemple

précédent dans 30 ml de-DCM. On laisse le milieu revenir à TA puis on agite 2 heures et demie. On verse le milieu réactionnel sur une solution de NaOH à 30 %, on lave deux fois la phase aqueuse par du DCM, puis on extrait les phases organiques réunies par NaOH à 10 %, H₂O, puis NaCl saturé. On sèche sur MgSO₄ et concentre à sec.
5 Deux chromatographies successives sur silice en éluant par du cyclohexane/acétate d'éthyle (3/2 ; v/v) permettent d'obtenir 80 mg de produit attendu, F = 122°C.

EXEMPLE 4: composé 4

6,7-Dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

10 A) Acide 6,7-dichloro-2-méthyl-1-(3-((méthylsulfonyl)amino)propyl)-1*H*-indole-3-carboxylique.

Sous azote on dissout 1,87 g de 6,7-dichloro-2-méthyl-1-(3-((méthylsulfonyl)amino)propyl)indole dans 14 ml de DCE. On ajoute goutte à goutte 0,54 ml de chlorure d'oxalyle dilué par 7 ml de DCE et on laisse agiter 2 heures à TA. On porte ensuite à 120°C pendant 16 heures. On concentre à sec et reprend par une solution de 15 3 g de KOH dans 120 ml d'EtOH et 2 ml d'eau. On porte à reflux 16 heures. On concentre à sec et reprend par un mélange AcOEt/H₂O. La phase organique est extraite 3 fois par H₂O, puis les phases aqueuses réunies sont diluées par AcOEt et acidifiées par HCl 35 %. On lave la phase organique par H₂O, puis NaCl saturé. On sèche sur MgSO₄ et concentre à sec. On obtient 0,85 g du composé attendu.

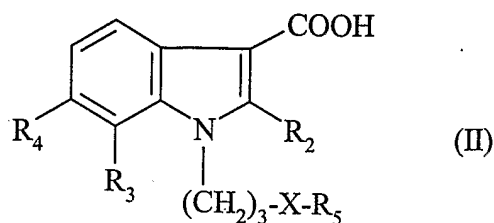
20 RMN : 1,7-2,0 ppm : qt : 2H ; 2,7 ppm : s : 3H ; 2,85 ppm : s : 3H ; 3,0 ppm : q : 2H ; 4,4-4,6 ppm : m : 2H ; 7,1 ppm : t : 1H ; 7,3 ppm : d : 1H ; 7,9 ppm : d : 1H ; 12,3 ppm : s : 1H.

25 B) 6,7-Dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide.

On mélange 0,84 g de l'acide obtenu à l'étape précédente avec 0,925 ml de triéthylamine, 0,42 g de chlorhydrate de fenchylamine, et 1,15 g de PyBOP dans 35 ml de DCE. On porte 1 heure à 100°C, on dilue par DCM et on lave avec du tampon KHSO₄/K₂SO₄, puis H₂O, NaOH 10 %, et enfin NaCl. On sèche sur MgSO₄, on concentre à sec. Le produit brut obtenu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient le composé attendu 0,52 g, F = 150-154°C.

30 En procédant comme décrit à l'Exemple 1, étape A (Préparation 1) à l'Exemple 2, étape A (Préparation 2) et à l'Exemple 4, étape A (Préparation 3), on a préparé les
35 acides intermédiaires de formule (II) décrit dans le Tableau ci-après :

TABLEAU 1



10

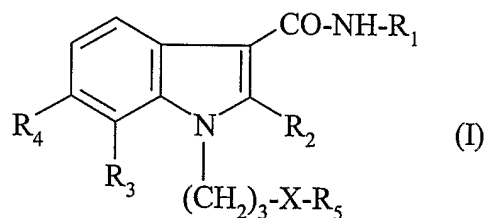
Préparations	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	Caractérisation
4	Me	Br	Me	NHSO ₂ Me	RMN : 1,8-2,0 ppm : m : 2H ; 2,4 ppm : s : 3H ; 2,75 ppm : s : 3H ; 2,9 ppm : s : 3H ; 3,1 ppm : q : 2H ; 4,6 ppm : m : 2H ; 7,1 ppm : m : 2H ; 7,9 ppm : d : 1H ; 12,1 ppm : s : 1H.
5	H	Cl	H	NHSO ₂ Me	RMN : 2,0 ppm : qt : 2H ; 2,9 ppm : s : 3H ; 2,95 ppm : q : 2H ; 4,6 ppm : t : 2H ; 7,0-7,2 ppm : m : 2H ; 7,3 ppm : d : 1H ; 8,05 ppm : d : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 12,2 ppm : s : 1H.
6	H	Cl	Cl	SMe	RMN : 2-2,2 ppm : m : 5H ; 2,4-2,6 ppm : m : 2H ; 4,6 ppm : t : 2H ; 7,4 ppm : d : 1H ; 8,05 ppm : d : 1H ; 8,2 ppm : s : 1H ; 12,4 ppm : s : 1H.

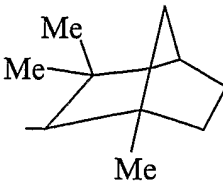
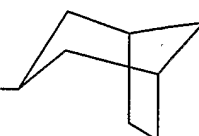
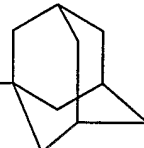
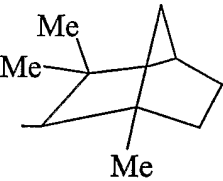
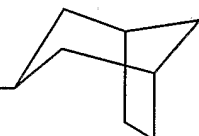
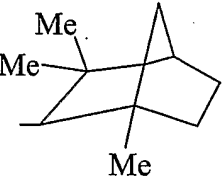
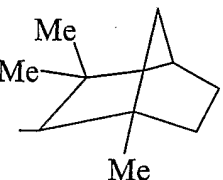
15

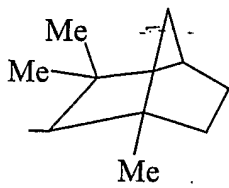
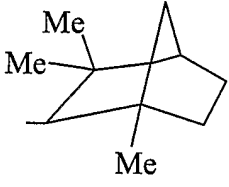
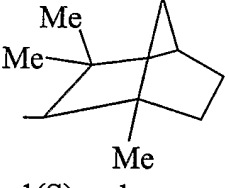
20

25 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau, Me représente un groupe méthyle, t-Bu un groupe t-butyle.

TABLEAU 2



Composés	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	-XR ₅	Caractérisation
1	 1(S) endo	Me	Cl	H	NHSO ₂ Me	RMN
2		Me	Cl	H	NHSO ₂ Me	MH ⁺ = 452,2 t = 8,81
3		Me	Cl	H	NHSO ₂ Me	F = 178-180°C
4	 1(S) endo	Me	Cl	Cl	NHSO ₂ Me	F = 150-154°C
5		Me	Br	Me	NHSO ₂ Me	F = 191-193°C
6	 1(S) endo	Me	Cl	H	SMe	MH ⁺ = 433,3 t = 11,66
7	 1(S) endo	Me	Cl	H	SO ₂ Me	F = 122°C

5	8	 1(S) endo	H	Cl	H	NHSO ₂ Me	F = 161-162°C
10	9	 1(S) endo	H	Cl	Cl	SMe	F = 62°C
15	10	 1(S) endo	H	Cl	Cl	SO ₂ Me	F = 89-92°C
20	11	n-pentyl	Me	Cl	H	NHSO ₂ Me	MH ⁺ = 414,2 t = 8,11
25	12	-C(CH ₃) ₂ Et	H	Cl	Cl	SMe	F = 100-103°C
	13	-CH ₂ -tBu	H	Cl	Cl	SMe	F = 170-173°C
	14	-C(CH ₃) ₂ Et	H	Cl	Cl	SO ₂ Me	F = 123-126°C
	15	-CH ₂ -tBu	H	Cl	Cl	SO ₂ Me	F = 208-211°C

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques.

Les composés selon l'invention ont montré une bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes (CB₂) et une affinité *in vitro* nettement plus faible pour les récepteurs aux cannabinoïdes (CB₁) qu'il s'agisse de récepteurs humains ou de récepteurs de rongeur. Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB₁ (Matsuda et al., Nature 1990, 346, 561-564) et CB₂ (Munro et al., Nature 1993, 365, 61-65) ont été exprimés. Pour les récepteurs humains, l'affinité *in vitro* aux cannabinoïdes CB₂ exprimé sous forme de K_i (constante d'inhibition) est

inférieure à 10^{-7} M et le rapport entre l'affinité pour les récepteurs CB₁ et celle pour les récepteurs CB₂ est d'au moins 100.

D'autre part les composés selon l'invention se comportent *in vitro* comme des agonistes spécifiques des récepteurs humains aux cannabinoïdes CB₂ versus CB₁, ils diminuent la production d'AMPC dans les cellules stimulées par de la forskoline et ce en inhibant l'adénylate cyclase. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Matsuda et al., Nature 1990, 346, 561-564.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité agoniste sélective de CB₂ des récepteurs aux cannabinoïdes.

Les composés selon l'invention ou leurs sels éventuels possèdent également une affinité *in vivo* pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse ou orale. Leur activité a été mise en évidence par des expériences de liaison *ex vivo* du [³H]-CP 55940. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I) ou un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des affections suivantes :

anémies autoimmunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, glomérulonéphrite, le rejet de greffe, les maladies affectant la lignée plasmocytaire ; les maladies allergiques: hypersensibilité retardée ou immédiate, rhinite allergique, dermatite de contact, conjonctivite allergique ; les maladies infectieuses parasitaire, virale ou bactérienne : SIDA, méningites ;

les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde, arthrite réactionnelle, ostéoarthrite, spondylite, spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée, goutte, vascularite, thyroïdite, maladie de Behcet, maladie de Crohn, maladie du colon irritable syndrome de colon irritable (en anglais IBD : inflammatory bowel disease et IBS : irritable bowel syndrome) ;

l'ostéoporose ; la douleur : les douleurs chroniques de type inflammatoire, les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ; les affections pulmonaires : maladies des voies

respiratoires, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires (en anglais COPD : chronic obstructive pulmonary disease), emphysème ; les maladies du système nerveux central et les maladies neurogénéralives : syndrome de Tourette, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée, chorée de Huntington, épilepsie, psychoses, dépression, lésions de la moëlle épinière ; la migraine, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier ceux consécutifs à une chimiothérapie ; les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, artériosclérose, crise cardiaque, ischémie cardiaque ; l'ischémie rénale ; les cancers : les tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cancéreuses, les cancers de poumon et cancers du poumon à petites cellules, les tumeurs de la prostate, les tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épiihéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendymomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuro-épiihéliomes, tumeur de l'épiphysse, épendymoblastomes, neuroectodermique, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwénnomes) ; les maladies gastro-intestinales ; l'obésité, les désordres du système immunitaire, notamment les maladies autoimmunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, dermatite de contact, syndrome de Sjögren's, syndrome de Guillain-Barré ; les cirrhoses et les cirrhoses chroniques du foie.

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 hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

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

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les

granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application
5 topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 20 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

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
10 habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

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

20

25

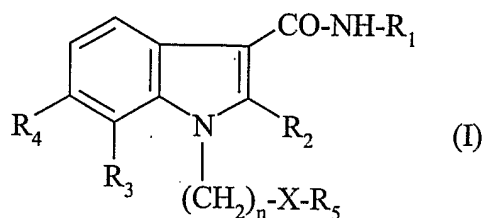
30

35

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

5



10

dans laquelle :

- R₁ représente :

. un alkyle en C₃-C₁₀ ;

. un radical carbocyclique en C₅-C₁₀, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

15

- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;

- X représente un atome de soufre, un groupe -NHSO₂- ou un groupe -SO₂- ;

20

- n est égal à 2 ou 3.

ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

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

- R₁ représente un 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yle ou un bicyclo [3.2.1]oct-3-yle ;

25

- R₂ représente l'hydrogène ou un méthyle ;

- R₃ représente un atome de chlore, de fluor ou de brome ou un groupe méthyle ;

- R₄ représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ;

- R₅ représente un méthyle ;

30

ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

le 7-chloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-[(1S)-endo-(1,3,3-triméthylbicyclo [2.2.1]hept-2-yl)]-1H-indole-3-carboxamide ;

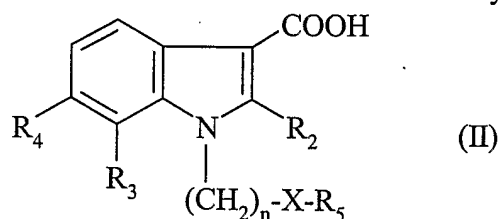
le 6,7-dichloro-2-méthyl-1-{3-[(méthylsulfonyl)amino]propyl}-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide ;

35

le 7-chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylthio)propyl)-N-(1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide ; ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

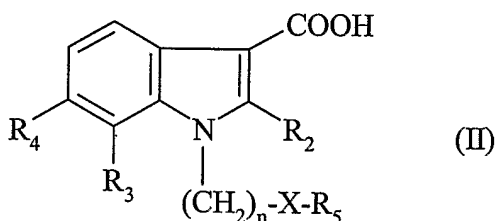
4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :

on traite un dérivé fonctionnel d'acide indole-3-carboxylique de formule :



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, X et n sont tels que définis pour (I), par une amine de formule R₁NH₂ (III).

5. Composé de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente :

- un alkyle en C₃-C₁₀ ;
- un radical carbocyclique en C₅-C₁₀, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;

- X représente un atome de soufre, un groupe -NHSO₂- ou un groupe -SO₂- ;

- n est égal à 2 ou 3 ;

ainsi que leur sels et esters d'alkyles en C₁-C₆ et l'ester benzylique.

6. Composés selon la revendication 5 de formule (II) dans laquelle :

- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

- R₃ représente un atome de chlore ou de brome ;

- R₄ représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ;

- R₅ représente un groupe méthyle ;

- X représente un atome de soufre ou un groupe NHSO_2 ;
- n est égal à 3.

ainsi que leur sels et esters d'alkyles en $\text{C}_1\text{-C}_6$ et l'ester benzylique.

- 5
7. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10
9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies allergiques, des maladies inflammatoires, des maladies autoimmunes, de la douleur, des cancers, des maladies gastro-intestinales, de l'obésité.
- 15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/404 C07D209/42 A61P25/00 A61P9/00 A61P19/00
 A61P37/00 A61P27/02 A61P35/00 A61P17/00 A61P1/00
 A61P31/00 A61P5/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/42269 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CONGY CHRISTIAN (FR); VASSE FA) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application claims tables 4,5	1-10
Y	WO 01/58869 A (PANDIT CHENNAGIRI R ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); WROBLESKI STEPHEN) 16 August 2001 (2001-08-16) cited in the application claim 5 page 94 - page 95; table 6	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

8 April 2004

Date of mailing of the international search report

26/05/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03499

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0242269	A	30-05-2002	FR 2816938 A1	24-05-2002
			AU 2200102 A	03-06-2002
			BG 107827 A	30-01-2004
			BR 0115580 A	09-09-2003
			CA 2427444 A1	30-05-2002
			CZ 20031392 A3	17-09-2003
			EE 200300244 A	15-10-2003
			EP 1339679 A1	03-09-2003
			WO 0242269 A1	30-05-2002
			HR 20030417 A1	31-08-2003
			NO 20031952 A	22-07-2003
			SK 6042003 A3	02-12-2003
			US 2004034090 A1	19-02-2004
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A	20-08-2001
			CA 2399791 A1	16-08-2001
			EP 1254115 A2	06-11-2002
			JP 2004502642 T	29-01-2004
			WO 0158869 A2	16-08-2001
			US 2002119972 A1	29-08-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/03499

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 7	A61K31/404	C07D209/42	A61P25/00	A61P9/00	A61P19/00
	A61P37/00	A61P27/02	A61P35/00	A61P17/00	A61P1/00
	A61P31/00	A61P5/14			
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE					
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)					
CIB 7	C07D	A61K			
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)					
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
Y	WO 02/42269 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CONGY CHRISTIAN (FR); VASSE FA) 30 mai 2002 (2002-05-30) cité dans la demande revendications tableaux 4,5				1-10
Y	WO 01/58869 A (PANDIT CHENNAGIRI R ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); WROBLESKI STEPHEN) 16 août 2001 (2001-08-16) cité dans la demande revendication 5 page 94 - page 95; tableau 6				1-10
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe					
° Catégories spéciales de documents cités:					
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent			*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention		
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date			*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément		
L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)			*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier		
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens			*&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
8 avril 2004			26/05/2004		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Kollmannsberger, M		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 03/03499

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0242269	A	30-05-2002	FR	2816938 A1	24-05-2002
			AU	2200102 A	03-06-2002
			BG	107827 A	30-01-2004
			BR	0115580 A	09-09-2003
			CA	2427444 A1	30-05-2002
			CZ	20031392 A3	17-09-2003
			EE	200300244 A	15-10-2003
			EP	1339679 A1	03-09-2003
			WO	0242269 A1	30-05-2002
			HR	20030417 A1	31-08-2003
			NO	20031952 A	22-07-2003
			SK	6042003 A3	02-12-2003
			US	2004034090 A1	19-02-2004

WO 0158869	A	16-08-2001	AU	3495801 A	20-08-2001
			CA	2399791 A1	16-08-2001
			EP	1254115 A2	06-11-2002
			JP	2004502642 T	29-01-2004
			WO	0158869 A2	16-08-2001
			US	2002119972 A1	29-08-2002
