(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
21 mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/041817 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00, C07D 471/16 // (C07D 471/04, 221:00), 209:00) (C07D 471/16, 239:00), 221:00), 209:00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003110

(22) Date de dépôt international :
21 octobre 2003 (21.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/13264 23 octobre 2002 (23.10.2002) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BOURRIE, Bernard** [FR/FR]; 678, rue de la Colline, F-34980 Saint-Gély-du-Fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10, rue Carl von Linné, F-34000 Montpellier (FR). **CIAPETTI, Paola** [IT/FR]; 39, domaine de l'Ile, F-67400 Illkirch-Graffenstaden (FR). **DEROCQ, Jean-Marie** [FR/FR]; 6, rue des Clauzes, F-34570 Murviel-les-Montpellier (FR). **JEGHAM, Samir** [TN/FR]; 206, rue des Asphodelles, FR-34980 Montferrier-Sur-Lez (FR). **MUNEAUX, Yvette** [FR/FR]; 266, chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). **WERMUTH, Camille-Georges** [FR/FR]; 3, rue de la Côte d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).

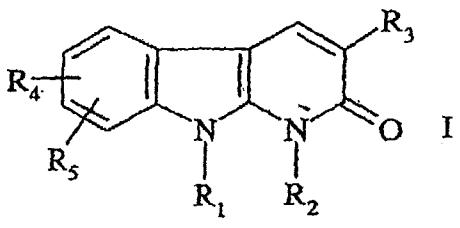
(74) Mandataire : **VARADY, Peter**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 3-PHENYL SUBSTITUTED PYRIDOINDOLONE, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE PYRIDOINDOLONE SUBSTITUES EN -3 PAR UN PHENYLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.



I

(57) Abstract: The invention concerns compounds having an anticancer activity, of formula (I) wherein: R_1 represents a hydrogen atom, a (C_1-C_4)alkyl group or a $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_n$-O-tetrahydropyran-2-yl, $(CH_2)_nNR'_6R'_7$, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCO_2(C_1-C_4)Alk$ or $(CH_2)_nCONR_6R_7$ group; R_2 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_4)alkyl group; or R_1 and R_2 together form a $(CH_2)_3$ group; R_3 represents a phenyl monosubstituted by a hydroxyl, hydroxymethyl, carboxy, (C_1-C_4)alkanyl, azido, (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, hydroxyiminomethyl, (C_1-C_4)alkylsulphonyl, trifluoromethyl, thiol, (C_1-C_4)alkylthio, cyano group or by a $(CH2)_mNR'_7R_{10}$, $CONR_6R_8$ or $O(CH_2)_nR_9$ group; a phenyl substituted by 2 to 5 identical or different substituents selected among a halogen atom, a (C_1-C_4)alkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxymethyl, (C_1-C_4)alkoxy, carboxy, (C_1-C_4)alkanyl, azido, (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, hydroxyiminomethyl, thiol, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)alkylsulphonyl, a phenyl, cyano group or by a $(CH_2)_mNR'_7R_{10}$, $CONR_6R_8$ or $O(CH_2)_nR_9$ group; or R_3 represents a benzodioxolyl group unsubstituted or substituted on the phenyl by a halogen atom; R_4 and R_5, identical or different, represent each independently a hydrogen or halogen or a hydroxyl, (C_1-C_4)alkyl, trifluoromethyl, phenyl, cyano, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) alkylsulphonyl group or a $O-(CH_2)_nNR_6R_7$ or $(CH_2)_nNR_6R_7$ group.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés ayant une activité anticancéreuse,répondant à la formule : (I) dans laquelle : R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou un groupement $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_n$-O-tétrahydropyran-2-yle, $(CH_2)_nNR'_6R'_7$, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCO_2(C_1-C_4)Alk$ ou $(CH_2)_nCONR_6R_7$; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle ; ou R_1 et R_2 ensemble forment un groupe $(CH_2)_3$; R_3 représente un phényle monosubstitué par un groupe hydroxyle, hydroxyméthyle, carboxy, (C_1-C_4)alcanoyle, azido, (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, hydroxyiminométhyle, (C_1-C_4)alkylsulfonyle, trifluorométhyle, thiole, (C_1C_4)alkylthio, cyano ou par un groupement $(CH2)_mNR'_7R_{10}$, $CONR_6R_8$ ou $O(CH_2)_nR_9$; un phényle substitué par 2 à 5 substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, trifluornéthyle, hydroxyle, hydroxyméthyle, (C_1-C_4)alcoxy, carboxy, (C_1-C_4)alcanoyle, azido, (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, hydroxyiminométhyle, thiole, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)alkylsulfonyle, un phényle, cyano ou par un groupement $(CH_2)_mNR'_7R_{10}$, $CONR_6R_8$ ou $O(CH_2)_nR_9$; ou R_3 représente un groupe benzodioxolyle non substitué ou substitué sur le phényle par un atome d'halogène ; R_4 et R_5 sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe hydroxyle, (C_1-C_4)alkyle, trifluorométhyle, phényle, cyano, (C_1-C_4)alcoxy, (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, $(C_1-C_4$)alkylsulfonyle ou un groupement $O-(CH_2)_nNR_6R_7$ ou $(CH_2)_nNR_6R_7$.

WO 2004/041817 A1

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.

(84) États désignés *(régional)* **:** brevet ARIPO (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).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

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