

**Utilisation de dérivés d'indole comme activateurs de NURR-1,
pour leur application en tant que médicament pour le traitement de la maladie
de Parkinson.**

La présente invention concerne de nouveaux composés indoliques,
5 préférentiellement des dérivés de type indole benzoïque, ainsi que leur procédé de
préparation et leur utilisation en tant que principe actif de médicaments, notamment
destinés au traitement et/ou à la prévention de maladies impliquant les récepteurs
nucléaires NURR-1. Plus spécifiquement, cette invention concerne l'utilisation de ces
10 composés pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention
des maladies neurodégénératives et en particulier de la maladie de Parkinson.

Art antérieur

Les maladies neurodégénératives sont définies comme des maladies
caractérisées par un dysfonctionnement progressif du système nerveux. Elles sont
15 souvent associées à une atrophie des structures du système nerveux central ou
périphérique touché. Elles incluent, entre autres, des maladies telles que la maladie
d'Alzheimer, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la maladie de Huntington, la maladie
de Parkinson, les maladies lysosomales, la paralysie supranucléaire progressive, la
sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique. Parmi ces maladies
20 neurodégénératives, la maladie de Parkinson est une affection qui touche environ
quatre millions de personnes dans le monde. Bien qu'elle affecte des individus de tout
âge, elle est plus commune chez les personnes âgées (avec 2 % de la population des
personnes de plus de 65 ans touchées par cette maladie). Elle est caractérisée par une
dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. Ces types de
25 neurones synthétisent la dopamine et l'utilisent comme neurotransmetteurs.

On a pu établir une relation entre le déficit de la dopamine et les troubles
nerveux. La dopamine exerce un rôle central dans le contrôle des mouvements
volontaires, les fonctions cognitives et le développement de comportements associés
aux émotions.

30 La stratégie thérapeutique actuelle pour le traitement de la maladie de Parkinson
repose sur l'atténuation des symptômes en suppléant la déficience en dopamine par
l'administration d'un précurseur métabolique tel que la L-DOPA.

Or, aujourd'hui, l'augmentation de la fréquence de cette pathologie a rendu nécessaire le développement de nouveaux agents thérapeutiques, exerçant un rôle bénéfique dans la survie et la différenciation neuronale.

5 Ce développement a conduit à identifier des composés capables d'activer les récepteurs nucléaires impliqués dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson.

Fortement exprimé dans le cerveau, le facteur de transcription NURR-1, membre de la superfamille des récepteurs nucléaires orphelins, a été identifié comme ayant un rôle essentiel dans le développement et le maintien des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Zetterstrom, Solomin et al. 1997, Science. 1997
10 Apr 11;276(5310):248-50).

Le récepteur nucléaire NURR-1 intervient dans le maintien du phénotype dopaminergique via la régulation des gènes spécifiques des neurones dopaminergiques (DA). Il favorise aussi la survie des neurones DA en les protégeant des agressions toxiques. Le récepteur nucléaire NURR-1 sert donc de facteur de
15 transcription spécifique des neurones dopaminergiques pour lequel les activités pourraient être régulées en modulant la neurotransmission dopaminergique dans la maladie de Parkinson.

Ce récepteur se lie à l'ADN sous forme de monomères, d'homodimères ou d'hétérodimères avec RXR (Retinoid X Receptor) un récepteur nucléaire qui est
20 l'hétéropartenaire de nombreux autres membres de la famille des récepteurs nucléaires. RXR intervient dans de nombreux processus physiologiques comme le métabolisme des lipides et du glucose, le développement et la différenciation. NURR-1 interagit ainsi avec les isoformes α et γ de RXR. RXR α est exprimé de façon ubiquitaire alors que l'expression de RXR γ se concentre principalement dans le
25 cerveau et notamment dans le striatum, l'hypothalamus et l'hypophyse.

Les complexes formés NURR-1/RXR α et NURR-1/RXR γ sont capables de réguler la transcription en réponse à un ligand de RXR. RXR module donc positivement le potentiel d'activation de la transcription de NURR-1.

L'identification de composés capables d'induire l'activité des complexes
30 NURR-1/RXR α et NURR-1/RXR γ devrait en conséquence permettre de disposer de nouvelles voies pour traiter la maladie de Parkinson.

On connaît par le document WO2003/015780 des composés hétérocycliques actifs pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Par ailleurs, les documents WO2004/072050, FR 2 903 105, FR 2 903 106 et FR 2 903 107 décrivent des composés activateurs du récepteur NURR-1, tandis que l'utilisation de composés hétérocycliques modulateurs de l'activité des récepteurs de la famille des NGFI-B (dont NURR-1 est un membre) est décrite dans le document
5 WO2005/047268.

Par ailleurs, divers composés indoliques ont été décrits dans l'art antérieur. Ainsi :

- les documents WO 00/46196 et WO 99/07678 divulguent des composés dérivés de l'acide indole-2-carboxylique pour leur activité anti-inflammatoire ;
- 10 - le document WO 98/41092 décrit des dérivés d'indole-2-carboxamide actifs contre la douleur ;
- le document WO2005/056522 décrit des dérivés de l'indole qui trouvent application en tant que principes actifs de médicaments pour le traitement de certaines maladies du système cardiovasculaire.
- 15 Enfin, par les documents : Journal of Organic Chemistry, vol. 54, no.14, 1989, pages 3264-3269 ; Journal of Organic Chemistry, American Chemical Society, Easton.; vol. 57, 23 octobre 1992, pages 5891-5899 ; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 35, no. 26, 1992, pages 4854-4857 ; Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1, Chemical Society, no. 12, 1 janvier 1991, pages 3165-3172 ; Journal
20 of Organic Chemistry, American Chemical Society, Easton.; vol. 50, no. 26, 27 décembre 1985, pages 5451-5457 ; EP 1 086 950 ; Heterocycles, Elsevier Science Publishers B. V. Amsterdam, NL, vol. 34, no. 8, 27 avril 1996, pages 1613-1621 et WO2001082909, on connaît les composés suivants :
- Acide 2-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
- 25 - Acide 2-[[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridine-carboxylique ;
- Acide 2-[[6-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-carboxylique ;
- Acide 4-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridinecarboxylique ;
- 30 - Acide 3-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 4-pyridinecarboxylique ;
- Acide 4-[[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-carboxylique ;
- Acide 2-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-benzoïque ;

- Acide 3-[[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 4-pyridine-carboxylique ;
- Acide 4-[1-hydroxy-1-[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]éthyl]- 3-pyridinecarboxylique ;
- 5 - Acide 4-[1-[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]éthyl]- 3-pyridine-carboxylique ;
- Acide 4-[[3-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-carboxylique, ester méthylique ;
- Acide 5-[hydroxy[5-(méthylthio)-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl] méthyl]-2-
- 10 furancarboxylique, ester éthylique ;
- Acide 5-[[5-(méthylthio)-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-furan-carboxylique, ester éthylique ;
- Acide 4-[[3-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-carboxylique ;
- 15 - 4-[[1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-benzonitrile.

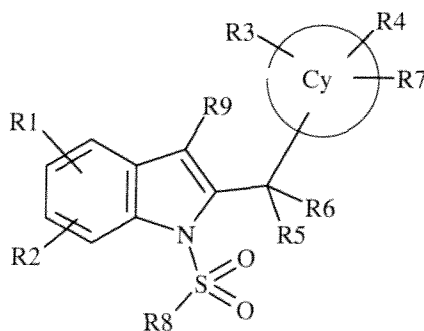
Dans tous ces documents, lesdits composés sont présentés comme intermédiaires de synthèse.

Objet de l'invention

- 20 Selon un premier aspect, la présente invention concerne des composés dérivés de l'indole qui sont des agonistes NURR-1/RXR α et NURR-1/RXR γ , capables d'inhiber la dégénérescence des neurones observée dans la maladie de Parkinson pour leur utilisation en tant que médicament et sont choisis parmi :

i) les composés de formule :

25



(I)

dans laquelle :

Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ;

- 5 R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogéné, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hétérocyclique ayant 4 à 6 atomes, un groupe -SCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NHR ou -NR₂;
- 10 R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;
- R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe
- 15 hydroxy ;
- ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe éthylène (C=CH₂) ou un groupe carbonyle (C=O) ;
- R7 représente un groupe -COOR, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un
- 20 groupe -CN ;
- R8 représente :
- un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone ;
 - un groupe aryle, hétéroaryle, cyclique ou hétérocyclique, non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants identiques ou différents, choisis
- 25 parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, ou éventuellement hydroxylés, les groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, le groupe phénoxy, les groupes cycliques ayant 3 à 6 atomes de carbone, les groupes aryle et hétéroaryle, en
- 30 particulier phényle et pyrazolyle, non substitués ou substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes SCHF₂ et acyl-morpholine ;

R9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone.

- 5 ii) les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule (I).

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne les composés précités pour leur utilisation en tant que substances thérapeutiquement actives, dans le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives, en particulier la maladie de Parkinson, ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

- 10 Selon un troisième aspect, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies dans lesquelles le récepteur NURR-1 est impliqué, notamment des neurodégénérescences, comme en particulier la maladie de Parkinson.

- 15 Selon un quatrième aspect, la présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de l'indole qui sont des agonistes NURR-1/RXR α et NURR-1/RXR γ , capables d'inhiber la dégénérescence des neurones observée dans la maladie de Parkinson, qui sont choisis parmi les composés de formule (I) telle que définie précédemment à l'exclusion des composés suivants :

- 20 - Acide 2-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 2-[[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 2-[[6-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
25 - Acide 4-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 3-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-4-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 4-[[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 2-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-benzoïque ;
30 - Acide 3-[[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-4-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 4-[1-hydroxy-1-[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]éthyl]-3-pyridinecarboxylique ;

- Acide 4-[1-[5-méthoxy-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]éthyl]- 3-pyridine-carboxylique ;
- Acide 4-[[3-chloro-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-carboxylique, ester méthylique ;
- 5 - Acide 5-[hydroxy[5-(méthylthio)-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl] méthyl]-2-furancarboxylique, ester éthylique ;
- Acide 5-[[5-(méthylthio)-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-furan-carboxylique, ester éthylique ;
- Acide 4-[[3-bromo-1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-
- 10 carboxylique ;
- 4-[[1-(phénylesulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-benzonitrile.

Selon un dernier aspect de l'invention, la présente demande vise à couvrir une méthode de prévention et/ou de traitement des maladies dans lesquelles le récepteur NURR-1 est impliqué, notamment les maladies neurodégénératives, et plus

15 particulièrement la maladie de Parkinson, qui consiste à administrer à un patient en ayant besoin une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un tel composé.

Description détaillée

20 On entend par "groupe alkyle", une chaîne hydrocarbonée saturée qui peut être linéaire et ayant au moins 1 atome de carbone ou ramifiée ou cyclique et ayant au moins 3 atomes de carbone (également désigné par l'expression "cycloalkyle"). Par exemple et sans limitation, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone peut être un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, 1-méthyléthyle, 1-

25 méthylpropyle, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cyclopentylméthyle.

On entend par "halogène", un atome de brome, de fluor ou de chlore.

On entend par "groupe alkyle partiellement ou totalement halogéné" un groupe

30 alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel un (ou plusieurs) atome(s) d'hydrogène est(sont) remplacé(s) par un(ou des) atome(s) d'halogène. A titre d'exemple de tel groupe, on peut citer les groupes difluorométhyle ou trifluorométhyle.

On entend par "groupe alkyle hydroxylé" un groupe alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel un atome d'hydrogène est remplacé par un groupe hydroxy.

On entend par "groupe alcoxy", un groupe OR dans lequel R est un groupe alkyle tel que défini précédemment. A titre d'exemple de groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, 1-méthyléthoxy, 1,1-diméthyléthoxy, 1-méthylpropoxy, 2-méthylpropoxy ou cyclopropylméthoxy.

On entend par "groupe aryle", un groupe hydrocarboné aromatique monocyclique ou bicyclique ayant de 6 à 12 atomes de carbone. A titre d'exemple de groupe aryle, on peut citer les groupes phényle et naphthyle.

On entend par "groupe hétéroaryle", un groupe hydrocarboné aromatique monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant au moins un hétéroatome dans l'un des cycles, ledit hétéroatome étant choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre (ainsi que leur forme oxydée, comme par exemple le N-oxyde, le sulfoxyde ou la sulfone).

Un groupe hétéroaryle peut être par exemple un groupe monocyclique ayant 5 ou 6 chaînons, un groupe bicyclique ayant 7 à 11 chaînons ou un groupe tricyclique ayant 10 à 16 chaînons, ledit groupe contenant 1 à 3 hétéroatomes, de préférence 1 ou 2 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre.

A titre d'exemple de groupe hétéroaryle monocyclique ayant 5 ou 6 chaînons (également désigné par l'expression "groupe hétéroaromatique"), on peut citer les groupes pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, triazolyle, furanyle, thiényle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle et triazinyle.

A titre d'exemple de groupe hétéroaryle bicyclique, on peut citer les groupes benzothiazolyle, benzoxazolyle, benzoxazinone, benzoxadiazolyle, 1,3-benzodioxolyle, benzofuryle, benzopyrazinyle, benzothiényle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzopyranyle, pyrrolopyridynyle, furopyridinyle, isoquinolinyle, quinolinyle et imidazothiazolyle.

On entend par "groupe cyclique", un groupe hydrocarboné saturé ou partiellement insaturé contenant 1 à 3 cycles ayant de 3 à 8 atomes de carbone par cycle.

A titre d'exemple de groupe monocyclique, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclobutényle, cyclopentényle et cyclohexényle.

5 A titre d'exemple de groupe bicyclique, on peut citer le groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène.

On entend par "groupe hétérocyclique", un groupe cyclique tel que défini précédemment, dont un (ou plusieurs) atome(s) de carbone (éventuellement associés à un ou plusieurs atomes d'hydrogène) est(sont) remplacé(s) par un (ou plusieurs) hétéroatome(s) choisis notamment parmi l'oxygène et l'azote.

10 A titre d'exemple de groupe hétérocyclique, on peut citer les groupes monocycliques tels que les groupes tétrahydrofuryle, pipéridinyle, pyrrolidinyl, tétrahydropyranyyle, morpholinyle, thiamorpholinyle, ou encore les groupes bicycliques tels que les groupes dihydroquinazolinyle, dihydrobenzofuryle, notamment 2,3-dihydrobenzofuryle, dihydrobenzothiényne, dihydrobenzoxazinyle, 15 notamment 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle et 3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, dihydrobenzodioxinyle, notamment 2,3-dihydrobenzodioxinyle, dihydrobenzopyrannyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 2,3-dihydroindolyle, dihydrobenzodioxépinyle notamment 3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxépinyle.

On entend par "groupe bioisostère d'acide carboxylique", un groupe présentant 20 des similitudes chimiques et physiques et produisant des propriétés biologiques largement semblables à un groupe carboxylique comme décrit dans Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986,21, p. 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995,343, p.105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres".

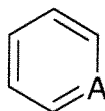
25 A titre d'exemple de groupe bioisostère d'acide carboxylique, on peut citer les groupes acyl-hydrazines optionnellement substitués, acyl-hydrazine carboxylates optionnellement substitués, alkyl et aryl sulfonylcarbamoyle optionnellement substitués, sulfonamides optionnellement substitués, oxadiazolones, phosphonates optionnellement substitués, isothiazoles optionnellement substitués, isoxazoles 30 optionnellement substitués, isoxazolones optionnellement substitués, tétrazoles, thiazolidine-diones optionnellement substitués, thioxothiazolidinones optionnellement substitués.

Les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R5 et R6 sont différents présentent un centre asymétrique. Pour ces composés, l'invention couvre aussi bien le composé racémique que chacun des isomères optiques considérés séparément.

- 5 Les composés de formule (I) dans laquelle R7 représente un groupe COOH sont des acides carboxyliques qui peuvent être utilisés sous la forme d'acides libres ou sous la forme de sels, lesdits sels étant obtenus par combinaison de l'acide avec une base minérale ou organique non toxique, de préférence pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases minérales, on peut utiliser par exemple les hydroxydes de
- 10 sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium. Parmi les bases organiques, on peut utiliser par exemple les amines, les aminoalcools, des acides aminés basiques tels que la lysine ou l'arginine ou encore des composés porteurs d'une fonction ammonium quaternaire tels que par exemple la bétaine ou la choline.

- 15 Une première famille de composés selon l'invention répond à la formule I dans laquelle :

Cy représente un groupe de formule



dans laquelle :

- A représente un atome de carbone monosubstitué par un atome d'hydrogène ou un
- 20 atome d'azote;
- ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 chaînons et comportant un ou deux hétéroatomes;
- R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone,
- 25 éventuellement totalement ou partiellement halogéné, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hétérocyclique ayant 4 à 6 atomes ou un groupe OCF₃ ;
- R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ;

ou R5 et R6 forment avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe éthylène ou carbonyle;

R7 représente un groupe –COOR, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un groupe –CN ;

R8 représente :

- un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 - un groupe aryle, hétéroaryle, cyclique ou hétérocyclique, non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, ou éventuellement hydroxylés, les groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement
- 15 totalement ou partiellement halogénés, le groupe phénoxy, les groupes cycliques ayant 3 à 6 atomes de carbone, les groupes aryle et hétéroaryle, en particulier phényle et pyrazolyle, non substitués ou substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes SCHF₂ et acyl-
- 20 morpholine ;

R9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (linéaire ou ramifié) ayant 1 à 4 atomes de carbone.

25 Une famille préférée de composés selon l'invention est constituée des composés de formule I précitée, dans laquelle :

R8 représente :

- un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone ;
- un groupe phényle substitué par un ou deux substituants identiques ou différents,
- 30 choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, ou éventuellement hydroxylés, les groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, le groupe phénoxy, les groupes cycliques

ayant 3 à 6 atomes de carbone, les groupes aryle et hétéroaryle, en particulier phényle et pyrazolyle, non substitués ou substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes SCHF₂ et acyl-morpholine ;

- 5 - un groupe naphthyle ; un groupe thiényle non substitué ou substitué par un groupe phényle ; un groupe pyridinyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi les groupes alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe phénoxy, les groupes hétérocycliques ayant 6 chaînons, en particulier le groupe morpholinyle ;
10 un groupe benzofuranyle ; un groupe dihydrobenzoxazinone substitué par un groupe méthyle ;
 - un groupe tétrahydronaphtyle, non substitué ou substitué par un à quatre groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzodioxinyle non substitué ou substitué par un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzodioxazinyle non substitué ou substitué par un groupe alkyle ayant 1 à 4
15 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzodioxépinyle, un groupe pipéridinyle, un groupe dihydrobenzofuranyle non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzopyranyle non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone.

- Parmi les composés de l'invention, on préfère plus particulièrement les
20 composés de formule I, dans laquelle l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- Cy représente un noyau phényle, pyridyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle ou thiazolyle ;
 R1 représente un atome d'hydrogène, l'atome de chlore, l'atome de brome, un groupe -CF₃, OCH₃, -OCF₃, -C(CH₃)₃ ou pyrrolidinyle ;
25 R2 représente un atome d'hydrogène ;
 R3 représente l'atome d'hydrogène, l'atome de chlore, l'atome de fluor, un groupe hydroxy, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ;
 R4 représente un atome d'hydrogène ou l'atome de fluor ;
 R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène,
30 un groupe méthyle ou hydroxy ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe éthylène ou carbonyle ;
 R8 représente un groupe phényle substitué par un groupe alkyle en C₃-C₄ ramifié ; et

R9 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe méthyle, de préférence un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de l'invention, on préfère encore les composés de formule I, dans laquelle le groupe R7 représente un groupe bioisostère d'acide carboxylique et plus particulièrement les groupes isoxazolones optionnellement substitués, oxadiazolones, alkyl et aryl sulfonylcarbamoyl optionnellement substitués.

A titre de composés particulièrement préférés, on peut citer :

- l'acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,
- 10 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,
- l'acide 6-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]hydroxyméthyl]-3-pyridinecarboxylique,
- l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-
15 indol-2-yl]méthyl]-3-fluoro-benzoïque,
- l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique,
- l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,
- 20 l'acide 5-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,
- l'acide 4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,
- l'acide 5-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,
- 25 l'acide 4-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,
- l'acide 5-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique,
- 30 l'acide 5-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-3-carboxylique,

l'acide 4-{[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl}-1-méthyl-1H-pyrrole-2-yl-carboxylique (1,1-diméthyléthyl) ester,

5 l'acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique éthyl ester,

l'acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique éthyl ester,

l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester,

10 l'acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,

l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester,

15 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque,

l'acide 4-[[[1-[3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester,

l'acide 4-[[[1-[3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,

20 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque,

l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthyl]-thiophène-2-carboxylique méthyl ester,

25 l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-benzoïque,

30 l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-méthoxy-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-chloro-6-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-pyridine carboxylique,

l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-chloro-benzoïque,

5 l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-fluoro-benzoïque,

10 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]fluoro-méthyl]benzoïque,

le 4-[1-[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2H-tétrazol-5-yl-benzyl,

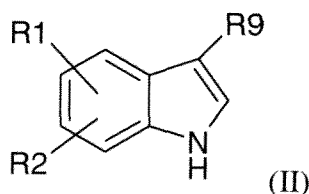
le N-[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzyl]-méthanesulfonamide ;

15 et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon un premier procédé consistant à :

a) faire réagir le composé de formule II

20



dans laquelle :

25 R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogéné, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe -SCH₃, -OCF₃, un groupe hétérocyclique ayant 4 à 6 atomes, -NH₂, -NHR ou -NR₂ ;

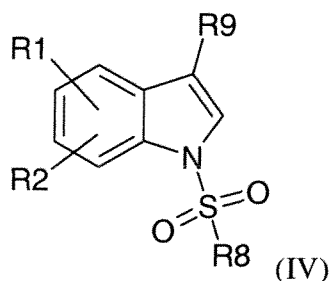
30 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

R9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;
avec un composé de formule (III)

5 R_8SO_2Cl (III)

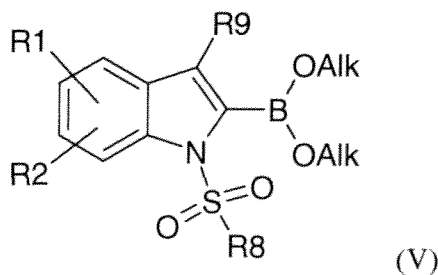
dans laquelle :

R8 représente un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle ou hétéroaryle, substitué ou non, un groupe cyclique ou hétérocyclique, substitué ou non ;
en présence d'un solvant, comme par exemple le tétrahydrofurane, et d'une base,
10 comme par exemple l'hydruide de sodium, à température ambiante, pendant environ 2 à 24 heures, pour obtenir le composé de formule IV :



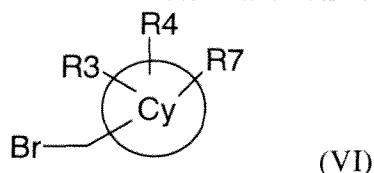
dans laquelle :

15 R1, R2, R8 et R9 conservent la même signification que dans les composés de départ ;
b) faire réagir le composé de formule IV avec un borate de formule $B(OAlk)_3$
dans laquelle Alk représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbones, tel
qu'en particulier $B(OiPr)_3$, en présence d'une base, comme en particulier le butyl-
lithium (BuLi) ou le diisopropyle amidure de lithium (LDA), et d'un solvant tel que le
20 tétrahydrofurane ou l'éther, à une température d'environ $-100^\circ C$ à température
ambiante, de préférence à $-78^\circ C$, pendant une durée d'environ 1 à 24 heures, de
préférence 18 heures, pour obtenir le composé de formule V :



dans laquelle R1, R2, R8, R9 et Alk conservent la même signification que dans les composés de départ ;

c) faire réagir le composé V ainsi obtenu avec un composé de formule VI

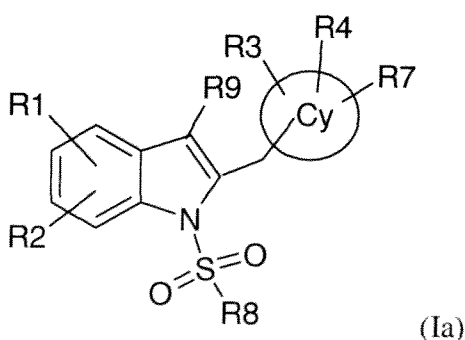


dans laquelle R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

10 R7 représente un groupe -COOR dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un groupe -CN, et

Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ;

15 en présence d'une base telle que le carbonate de sodium, d'un solvant tel qu'en particulier un mélange diméthyléther/eau ou éthanol/eau, et d'une source de palladium telle qu'en particulier le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, pour obtenir le composé de formule Ia :

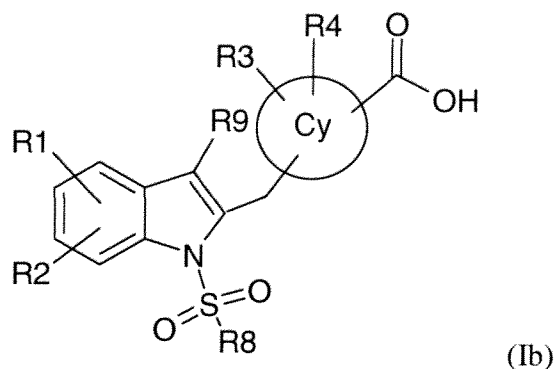


20 dans laquelle :

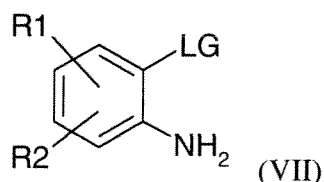
R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ;

d) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule (Ia), par exemple par action d'une base minérale telle que la lithine selon des modes

opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule Ib sous sa forme d'acide libre :



- 5 Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle R9 est un atome d'hydrogène peuvent également être préparés selon un deuxième procédé consistant à :
- a) faire réagir le composé de formule VII :



10

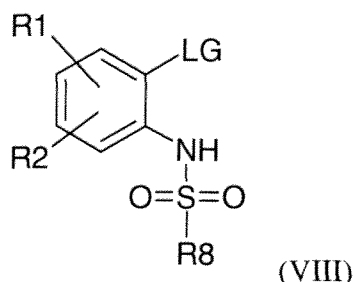
dans laquelle R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogéné, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe -SCH₃, -OCF₃, un groupe

15 hétérocyclique ayant 4 à 6 atomes, -NH₂, -NHR ou -NR₂ ;

LG représente un atome d'iode, de brome, un groupe tosylate ou un groupe trifluorométhane sulfonate et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

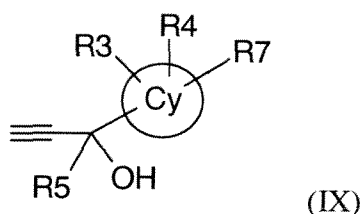
avec le composé de formule III tel que défini précédemment,

- 20 dans un solvant tel que par exemple la pyridine, à température ambiante pendant une durée de 3 à 48 heures, pour obtenir le composé de formule VIII :



dans laquelle R1, R2, R8 et LG conservent la même signification que dans les composés de départ ;

- 5 b) faire réagir le composé de formule VIII avec un dérivé acétylénique de formule IX :



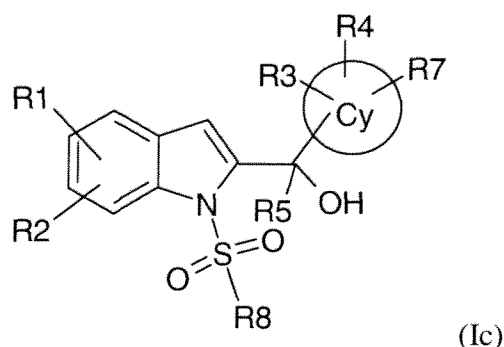
- 10 dans laquelle R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

R5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

- 15 R7 représente un groupe -COOR, dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un groupe -CN ; et

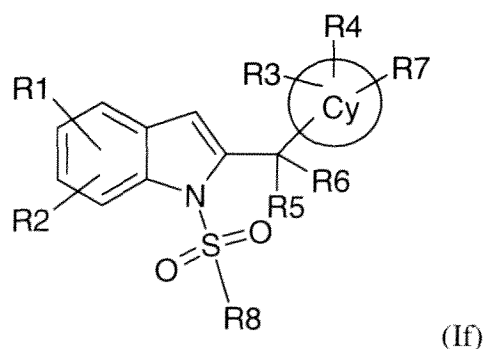
Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ;

- 20 en présence d'iodure cuivreux, d'un catalyseur à base de palladium tel que par exemple le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, et d'une base organique telle que la diéthylamine ou la triéthylamine, dans un solvant comme par exemple le diméthylformamide, au reflux, pendant 30 minutes à 8 heures, pour obtenir le composé de formule Ic :



dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ;

- 5 c) si nécessaire soit réduire ou éliminer le groupe hydroxy du composé de formule Ic ainsi obtenu par traitement avec un mélange de triéthylsilane, de diéthyléthérate de trifluorure de bore et une quantité catalytique optionnelle d'acide trifluoroacétique dans un solvant tel que le dichlorométhane, à température ambiante, pendant une durée de quelques minutes à 24 heures, ou selon d'autres méthodes de
- 10 réduction bien connues de l'homme du métier telles que le traitement par le zinc en milieu acide après chloration ; soit oxyder le composé de formule Ic par traitement par le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une durée de 1 heure à 24 heures ; soit substituer le groupe hydroxy par un
- 15 atome de fluor par traitement par du trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) dans du dichlorométhane, pour obtenir le composé de formule If :



dans laquelle :

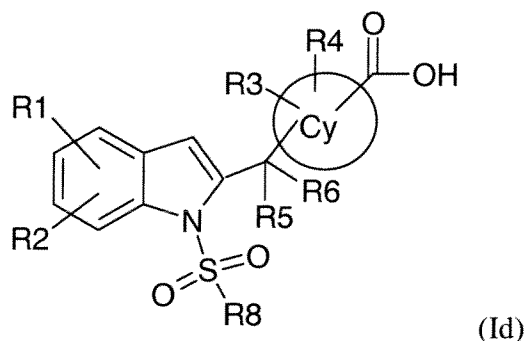
- 20 R1, R2, R3, R4, R7, R8 et Cy conservent la même signification que dans le composé de départ ;

R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ;

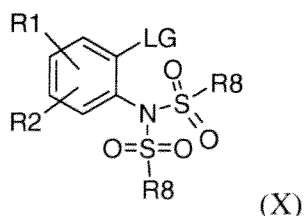
ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe éthylène ($C=CH_2$) ou un groupe carbonyle ($C=O$) :

d) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule If, par exemple par action d'une base minérale telle que la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide,

le composé de formule Id sous sa forme d'acide libre :



Selon une variante de réalisation de ce deuxième procédé, le composé de formule VIII précité peut être obtenu à partir du composé de formule VII précité par un procédé de sulfonation comportant le passage par un composé disulfonylé de formule X :



dans laquelle R1, R2, R8 et LG ont la même signification qu'indiquée précédemment.

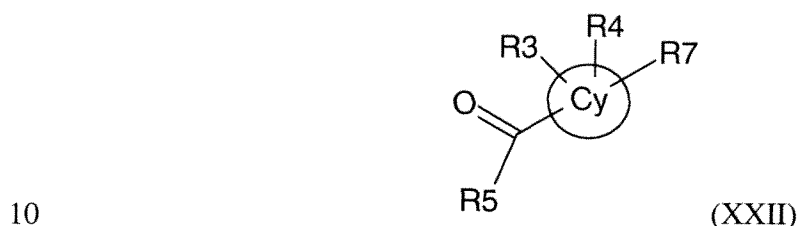
Selon cette variante :

- dans une première étape, on forme un mélange dans des proportions variables du produit monosulfonylé de formule VIII et du produit disulfonylé de formule X par

un traitement identique à celui décrit à l'étape a) du second procédé, la réaction étant cependant réalisée pendant une durée beaucoup plus longue pouvant aller jusqu'à 3 semaines ; puis

- 5 - dans une deuxième étape, le produit brut réactionnel ainsi obtenu est traité directement par de la potasse dans un solvant tel qu'en particulier le dioxane pendant une durée de 2 à 24 heures environ.

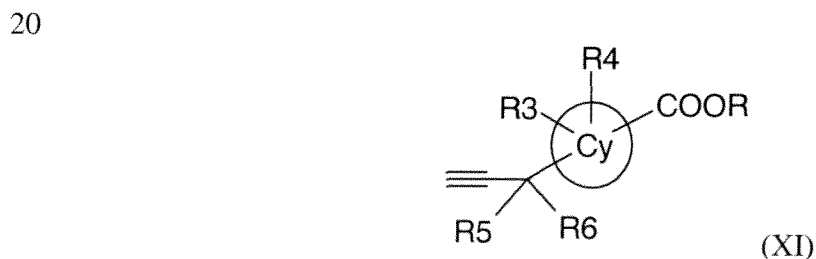
Les composés de formule IX précités peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule XXII :



dans laquelle R3, R4, R5, R7 et Cy ont la même signification que dans le produit IX, avec du bromure d'éthynylmagnésium à une température de 0°C pendant une durée de 10 minutes à 18 heures.

- 15 Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle R9 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène et R7 est un groupe carboxylique -COOH peuvent encore être préparés selon un troisième procédé consistant à :

a) faire réagir le composé de formule VII tel que défini précédemment avec un dérivé acétylénique de formule XI :



- 25 dans laquelle R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ;

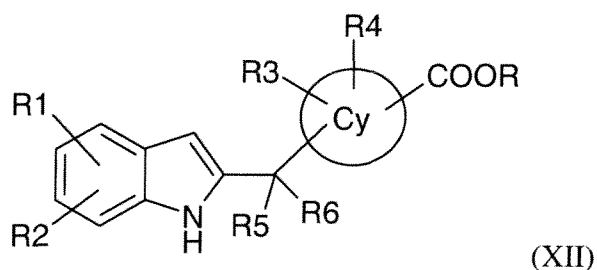
ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe éthylène ($C=CH_2$) ou

5 un groupe carbonyle ($C=O$) ;

R représente un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, et

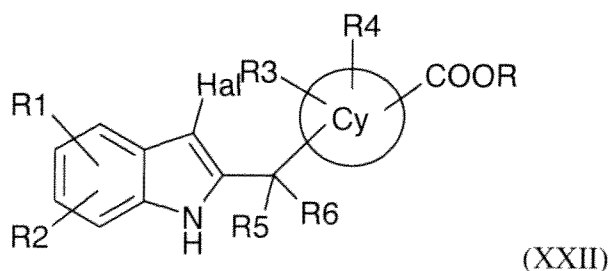
Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ;

10 en présence d'iodure cuivreux, d'un catalyseur à base de palladium tel que par exemple le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, et d'une base organique telle que la diéthylamine ou la triéthylamine, dans un solvant comme par exemple le diméthyl-formamide, au reflux, pendant 30 minutes à 8 heures, pour obtenir le composé de formule XII :



dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ;

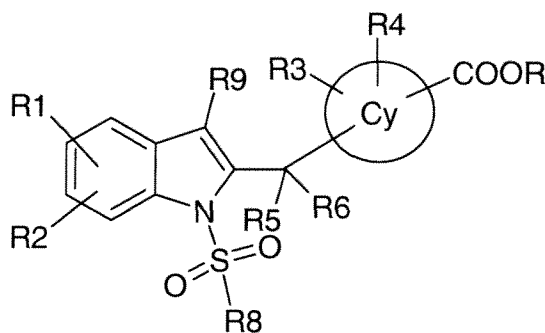
20 b) si nécessaire faire réagir le composé de formule XII avec un agent halogénant comme par exemple le 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborate) à température ambiante pendant environ 30 minutes à 2 heures, pour obtenir le composé de formule XXII :



dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ; et

Hal représente un atome d'halogène ;

- 5 c) faire réagir le composé de formule XII ou le composé de formule XXII ainsi obtenu avec le composé de formule III tel que défini précédemment, en présence d'un solvant tel que la N-méthylpyrrolidone (NMP) ou le diméthylformamide (DMF), et d'une base, comme par exemple l'hydruide de sodium, à température ambiante, pendant environ 2 à 24 heures, de préférence 18 heures, pour obtenir le composé de formule Ig :

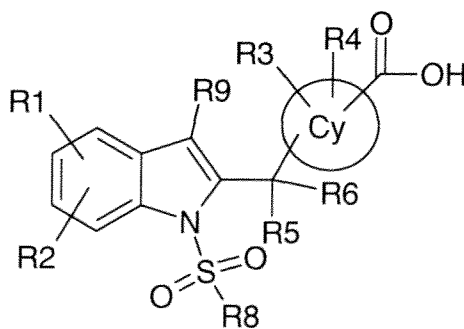


(Ig)

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ; et

R9 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;

- 15 d) traiter le produit réactionnel ainsi obtenu par l'hydroxyde de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à température ambiante, pendant environ 2 à 24 heures, de préférence 18 heures, pour obtenir le composé de formule Ik :



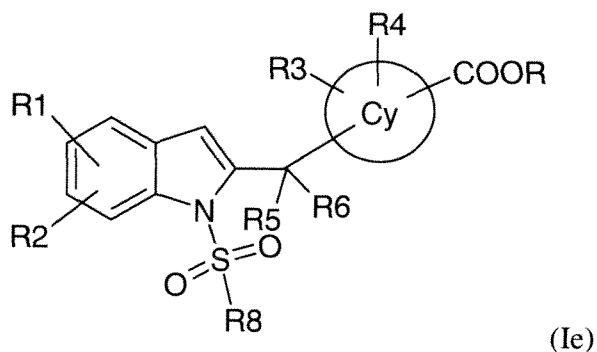
(Ik)

- 20 dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ.

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle R9 représente un atome d'hydrogène et R7 est un groupe carboxylique -COOH peuvent encore être préparés selon un quatrième procédé consistant à :

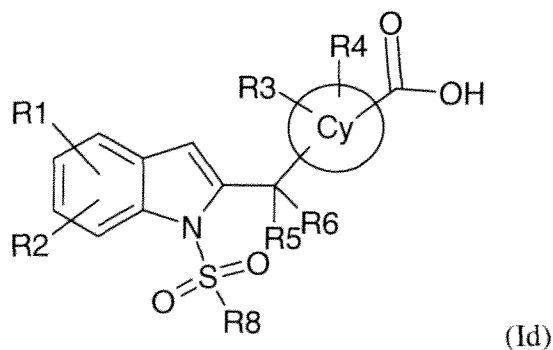
- 5 a) faire réagir le composé de formule VIII avec le dérivé acétylénique de formule XI tel que défini précédemment, en présence d'iodure cuivreux, d'un catalyseur à base de palladium tel que par exemple le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, et d'une base organique telle que la diéthylamine ou la triéthylamine, dans un solvant comme par exemple le diméthyl-formamide, au reflux, pendant 30 minutes à 8 heures, pour obtenir le composé de formule Ie :

10



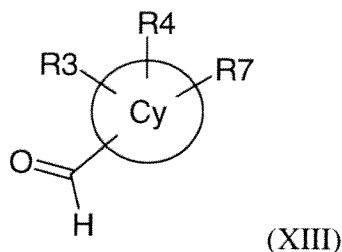
dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ;

- 15 b) faire réagir le composé de formule Ie ainsi obtenu avec l'hydroxyde de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à température ambiante, pendant environ 2 à 24 heures, de préférence 18 heures, pour obtenir le composé de formule Id tel que défini précédemment :



Certains composés selon l'invention peuvent également être préparés selon un cinquième procédé consistant à :

a) faire réagir le composé de formule IV précité avec un dérivé aldéhyde de formule XIII :



dans laquelle :

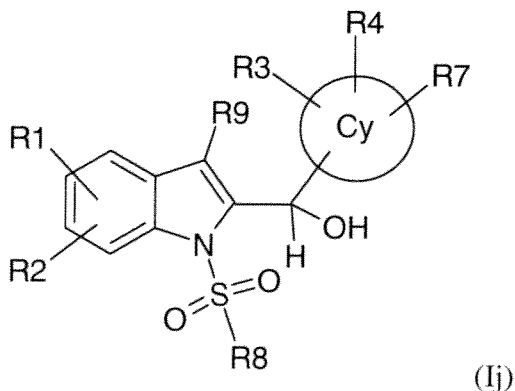
R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

R7 représente un groupe -COOR dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un groupe -CN ; et

Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ;

en présence d'une base, comme en particulier le butyl-lithium (BuLi) ou diisopropyle amidure de lithium (LDA), et d'un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'éther, à une température d'environ -78°C à 0°C, de préférence à -8°C, pendant une durée d'environ 1 à 24 heures, de préférence 2 heures, pour obtenir le composé de formule

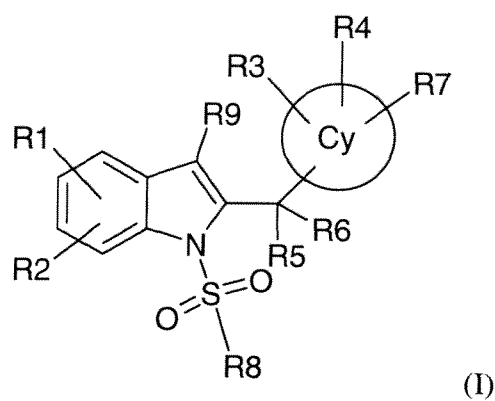
Ij :



dans laquelle :

R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ;

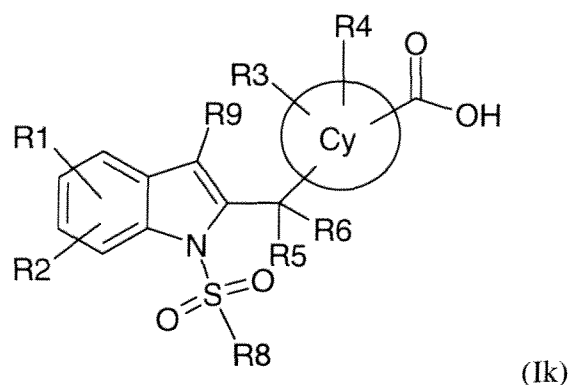
- 5 b) si nécessaire réduire ou oxyder le composé de formule Ij selon un traitement identique à celui décrit à l'étape c) du second procédé, pour obtenir le composé de formule I :



dans laquelle :

- 10 R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans le composé de départ ; et
 R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ;
 ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un
 15 groupe carbonyle (C=O) ;

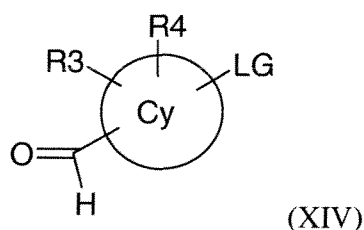
c) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule I, par exemple par action d'une base minérale telle que la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule Ik sous sa forme d'acide libre :



dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans le composé de départ.

Certains composés selon l'invention peuvent également être préparés selon un sixième procédé consistant à :

a) faire réagir le composé de formule IV précité avec un dérivé aldéhyde de formule XIV :



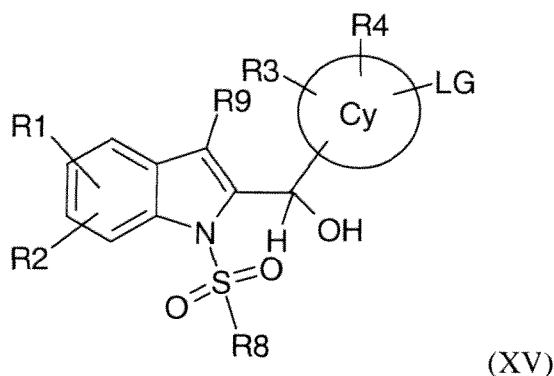
dans laquelle :

R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ; et

LG représente un atome d'iode, de brome ou un groupe tosylate ou trifluorométhane-sulfonate ;

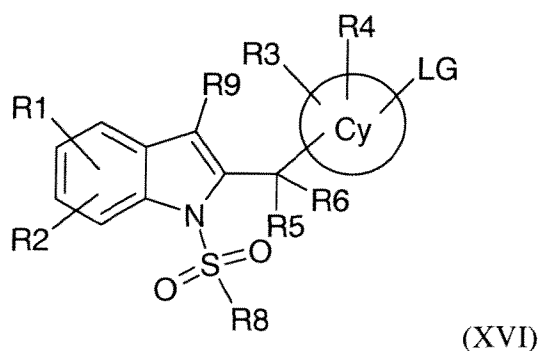
en présence d'une base, comme en particulier le butyl-lithium (BuLi) ou diisopropyle amidure de lithium (LDA), et d'un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'éther, à une température d'environ -78°C à 0°C, de préférence à -8°C, pendant une durée d'environ 1 à 24 heures, de préférence 2 heures, pour obtenir le composé de formule XV :



dans laquelle :

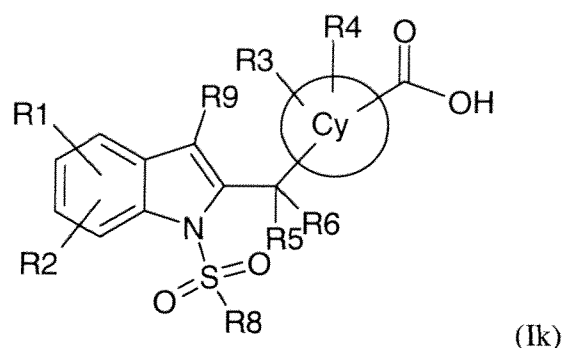
R1, R2, R3, R4, R8, R9, Cy et LG conservent la même signification que dans les composés de départ ;

- 5 b) si nécessaire, réduire ou oxyder le composé de formule XV selon un traitement identique à celui décrit à l'étape c) du second procédé, pour obtenir le composé de formule XVI :



- 10 dans laquelle :
- R1, R2, R3, R4, R8, R9, LG et Cy conservent la même signification que dans le composé de départ ; et
- R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ;
- 15 ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe carbonyle (C=O) ;
- c) traiter le composé de formule XVI par l'hexacarbonyle de molybdène en présence d'un catalyseur à base de palladium tel que par exemple l'acétate de palladium, d'un ligand de type phosphine tel que par exemple la triterbutylphosphine,
- 20 d'une base minérale telle que le carbonate de sodium, dans un solvant comme par

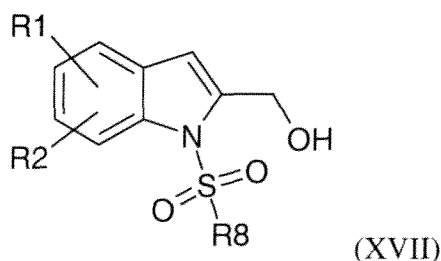
exemple le diméthoxyéthane, au reflux, pendant 30 minutes à 48 heures, pour obtenir le composé de formule Ik :



- 5 dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans le composé de départ.

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle R5, R6, et R9 représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon un septième procédé consistant à :

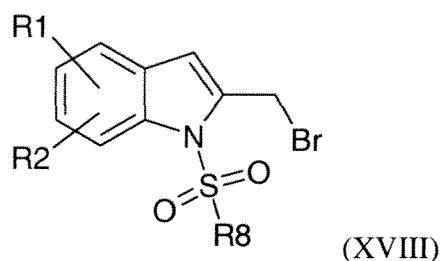
- 10 a) faire réagir le composé de formule VIII préparé selon l'étape a) du deuxième procédé précité avec le prop-2-yn-1-ol en présence d'iodure cuivreux et d'un catalyseur à base de palladium, comme par exemple le chlorure de bis(triphényl phosphine) palladium (II), et d'une base organique comme par exemple la diméthylamine ou la triéthylamine, dans un solvant convenable comme par exemple
- 15 le N,N-diméthylformamide, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, pendant une durée comprise entre 30 minutes et 6 heures, pour obtenir le composé de formule XVII :



dans laquelle R1, R2 et R8 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

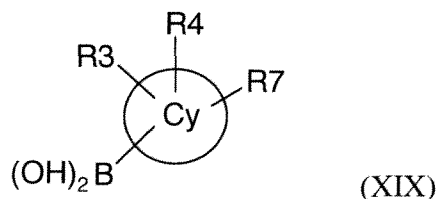
b) faire réagir le composé de formule XVII précité avec une source de brome, comme par exemple le tribromure de phosphore, dans un solvant convenable, comme par exemple le dichlorométhane, à température ambiante, pendant une durée d'environ 1 à 6 heures, pour obtenir le composé de formule XVIII :

5



dans laquelle R1, R2 et R8 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

10 c) faire réagir le composé de formule XVIII précité avec un composé de formule XIX :



15 dans laquelle :

Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant cinq ou six chaînons ;

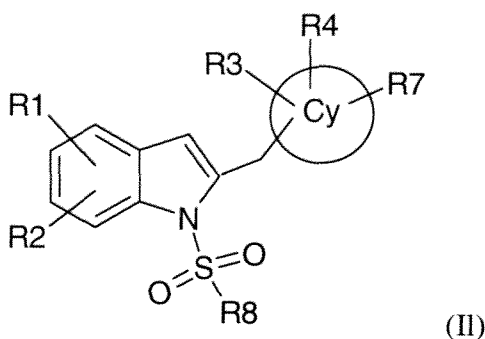
R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone; et

20 R7 représente un groupe -COOR, un groupe bioisostère d'acide carboxylique tel que le groupe sulfonamide ou un groupe -CN ;

dans un solvant convenable, comme par exemple un mélange d'éthanol et de dioxane, en présence d'un catalyseur à base de palladium, comme par exemple le complexe

25 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂; et d'une base convenable, comme par exemple le carbonate de potassium, à une température comprise entre la température ambiante et la

température de reflux du solvant, pendant une durée d'environ 1 à 6 heures, pour obtenir ainsi le composé de formule II :

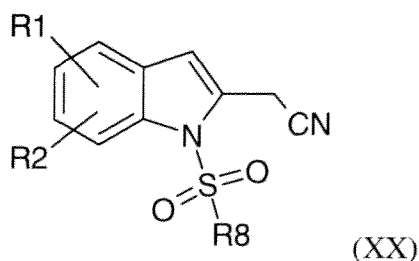


5

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R7, R8 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ.

Les composés de formules I selon l'invention, dans laquelle R3, R4, R5, R6 et R9 représentent un atome d'hydrogène, Cy représente un groupe thiazolyle et R7
10 représente un groupe COOH peuvent être préparés selon un huitième procédé consistant à :

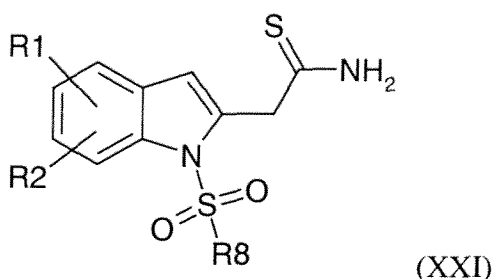
a) faire réagir le composé de formule XVIII précité avec du cyanure de potassium dans un solvant convenable, comme par exemple le dichlorométhane, en présence d'un catalyseur de transfert de phase, comme par exemple le bromure de tétrabutylammonium, à température ambiante pendant une durée de 8 à 24 heures,
15 pour obtenir ainsi le composé de formule XX :



20 dans laquelle R1, R2 et R8 conservent les mêmes significations que dans les composés de départ ;

b) faire réagir le composé de formule XX en solution dans un solvant convenable, comme par exemple un mélange de tétrahydrofurane et d'eau, avec du

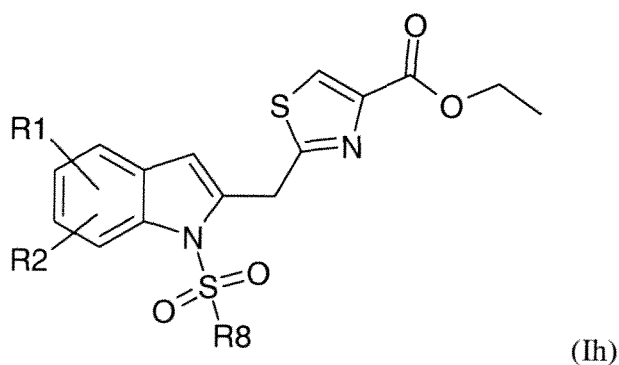
dithiophosphate de diéthyle à une température comprise entre environ 80°C et 120°C pendant une durée d'environ 1 à 6 heures, pour obtenir le composé de formule XXI :



5

dans laquelle R1, R2 et R8 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

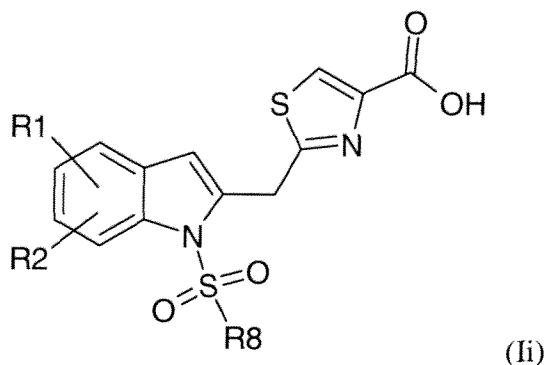
- c) faire réagir le composé de formule XXI avec le bromopyruvate d'éthyle, dans un solvant convenable, comme par exemple l'éthanol, à température ambiante pendant une durée d'environ 12 à 36 heures, pour obtenir ainsi le composé de formule Ih :



- dans laquelle R1, R2 et R8 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

- d) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule Ih, par exemple par action d'une base minérale telle que la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule II sous sa forme d'acide libre :

20

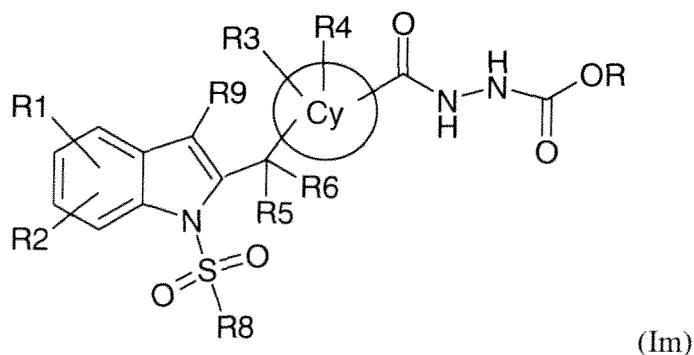


dans laquelle R1, R2 et R8 conservent la même signification que dans les composés de départ.

La fonction acide carboxylique des composés de formule Ib, Id et Ik peut être
5 avantageusement remplacée par un groupe bioisostère d'acide carboxylique selon des méthodes bien connues par l'homme du métier telles que les méthodes décrites ci-après.

Les composés de formule I selon l'invention, dans laquelle R7 représente un
10 groupe bioisostère acylhydrazine, acyl-hydrazine carboxylate ou oxadiazolone peuvent être préparés selon un procédé consistant à :

a) faire réagir le composé de formule Ib, Id, Ii ou Ik sur un carbazate en
présence d'un agent de couplage tel que notamment le couple de réactifs 1-(3-
diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDCI) / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
(HOAT), dans un solvant organique tel que en particulier du toluène à température
15 ambiante et pendant 2 à 24 heures pour conduire à l'acylhydrazine carboxylate de formule Im :

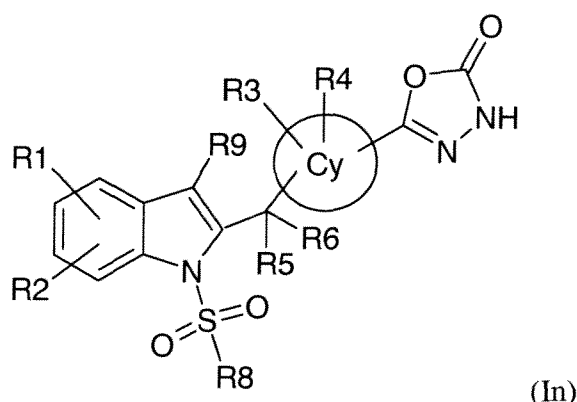


dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ ; et

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

b) si nécessaire, déprotéger le composé de formule Im précité selon un mode opératoire bien connu de l'homme du métier comme par exemple en traitant le composé de formule Im par un acide tel que l'acide trifluoroacétique dans un solvant tel que, en particulier le dichlorométhane, pour obtenir une acyl-hydrazine ;

c) si nécessaire, cycliser l'acyl-hydrazine en présence d'un agent de condensation tel que le carbonyldiimidazole (CDI) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, à température ambiante et pendant 2 à 15 heures pour obtenir l'oxadiazolone de formule In :

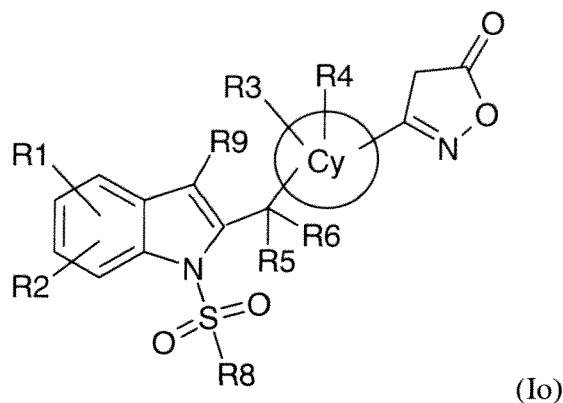


Les composés de formules I selon l'invention, dans laquelle R7 représente un groupe bioisostère sulfonylcarbamoyl ou un groupe dérivé peuvent être préparés selon un procédé consistant à coupler le composé de formule Ib, Id, Ii ou Ik avec un sulfonamide en présence d'un agent de couplage tel que en particulier le couple de réactifs 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 4-diméthylaminopyridine (EDCI/DMAP) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane à température ambiante pendant 12 à 24 heures.

Les composés de formules I selon l'invention, dans laquelle R7 représente un groupe bioisostère isoxazole ou un groupe dérivé tel qu'un groupe isoxazolone peuvent être préparés selon un procédé consistant à :

a) activer la fonction acide du composé de formule Ib, Id, Ii ou Ik à l'aide du carbonyldiimidazole (CDI) et le faire réagir sur le sel de magnésium du monomalonate d'éthyle ;

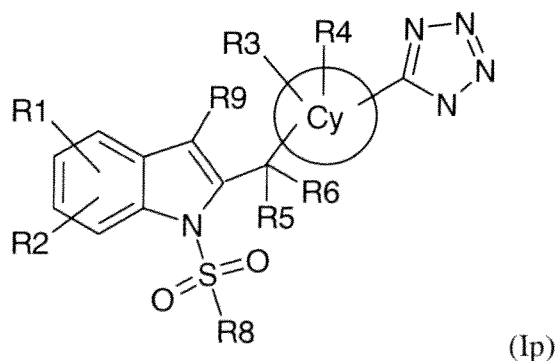
b) cycliser en présence d'hydroxylamine et en milieu basique à température ambiante pendant 2 à 4 jours pour obtenir le composé de formule Io :



5 dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ.

La fonction cyano représentée par R7 dans les composés de formule I ou II peut être avantageusement remplacée par un groupe bioisostère d'acide carboxylique selon des méthodes bien connues par l'homme du métier telles que les méthodes décrites
10 ci-après.

Les composés de formules I selon l'invention, dans laquelle R7 représente un groupe bioisostère tétrazole peuvent être préparés selon un procédé consistant à coupler le composé de formule I ou de formule II, dans laquelle R7 représente un groupe cyano, avec de l'azidotriméthylétain dans un solvant tel que de l'ortho-xylène,
15 pour former après 10 à 24 heures, au reflux du solvant, le tétrazole de formule Ip :



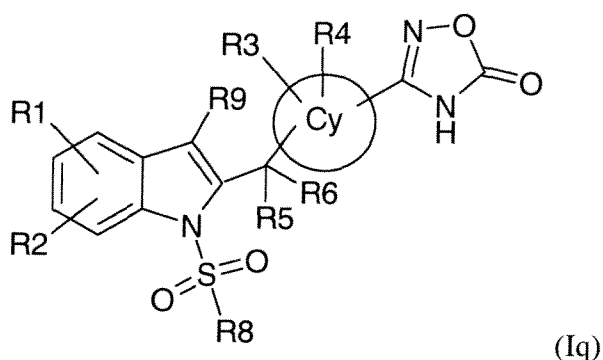
dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ.

Les composés de formule I selon l'invention, dans laquelle R7 représente un groupe bioisostère oxadiazole ou un groupe dérivé tel qu'un groupe oxadiazolone peuvent être préparés selon un procédé consistant à :

5 a) additionner l'hydroxylamine sulfate sur le groupe cyano du composé de formule I ou de formule II, dans laquelle R7 représente un groupe cyano, en présence de triéthylamine et d'un solvant tel que de l'éthanol ;

b) faire réagir le composé obtenu avec du chloroformate d'éthyle pendant 18 à 24 heures à reflux du solvant pour obtenir après traitement acide, le composé de formule Iq :

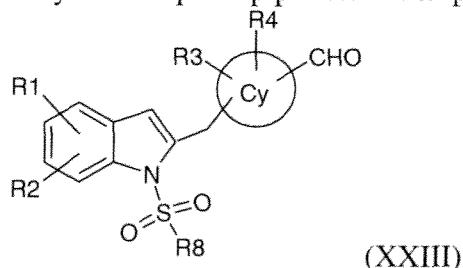
10



dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ.

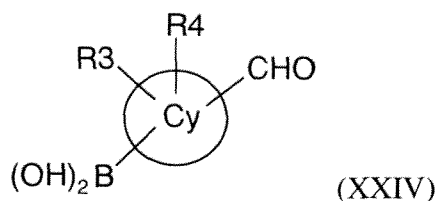
15 On peut encore citer les composés de formules I selon l'invention, dans laquelle R7 représente un groupe bioisostère thiazolidine ou un groupe dérivé tel que le groupe thiazolidinedione ou le groupe thioxothiazolidinone qui peuvent être préparés selon un procédé consistant à réaliser une condensation de Knoevenagel d'une thiazolidine sur le composé de formule XXIII en présence d'un solvant inerte tel que le toluène, d'un catalyseur tel que la pipéridine et en présence d'acide acétique.

20



dans laquelle R1, R2, R3, R4, R8 et Cy conservent la même signification que dans les composés de départ.

Le composé de formule XXIII peut être obtenu selon un procédé de réalisation identique à l'étape c) du septième procédé, en faisant réagir le composé de formule XVIII précité avec le composé de formule XXIV :



Les composés de l'invention sous forme de sels des acides de formule Ib, Id, Ik, Ii avec une base minérale ou organique, peuvent être obtenus de façon classique, en utilisant les méthodes bien connues de l'homme de métier, par exemple en mélangeant des quantités stoechiométriques de l'acide de formule Ib, Id, Ik, Ig, (Ii et de la base dans un solvant, tel que par exemple l'eau ou un mélange hydroalcoolique, et en lyophilisant ensuite la solution obtenue.

Dans certaines des étapes réactionnelles décrites ci-dessus, il est possible de remplacer avantageusement les méthodes de chauffage traditionnelles par un chauffage au moyen de micro-ondes en utilisant des réacteurs adaptés à ce mode de réaction. Dans ce cas, l'homme du métier comprendra que les durées de "chauffage" seront considérablement réduites, par comparaison aux durées nécessaires avec un chauffage classique.

Les exemples suivants de préparation de composés selon la formule I permettront de mieux comprendre l'invention.

Dans ces exemples, qui ne sont pas limitatifs de la portée de l'invention, on désigne par « préparation » les exemples décrivant la synthèse de composés intermédiaires et par « exemples » ceux décrivant la synthèse de composés de formule (I) selon l'invention.

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

- mM : millimole,
- CH₃CN : acétonitrile,
- DCM : dichlorométhane,
- DMAP : 4-diméthylaminopyridine
- DME: diméthoxyéthane,

- DMF : N,N-diméthylformamide,
- DMSO: diméthylsulfoxyde,
- EDCI : 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,
- HOAt : 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole,
- 5 - H₂O : eau,
- LiOH : hydroxyde de lithium,
- MgSO₄ : sulfate de magnésium,
- NH₄Cl : chlorure d'ammonium,
- NMP : N-méthylpyrrolidone,
- 10 - NaHCO₃ : hydrogénocarbonate de sodium,
- NaCl : chlorure de sodium,
- Pd₂(dba)₃ : tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium(0),
- TFA : acide trifluoroacétique,
- THF : tétrahydrofurane.

15

Les points de fusion (F) ont été mesurés à l'aide d'un appareil automatique, (Optimelt) et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire ont été caractérisées par le déplacement chimique (δ) calculé par rapport au TMS (tétraméthylsilane), par le nombre de protons associés au signal et par la forme du

20 signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, sept pour septuplet, dd pour doublet de doublet). La fréquence de travail (en MégaHerz) et le solvant utilisés sont indiqués pour chaque composé.

La température ambiante est de 20°C $\pm$ 5°C.

25 **PREPARATION I**

1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indole

1,3 g (32,41 mM) d'hydruide de sodium (à 60 % dans l'huile) ont été ajoutés portion par portion sur une solution de 3,0 g (16,2 mM) de 5-trifluorométhyl-1H-indole dans 30 mL de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel a été agité 30 minutes

30 à température ambiante, puis 4,25 g (19,44 mM) de chlorure de 4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonyle en solution dans 8 mL de tétrahydrofurane ont été ajoutés lentement. Après 1h30 d'agitation, le mélange réactionnel a été hydrolysé par de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique a ensuite été lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par le cyclohexane puis progressivement par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 6,36 g de 1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole sous la forme d'un solide orange (rendement = 69 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,14 (d, 6H), 2,93 (sept, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H).

PREPARATION II

5-(chloro)-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]- 1*H*-indole

En opérant de façon analogue à la préparation I au départ du 5-chloro-1*H*-indole, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un liquide jaune (rendement quantitatif).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 1,14 (d, 6H), 2,93 (sept, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,96 (m, 1H).

PREPARATION III

1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole

En opérant de façon analogue à la préparation I au départ du chlorure de 3-tertibutyl-benzènesulfonyle, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 98 %).

F = 85°C.

PREPARATION IV

Acide 1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-boronique

A une solution de 5,5 g (14,97 mM) du composé obtenu selon la préparation I dans 50 mL de tétrahydrofurane refroidi à -78°C ont été additionnés goutte à goutte

14,03 mL (22,46 mM, c = 1,6M dans hexane) de butyl-lithium (BuLi). Le mélange réactionnel a été réchauffé à température ambiante et agité 20 minutes supplémentaires. Après refroidissement à -78°C, 5,87 mL (25,45 mM) de borate de triisopropyle ont été additionnés. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 18 heures, hydrolysé par 150 mL d'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite pour donner 6,5 g d'une huile verte. Le produit a été utilisé brut dans la réaction suivante.

10 **PREPARATION V**

Acide 5-(chloro)-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-boronique

En opérant de façon analogue à la préparation IV au départ du composé obtenu selon la préparation II, on a obtenu le produit attendu utilisé brut dans la réaction suivante.

15

PREPARATION VI

Acide 1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-boronique

En opérant de façon analogue à la préparation IV au départ du composé obtenu selon la préparation III, on a obtenu le produit attendu utilisé brut dans la réaction suivante.

20

EXEMPLE 1

Acide 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

25

Un mélange de 900 mg (2,19 mM) du composé obtenu selon la préparation IV, 540 mg (2,19 mM) d'ester méthylique de l'acide 4-(bromométhyl)-2-fluorobenzoïque, 126,46 mg (0,11 mM) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 974,29 mg (9,19 mM) de carbonate de sodium, 10 mL d'eau et 50 mL d'éthylène glycol diméthyl éther a été chauffé sous reflux pendant deux heures. Le mélange réactionnel a été dilué par de l'eau et extrait deux fois par le dichlorométhane. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice

30

en éluant par le cyclohexane puis progressivement par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 290 mg d'ester méthylique de l'acide 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 25 %).
F = 132°C.

EXEMPLE 2

Acide 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

A une solution de 180 mg (0,34 mM) d'ester obtenu selon l'exemple 1 dans 16 mL de tétrahydrofurane et 4 mL d'eau ont été additionnés 17 mg (0,40 mM) d'hydroxyde de lithium. Le mélange réactionnel a été agité 7 heures à température ambiante puis acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Après deux extractions par le dichlorométhane, les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite pour donner 175 mg d'acide 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).
F = 197°C.

20

EXEMPLE 3

Acide 2-méthoxy-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-(bromométhyl)-2-méthoxy-benzoïque et du composé obtenu selon la préparation IV, on a obtenu le produit attendu sous forme d'huile jaune (rendement = 30 %).

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 1,13 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EXEMPLE 4

Acide 2-méthoxy-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 3, on a obtenu le produit attendu sous forme d'huile beige (rendement = 98 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 1,15 (d, 6H), 2,92 (sept, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,51 (s large, 1H).

EXEMPLE 5

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-fluoro-benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-(bromométhyl)-2-fluoro-benzoïque et du composé obtenu selon la préparation V, on a obtenu le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 12 %).

F = 127°C.

EXEMPLE 6

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-fluoro-benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on a obtenu le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 34 %).

F = 196°C.

EXEMPLE 7

Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester méthylique de l'acide 3-(bromométhyl)-benzoïque et du composé obtenu selon la préparation VI, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 15 %).

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

- 5 δ = 1,17 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,68 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

EXEMPLE 8

- 10 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 7, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre cristalline beige (rendement = 95 %).

F = 146°C.

15

EXEMPLE 9

Acide 2-fluoro-4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

- 20 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-(bromométhyl)-2-fluoro-benzoïque et du composé obtenu selon la préparation VI, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 22 %).

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

- 25 δ = 1,16 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,83 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EXEMPLE 10

Acide 2-fluoro-4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

- 30 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 9, on a obtenu le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 75 %).

F = 144°C.

EXEMPLE 11

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-2-méthoxy-benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-(bromométhyl)-2-méthoxy-benzoïque et du composé obtenu selon la
5 préparation VI, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement = 19 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H),
10 7,07 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

PREPARATION VII

Acide 4-[[5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

Dans trois réacteurs séparés adaptés pour un chauffage par micro-ondes, un
15 mélange de 9,44 g (32,88 mM) de 2-iodo-4-trifluorométhyl-aniline (ou 2-iodo-4-trifluorométhyl-benzèneamine), 6,3 g (36,17 mM) d'ester méthylique de l'acide 4-(2-propynyl)-benzoïque 1,15 g (1,64 mM) de chlorure de bis-triphénylphosphine palladium (II), 0,31 g (1,64 mM) de iodure de cuivre, 26,5 mL de triéthylamine et 26,5 mL de diméthylformamide a été chauffé 1 fois 10 minutes à 120°C, puis 2 fois 3
20 minutes à 120°C dans un appareil à micro-onde. Les mélanges réactionnels réunis ont été évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v) puis cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite
25 pour donner 6,3 g d'ester méthylique de l'acide 4-[[5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide jaune pale (rendement = 61 %).
F = 127°C.

EXEMPLE 12

30 **Acide 4-[[1-[[4-(1,1-diméthylpropyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

On a préparé une solution stock en mélangeant 2,9 g de l'ester obtenu selon la préparation VII en solution dans 14,5 mL de NMP et 696 mg d'hydrure de sodium

(suspension à 60 % dans l'huile pendant 20 minutes. On a ajouté 500 μ L de cette solution à une solution de 148 mg de chlorure de 4-(1,1-diméthylpropyl)-benzènesulfonyl dans 700 μ L de NMP, et le mélange réactionnel a été agité 18 heures à température ambiante. Le solvant a ensuite été évaporé sous pression réduite, et on a ajouté au résidu ainsi obtenu 500 μ L d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et le mélange réactionnel a été agité 15 minutes. 3 mL d'acétate d'éthyle et 7 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 ont été additionnés et le mélange ainsi obtenu a été agité vigoureusement. La phase aqueuse a été extraite deux fois supplémentaires par 1 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées et évaporées sous jet d'azote.

Le résidu ainsi formé a été dilué par 5,4 mL de tétrahydrofurane puis traité par 1,2 mL d'une solution stock d'hydroxyde de lithium (préparée par dissolution de 1,25 g de LiOH dans 34,8 mL d'eau) à température ambiante pendant 18 heures. Le solvant organique a été évaporé sous jet d'azote, et le résidu a été dilué par 1 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et extrait par un mélange dichlorométhane/ méthanol (95/5 ; v/v). La phase organique a ensuite été évaporée sous jet d'azote et le produit a été purifié par HPLC semi préparative en obtenant ainsi 41 mg d'acide 4-[[1-[[4-(1,1-diméthylpropyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous forme d'une pâte beige (rendement = 25 %).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 500 MHz)

δ = 0,52 (t, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,55 (q, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,92 (s large, 1H).

En opérant de façon analogue à l'exemple 12, au départ du chlorure du dérivé sulfonylé correspondant, on a obtenu les composés des exemples 13 à 26 ci-après.

EXEMPLE 13

Acide 4-[[1-[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 32 %

^1H RMN (DMSO-d_6 , 500 MHz)

$\delta = 3,74$ (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,98 (s large, 1H).

5 **EXEMPLE 14**

Acide 4-[[1-[(5-phényl-2-thiényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 17 %

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 500 MHz)

$\delta = 4,54$ (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,93 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,98 (s large, 1H).

EXEMPLE 15

15 **Acide** 4-[[1-[(3-chloro-4-fluorophényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 7 %

^1H RMN (DMSO d_6 , 500 MHz)

20 $\delta = 4,53$ (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 16

Acide 4-[[1-(3-thiénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]

25 **benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 19 %

^1H RMN (DMSO d_6 , 500 MHz)

30 $\delta = 4,51$ (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,91 (s large, 1H).

EXEMPLE 17

Acide 4-[[1-[(3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 27 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 2,10 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

10

EXEMPLE 18

Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

15 Rendement : 27 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 3,90 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,87 (s large, 1H).

20

EXEMPLE 19

Acide 4-[[1-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthalène)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

25 Rendement : 16 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 1,10 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,58 (s, 4H), 4,50 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 12,91 (s large, 1H).

30

EXEMPLE 20

Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 9 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

5 δ = 3,68 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,48 (d, 1H),
7,66 (m, 2H), 7,86 (m, 5H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

EXEMPLE 21

Acide 4-[[1-[[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

10 Aspect : pâte beige

Rendement : 27 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

15 δ = 1,22 (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,65 (d, 1H),
7,70 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

EXEMPLE 22

Acide 4-[[1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

20 Rendement : 24 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

25 δ = 4,23 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,12 (d, 1H),
7,32 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,90 (s large, 1H).

EXEMPLE 23

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-4-(méthoxy)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

30 Rendement : 32 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

δ = 1,19 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,90 (s large, 1H).

5 **EXEMPLE 24**

Acide 4-[[1-(éthylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 9 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

10 δ = 1,06 (t, 3H), 3,52 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 12,94 (s large, 1H).

EXEMPLE 25

Acide 4-[[1-(2-naphthalénysulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]

15 **benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 30 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

20 δ = 4,60 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,84 (d, 2H), 7,98 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,84 (s large, 1H).

EXEMPLE 26

Acide 4-[[1-[[2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

25 Aspect : pâte beige

Rendement : 15 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

30 δ = 1,02 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,82 (sept, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,86 (s large, 1H).

PREPARATION VIII

Acide 4-[(5-chloro-1*H*-indol-2-yl)méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant selon le mode opératoire de la préparation VII, au départ de la 4-chloro-2-iodo-aniline, on a obtenu le produit attendu sous la forme d'un solide beige (rendement = 50 %).

F = 118°C.

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 12, au départ de la préparation VIII et du dérivé sulfonylé correspondant, on a préparé les exemples 27 à 29 ci-après.

EXEMPLE 27

- 10 **Acide 4-[[5-chloro-1-[(4-chloro-3-méthyl-phényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 8 %

¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

- 15 δ = 2,27 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,98 (s large, 1H).

EXEMPLE 28

- 20 **Acide 4-[[5-chloro-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 14 %

¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

- 25 δ = 4,50 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 12,84 (s large, 1H).

EXEMPLE 29

Acide 4-[[5-chloro-1-(3-thiénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

- 30 Rendement : 17 %

¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

δ = 4,46 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 12,89 (s large, 1H).

PREPARATION IX**N-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl]-3-(1-méthyléthyl)benzènesulfonamide**

A une solution de 72 g (250,86 mM) de 2-iodo-4-trifluorométhyl-aniline dans 216 mL de pyridine on a ajouté goutte à goutte sur une durée de 10 minutes 67,78 g (309,92 mM) de chlorure de 3-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonyl et le mélange réactionnel a été agité 21 heures à température ambiante. 42,22 g (752,57 mM) de potasse puis 250 mL d'eau et 125 mL de dioxane ont ensuite été ajoutés. Après 5 heures d'agitation au reflux, puis 64 heures à température ambiante et 8 heures supplémentaires au reflux, le mélange réactionnel a été versé sur 2L d'eau glacée et 325 mL d'acide chlorhydrique 10N, et extrait trois fois par 500 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v) puis (80/20 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 128 g de N-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl]-3-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide sous la forme d'un solide beige (rendement quantitatif).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,15 (d, 6H), 2,94 (sept, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,73 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,99 (s large, 1H).

EXEMPLE 30**Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

Un mélange de 117,72 g (250,86 mM) de N-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl]-3-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide (préparation IX), 52,48 g (275,95 mM) d'ester méthylique de l'acide 4-(1-hydroxy-2-propynyl)benzoïque, 5,54 g (7,89 mM) de chlorure de bis-triphénylphosphine palladium (II), 2,7 g (14,18 mM) d'iodure de cuivre (cuivreux), 150 mL de diéthylamine et 500 mL de diméthylformamide a été chauffé 30 minutes au reflux. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v) puis progressivement par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (70/30 ; v/v). Les

fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 102 g d'ester méthylique de l'acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]-sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque sous la forme d'un huile orange (rendement = 82 %).

5 ¹H RMN (DMSO_d₆, 300 MHz)

δ = 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,85 (sept, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,50 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,53 (m, 7H), 7,95 (d, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,23 (s, 1H).

EXEMPLE 31

10 **Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

A une solution de 102,7 g (193,21 mM) d'ester obtenu selon l'exemple 30 dans 1 L de dichlorométhane ont été additionnés successivement et goutte à goutte 154,3 mL (966 mM) de triéthylsilane, 10 mL d'acide trifluoroacétique et 122,42 mL (966 mM) de diéthyl étherate de trifluorure de bore. Le mélange réactionnel a été agité 1 heure à température ambiante, puis versé lentement sur 1 L d'eau glacée. Après décantation, la phase organique a été lavée successivement par 0,5 L d'eau, 0,5 L d'une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium et 0,5 L d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu 20 a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5; v/v) puis progressivement jusqu'au mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (80/20; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 78 g d'ester méthylique de l'acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'une huile jaune pâle (rendement = 78 %).

¹H RMN (DMSO_d₆, 300 MHz)

δ = 1,08 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,91 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,25 (d, 1H).

30

EXEMPLE 32

Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 31, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 88 %).

F = 175°C.

5

PREPARATION X

N-(2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl)-4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide

A une solution de 0,5 g (1,74 mM) de 2-iodo-4-(trifluorométhyl)aniline dans 5 mL de pyridine ont été additionnés 370 µL (2,09 mM) de chlorure de 4-(1-méthyléthyl)benzènesulfonyle. Le mélange réactionnel a été agité 18 heures à température ambiante, puis versé sur 5 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange a été extrait par 3 fois 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 430 mg de N-(2-iodo-4-trifluorométhyl-phényl)-4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide sous la forme d'un solide jaune (rendement = 55 %).

20 F = 101°C.

En opérant de façon analogue à la préparation X au départ du chlorure du dérivé sulfonylé correspondant, on a obtenu les composés des préparations XI et XII.

PREPARATION XI

N-(2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl)-3-(1,1-diméthyléthyl)-benzène-sulfonamide

Aspect : solide blanc

Rendement : 42 %

30 ¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,22 (s, 9H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 9,99 (s large, 1H).

PREPARATION XII***N*-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)phényl]-3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazine-6-sulfonamide**

Aspect : solide orange

5 Rendement : 81 %

F = 127°C.

PREPARATION XIII***N*-(2-iodo-4-(trifluorométhoxy)-phényl)-4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide.**

10 En opérant de façon analogue à la préparation X au départ de la 2-iodo-4-(trifluorométhoxy)-aniline et du chlorure de 4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide marron (rendement = 91 %).
F = 72°C.

15 **PREPARATION XIV**

***N*-(4-chloro-2-iodo-phényl)-4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide.**

En opérant de façon analogue à la préparation X au départ de 2-iodo-4-chloro-aniline et du chlorure de 4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 75 %).

20 F = 149°C.

EXEMPLE 33**Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhoxy)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XIII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 69 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

30 δ = 1,13 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,45 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,12 (d, 1H).

EXEMPLE 34

Acide 1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhoxy)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ de l'ester de l'exemple 33, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 103°C.

EXEMPLE 35

Acide 1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhoxy)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 34, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).
F = 66°C.

EXEMPLE 36

Acide 4-[hydroxy[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ du composé de la préparation X, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 83 %).

F = 68°C.

EXEMPLE 37

Acide 4-[[1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]hydroxyméthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ du composé de la préparation XII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 53 %).

F = 80°C.

EXEMPLE 38**Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]hydroxy méthyl]benzoïque, méthyl ester**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ de l'ester méthylique de l'acide 3-(1-hydroxy-prop-2-ynyl)-benzoïque et du composé de la préparation XIV, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 76 %).
F = 71°C.

PREPARATION XV**10 Acide 4-[(1*RS*)-1-hydroxy-1-méthyl-2-propynyl]benzoïque, méthyl ester**

- Sous argon, 44,9 mL (22,45 mM) de bromure d'éthynylmagnésium ont été additionnés sur une solution de 2 g (11,22 mol) d'ester méthylique de l'acide 4-acétyl-benzoïque en solution dans 40 mL de tétrahydrofurane et le mélange a été agité une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué par une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (80/20; v/v) et les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 2,3 g d'ester méthylique de l'acide 4-(1-hydroxy-1-méthyl-2-propynyl)benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 33%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,62 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

25 EXEMPLE 39**Acide 4-[1-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]-1-hydroxyéthyl]benzoïque, méthyl ester**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ de l'ester de la préparation XV et du composé de la préparation XI, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 70 %).
F = 70°C.

EXEMPLE 40

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ de l'ester de l'exemple 38, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).
F = 99°C.

EXEMPLE 41

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 40, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).
F = 192°C.

EXEMPLE 42

Acide 4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ de l'ester de l'exemple 36, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide rose (rendement = 72 %).
F = 123°C.

EXEMPLE 43

Acide 4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 42, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 42 %).
F = 227°C.

EXEMPLE 44

Acide 4-[[1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ de l'ester de l'exemple 37, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).

F = 63°C.

5

EXEMPLE 45

Acide 4-[[1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 44, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 31 %).
F = 206°C.

EXEMPLE 46

Acide 4-[(*RS*)-1-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]éthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ de l'ester de l'exemple 39, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une pâte beige (rendement = 62%).
¹H RMN (DMSO_{d6}, 250 MHz)
δ = 1,13 (s, 9H), 1,62 (d, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,03 (q, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,28 (d, 2H),
7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

EXEMPLE 47

Acide 4-[(*RS*)-1-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]éthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 46, on a obtenu le composé attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 65 %).
F = 212°C.

EXEMPLE 48

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

- Un mélange de 250 mg (0,52 mM) de N-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonamide obtenu à la préparation XI, 90 mg (0,52 mM) d'acide 4-(2-propynyl)-benzoïque, méthyl ester, 9,08 mg (0,01 mM) de chlorure de bis-triphénylphosphine palladium (II), 4,93 mg (0,03 mM) de iodure de cuivre, 2 mL de triéthylamine et 2 mL de diméthylformamide a été chauffé 2 fois 20 minutes à 120°C dans un appareil à micro-ondes. Le mélange réactionnel a été dilué dans l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par le cyclohexane / acétate d'éthyle puis progressivement par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 83 mg d'ester méthylique de l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 38 %).
- ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)
δ = 1,17 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

EXEMPLE 49

- Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 48, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 83 %).
F = 128°C.

EXEMPLE 49a

- Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque ; sel de sodium**

- A une solution de 200 mg (0,39 mM) d'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque dans 10 mL de tétrahydrofurane, on a ajouté 15,5 mg (0,39 mM) d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel a été agité une nuit à température ambiante, puis évaporé sous vide pour obtenir 195 mg de sel de sodium de l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-

diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 94 %).

¹H RMN (DMSO, 400MHz)

δ = 1,18 (s, 9H), 4,37 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,62 (m, 2H),

5 7,73 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

EXEMPLE 49b

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque ; sel de tris(hydroxyméthyl)aminométhane

10 A une solution de 200 mg (0,39 mM) d'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque dans 10 mL de tétrahydrofurane, on a ajouté 47 mg (0,39 mM) de tris(hydroxyméthyl)aminométhane et 2 mL d'eau. Le milieu réactionnel a été agité une nuit à température ambiante, puis évaporé sous vide pour obtenir 110 mg de sel

15 de tris(hydroxyméthyl)aminométhane de l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 45 %).

¹H RMN (DMSO, 400MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 4,45 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,62 (m, 2H),

20 7,72 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

EXEMPLE 49c

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque ; sel de pipérazine

25 A une solution de 90 mg (0,17 mM) d'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque dans 10 mL de tétrahydrofurane, on a ajouté 15 mg (0,17 mM) de pipérazine. Le milieu réactionnel a été agité une heure trente à température ambiante, puis évaporé sous vide. Le résidu a ensuite été lavé successivement à l'éther de pétrole, puis à

30 l'éther diéthylique pour obtenir 8 mg de sel de pipérazine de l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'une huile blanche (rendement = 4 %).

¹H RMN (DMSO, 400MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 2,70 (s, 4); 4,45 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

PREPARATION XVI

5 N-(4-chloro-2-iodo-phényl)-3-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de 4-chloro-2-iodo-aniline et de chlorure de 3-(1-méthyléthyl)benzènesulfonyl, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 51 %).

^1H RMN (DMSO d_6 , 250 MHz)

10 δ = 1,17 (d, 6H), 2,95 (sept, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,88 (d, 1H), 9,76 (s large, 1H).

EXEMPLE 50

15 Acide 4-[[5-chloro-1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 48, au départ du composé de la préparation XVI, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 19 %).

^1H RMN (DMSO d_6 , 250 MHz)

20 δ = 1,10 (d, 6H), 2,87 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,47 (m, 8H), 7,91 (d, 2H), 8,03 (d, 1H).

EXEMPLE 51

25 Acide 4-[[5-chloro-1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 50, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 29 %).

F = 181°C.

30

PREPARATION XVII

N-(2-iodo-5-(trifluorométhyl)-phényl)- 3-(1,1-diméthyléthyl)-benzène-sulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de la 2-iodo-5-(trifluorométhyl)aniline et du chlorure de 3-(1,1-diméthyléthyl)benzènesulfonyl, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).
F = 134°C.

5

EXEMPLE 52

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 48, au départ du composé de la préparation XVII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'huile jaune (rendement = 42 %).

¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

δ = 1,19 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,29 (s, 1H).

15

EXEMPLE 53

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 52, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 17 %).

F = 199°C.

PREPARATION XVIII

N-(3-chloro-2-iodophényl)-3,4-dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-6-sulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de 2-iodo-3-chloroaniline et de chlorure de 3,4-dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-6-sulfonyl, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).

¹H RMN (DMSO_d₆, 300 MHz)

δ = 2,79 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 9,56 (s, 1H).

30

EXEMPLE 54**Acide 4-[[4-chloro-1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 48, au départ du composé de la
5 préparation XVIII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc
(rendement = 18 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 2,73 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,51 (s, 1H),
6,72 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,05 (m, 1H).

10

EXEMPLE 55**Acide 4-[[4-chloro-1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de
15 l'exemple 54, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc
(rendement = 21 %).

F = 236°C.

EXEMPLE 56**Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-2-hydroxy-benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de
l'exemple 11, on a obtenu l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-
trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-2-méthoxy-benzoïque.

25 A une solution de 200 mg (0,37 mM) de ce composé dans 10 mL de
dichlorométhane refroidi à -78°C ont été ajoutés goutte à goutte 0,73 mL (0,73 mM)
d'une solution de tribomure de bore (BBr₃) 1M dans le dichlorométhane. Le mélange
réactionnel a été agité 5 heures à -78°C, puis hydrolysé par 20 mL d'eau. Après
décantation et extraction au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées ont
30 été séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. La
réaction étant incomplète, le résidu a été remis en solution dans 10 mL de
dichlorométhane à -78°C, et 0,73 mL (0,73 mM) d'une solution de BBr₃ 1M dans le
dichlorométhane a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité 3 h à

-78°C, puis hydrolysé par de l'eau. Après deux extractions au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie liquide préparative en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Les fractions

5 contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 85 mg d'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-2-hydroxy-benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 44 %).

F = 129°C.

10

EXEMPLE 57

Acide 4-[1-(3-bromo-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-benzoïque, méthyl ester

A une solution de 83 mg (0,25 mM) d'acide 4-(5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl)-benzoïque méthyl ester obtenu à la préparation VII dans 2 mL de DMF

15 refroidie à 0°C ont été additionnés 17 mg (0,71 mM) d'hydru de sodium (dispersion à 60 % dans l'huile). Après 5 minutes d'agitation à 0°C, 140 mg (0,55 mM) de chlorure de 3-bromobenzène sulfonyl ont été additionnés goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité 15 minutes à 0°C, puis hydrolysé par 100 mL d'une

20 solution aqueuse de NH₄Cl 10 %, puis extrait 3 fois par 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous

25 pression réduite pour donner 110 mg d'acide 4-[1-(3-bromo-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-benzoïque méthyl ester sous la forme d'un solide orange (rendement = 80 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,67 (m, 1H),

30 7,74 (t, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EXEMPLE 58**Acide 4-[1-(3-cyclopropyl-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-benzoïque méthyl ester**

A une solution de 110 mg (0,20 mM) d'acide 4-[1-(3-bromo-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-benzoïque méthyl ester obtenu à l'exemple 57 et de 24 mg (0,28 mM) d'acide cyclopropyle boronique dans 1,38 mL de toluène ont été additionnés 161 mg (0,76 mM) de potassium phosphate tribasique, 5,58 mg (0,02 mM) de tricyclohexyle phosphine, 2,24 mg (0,01 mM) d'acétate de palladium et 0,06 mL d'eau. Le mélange réactionnel a été chauffé 1 heure à 100°C dans un appareil à micro-onde, puis dilué dans l'eau et extrait deux fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. La réaction a alors été relancée dans les mêmes conditions que précédemment (même quantité de réactif). Le mélange réactionnel a été chauffé 1 heure à 100°C dans un appareil à micro-onde puis dilué dans l'eau et extrait deux fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 54 mg d'acide 4-[1-(3-cyclopropyl-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-benzoïque méthyl ester sous la forme d'un solide jaune (rendement = 53 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 0,60 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

EXEMPLE 59**Acide 4-[1-(3-cyclopropyl-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-ylméthyl]-benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 58, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %). F = 147°C.

PREPARATION XIX**Trifluorométhanesulfonate de 1,2-diméthyl-3-(pipéridine-1-sulfonyl)-3*H*-imidazol-1-ium**

- A une solution de 0,25 g (1,07 mM) de 1-(2-méthyl-imidazole-1-sulfonyl)-pipéridine dans 6 mL de dichlorométhane refroidie à -5°C a été additionné 133 µL (1,13 mM) de méthyl trifluorométhanesulfonate. Le mélange réactionnel a été agité 1 heure à 0°C, puis concentré sous vide. 400 mg de 1,2-diméthyl-3-(pipéridine-1-sulfonyl)-3*H*-imidazol-1-ium ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche (rendement = 96 %).
- F = 169°C.

PREPARATION XX***N*-(4-chloro-2-iodophényl)-1-pipéridinesulfonamide**

- 0,23 g (0,90 mM) de 4-chloro-2-iodoaniline et 0,380 g (0,97 mM) de trifluorométhanesulfonate de 1,2-diméthyl-3-(pipéridine-1-sulfonyl)-3*H*-imidazol-1-ium obtenu à la préparation XIX en solution dans 3,5 mL d'acétonitrile ont été chauffés 30 minutes à 150°C dans un appareil à micro-onde. Le mélange réactionnel a été dilué par l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. La phase aqueuse a été extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle et les phases organiques ont été rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). Le résidu a été à nouveau purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par le toluène. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 130 mg de *N*-(4-chloro-2-iodophényl)-1-pipéridinesulfonamide sous la forme d'une huile rose (rendement = 35 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,47 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).

EXEMPLE 60

Acide 4-[hydroxy[5-chloro-1-(1-pipéridinylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30, au départ du composé de la préparation XX, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 88 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

- 5 δ = 1,34 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,28 (s large, 1H), 6,32 (s large, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93 (d, 2H).

EXEMPLE 61

- 10 **Acide 4-[[5-chloro-1-(1-piperidinylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé de l'exemple 60, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 17 %).

F = 133°C.

15

PREPARATION XXI

Acide 3-(1-hydroxy-2-propynyl)-benzoïque

- Sous argon, 23 mL (0,0115 mol) de bromure d'éthynyl magnésium ont été additionnés sur une solution de 0,7 g (0,0043 mol) de d'acide 3-formyl-benzoïque méthyl ester dans 25 mL de tétrahydrofurane et le mélange réactionnel a été agité une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué par une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et lavé 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse a été ensuite acidifiée par de l'acide chlorhydrique (HCl) 1N, puis extraite 3 fois par le dichlorométhane. Les phases organiques chlorées réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. On a ainsi obtenu 563 mg d'acide 3-(1-hydroxy-2-propynyl)-benzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 69 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

- 25 δ = 3,53 (d, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,86 (dt, 1H),
30 8,07 (t, 1H), 12,98 (s large, 1H).

EXEMPLE 62**Acide 3-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-hydroxyméthyl]benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 30, en utilisant l'acide 3-(1-hydroxy-2-propynyl)-benzoïque obtenu à la préparation XXI et le composé obtenu à la préparation XIV, on a obtenu le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (rendement = 65 %).
F = 97°C.

EXEMPLE 63**Acide 3-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé de l'exemple 62, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 14 %).
F = 170°C.

EXEMPLE 64**Acide 6-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]hydroxyméthyl]-3-pyridinecarboxylique, méthyl ester**

Sous argon, on a ajouté lentement 2,46 mL (3,93 mM) d'une solution de *n*-butyllithium (c = 1,6 M dans l'hexane) à une solution de 1g (2,62 mM) de 1-(3-tert-butyl-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indole (préparation III) dans 10 mL de tétrahydrofurane refroidi à -8°C. Le mélange réactionnel a été agité 1h30 à 0°C, puis ajouté goutte à goutte à -70°C sur une solution de 433 mg (2,62 mM) de 6-formylnicotinate de méthyle dans 20 mL de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel a été agité 2 heures à -70°C, puis dilué à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v), puis par un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 522 mg d'acide 6-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]hydroxy-

méthyl}nicotinique, méthyl ester sous la forme d'une pâte marron (rendement = 36 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,22 (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,51 (t, 1H),
5 7,66 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,25 (d, 1H),
8,39 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H).

EXEMPLE 65

Acide 6-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl] méthyl]-3-pyridinecarboxylique, méthyl ester

A une solution de 140 mg (0,26 mM) d'acide obtenu selon l'exemple 64 dans 1 mL de dichlorométhane refroidie à 5°C ont été ajoutés 27,87 µL (0,38 mM) de SOCl₂, puis le mélange réactionnel a été agité 4 heures à température ambiante. La solution a été ensuite refroidie à 5°C, diluée à l'eau et le pH de cette solution a été
15 ajusté à 8 par ajout d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃). Après extraction au dichlorométhane, la phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le brut a été repris dans 1 mL d'acide acétique et 83,75 mg (1,28 mM) de zinc ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité 7h30 à température ambiante, et 1h30 au reflux. Après
20 filtration pour éliminer le zinc et évaporation des solvants, le résidu a été repris dans le dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v) et les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et
25 concentrées à sec sous pression réduite pour donner 46 mg sous la forme d'une pâte orange (rendement = 34 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

δ = 1,18 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (t, 1H),
7,63 (dm, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,72 (dm, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H),
30 8,27 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H).

EXEMPLE 66**Acide 6-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]hydroxyméthyl]-3-pyridinecarboxylique**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 65, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 44 %).
- F = 200°C.

PREPARATION XXII

- α -(4-bromo-2-fluorophényl)-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indole-2-méthanol**

En opérant de façon analogue à l'exemple 64 au départ du composé de la préparation III et du 4-bromo-2-fluoro-benzaldehyde, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 39 %).

- ¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)
- δ = 1,20 (s, 9H), 6,52 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,74 (dm, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

PREPARATION XXIII**2-[(4-bromo-2-fluoro-phényl)méthyl]-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indole**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé de la préparation XXII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 71 %).

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,19 (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

EXEMPLE 67**Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl] sulfonyl] -5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-3-fluoro-benzoïque**

Un mélange de 136 mg (0,24 mM) de 2-[(4-bromo-2-fluorophényl)méthyl]-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl] sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indole (préparation XXIII), 5,37 mg (0,02 mM) de palladium acétate, 6,94 mg (0,02 mM) de triterbutylphosphonium tétrafluoroborate, 94,75 mg (0,36 mM) de molybdène hexacarbonyle, 38,04 mg (0,36 mM) de carbonate de sodium dans 1,63 mL de DME et 0,54 mL d'eau a été chauffé 1 heure à 120°C dans un appareil à micro-onde. Le mélange réactionnel a été filtré sur papier et le filtrat a été évaporé. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie liquide préparative en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 101 mg d'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl] sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-3-fluorobenzoïque sous la forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).
F = 177°C.

15 **EXEMPLE 68**

Acide 2-hydroxy-4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 56, au départ du composé de l'exemple 3, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 22%).
F = 150°C.

Les composés selon l'invention décrits ci-dessus ont été reportés dans le tableau suivant :

D'autres exemples de préparation de composés selon la formule (I) sont mentionnés dans ce qui suit.

PREPARATION XXIV

Acide [4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonique (2-iodo-4-chlorométhyl-phényl)-amide

En opérant de façon analogue à la préparation X au départ de la 2-iodo-4-chloro-phénylamine et du chlorure de 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonyl, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement 74 %).
F = 109-110°C.

PREPARATION XXV**[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthanol**

Un mélange de 18 g (37,25 mM) de 3-(1,1-diméthyléthyl)-N-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)-phényl]-benzènesulfonamide, 2,64 mL (44,7 mM) de prop-2-yn-1-ol, 0,52 g (0,74 mM) de chlorure de bis-triphénylphosphine palladium (II), 0,35 g (1,86 mM) de iodure de cuivre, 100 mL de diéthylamine et 100 mL de diméthylformamide a été chauffé une heure au reflux. Le milieu réactionnel a été dilué par de l'acétate d'éthyle et lavé successivement par de l'eau puis une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite pour donner 14.7 g de [1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthanol sous la forme d'une huile marron (rendement = 96 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO_d₆)

δ = 8,26 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,88 (d, 2H), 1,20 (s, 9H).

PREPARATION XXVI**[1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]-méthanol**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV au départ du composé obtenu selon la préparation X, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 55 %).

F = 112°C.

PREPARATION XXVII**[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthanol**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV au départ du composé obtenu selon la préparation XII, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement 91 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO_d₆)

δ = 8,23 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,79 (s, 3H).

PREPARATION XXVIII

5 **[5-Chloro-1-[[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-sulfonyl]-1H-indol-2-yl]-méthanol**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV au départ du composé obtenu selon la préparation XXIV, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement 86 %).

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO_{d6})

δ = 7,99 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,27 (m, 4H).

PREPARATION XXIX

15 **2-bromométhyl-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indole**

A une solution de 4 g (9.72 mM) de [1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthanol (préparation XXV) dans 15 mL de dichlorométhane refroidie à 0°C on a ajouté goutte à goutte 3.65 mL (38.9 mM) de tribromure de phosphore. Le milieu réactionnel a été agité 1 heure à température ambiante. 20 mL d'éthanol ont ensuite été additionnés lentement puis le milieu réactionnel a été versé sur la glace. Après deux extractions au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées ont été séchées sur MgSO₄ et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v) puis progressivement par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 4 g de 2-bromométhyl-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indole sous la forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

30

F = 80°C.

PREPARATION XXX**2-(bromométhyl)-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indole**

- En opérant de façon analogue à la préparation XXIX au départ du composé obtenu selon la préparation XXVI, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement 78 %).
- F = 100°C.

PREPARATION XXXI

- 6[-[2-bromométhyl-5-trifluorométhyl-indol-1-yl]-sulfonyl]-4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

- En opérant de façon analogue à la préparation XXIX au départ du composé obtenu selon la préparation XXVII, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement 58%).
- ¹H RMN (300 MHz, DMSOd₆)
- δ = 8,21 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

PREPARATION XXXII

- 2-bromométhyl-5-chloro-1-[[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-sulfonyl]-1H-indole

- En opérant de façon analogue à la préparation XXIX au départ du composé obtenu selon la préparation XXVIII, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement 81 %).
- ¹H RMN (300 MHz, DMSOd₆)
- δ = 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,26 (m, 4H).

EXEMPLE 69

- Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique

A une solution de 200 mg (0,42 mM) de 2-bromométhyl-1-(3-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1H-indole (préparation XXIX)

dans 4 mL d'éthanol et 1 mL de 1,4-dioxane on a additionné successivement 78,9 mg (0,51 mM) d'acide 5-(dihydroxyboryl)-2-furoïque, 34,4 mg (0,04 mM) de Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ complexe et 165,8 mg (1,2 mM) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel a été chauffé 20 minutes aux micro-ondes à 120°C, puis dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement par de l'eau puis une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par LC-UV préparative (sunfire C18) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0.1%TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 15 mg de l'acide 5-[1-(3-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonyl)-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-ylméthyl]-furan-2-carboxylique sous la forme d'une huile orange (rendement = 7 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ = 12,9 (sl, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 1,18 (s, 9H).

EXEMPLE 70

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXIX et de l'acide 4-(dihydroxyboryl)-2-thiophène carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement 30 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ = 13,10 (sl, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,17 (s, 9H).

EXEMPLE 71

Acide 5-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXX et de l'acide 5-(dihydroxyboryl)-2-thiophène carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 6 %).

F = 199-216°C.

EXEMPLE 72

Acide 4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXX et de l'acide 4-(dihydroxyboryl)-2-thiophène carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement 39 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆)

δ = 13,03 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).

EXEMPLE 73

Acide 5-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXI et de l'acide 5-(dihydroxyboryl)-2-thiophène carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 4 %).

F = 120-144°C.

EXEMPLE 74

Acide 4-[[1-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXI et de l'acide 4-(dihydroxyboryl)-2-thiophène carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement 15 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSOd₆)

δ = 13,10 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,77 (s, 3H).

EXEMPLE 75

Acide 5-[[1-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXI et de l'acide 5-(dihydroxyboryl)-2-furoïque, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement 4 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

- 5 δ = 12,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

EXEMPLE 76

- 10 **Acide 5-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-3-carboxylique**

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXI et de l'acide 5-(dihydroxyboryl)-3-furoïque, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide noir (rendement 6 %).

- 15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ = 13,00 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

- 20 **EXEMPLE 77**

Acide 5-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXII et de l'acide 5-(dihydroxyboryl)-2-thiophène carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 4 %).

- 25 F = 196°C.

EXEMPLE 78

- 30 **Acide 4-[[5-chloro-1-[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique**

En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXII et de l'acide 4-(dihydroxyboryl)-2-thiophène

carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement 24 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆)

5 δ = 13,01 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (m, 4H).

EXEMPLE 79

Acide 5-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 69 au départ du composé obtenu selon la préparation XXXII et de l'acide 5-(dihydroxyboryl)-2-furoïque, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 12 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆)

15 δ = 12,95 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (m, 4H).

PREPARATION XXXIII

1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indole

20 1,43 g (59,5 mM) d'hydruure de sodium ont été ajoutés portion par portion sur une solution de 7,9 g (39,6 mM) de 3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indole dans 79 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel a été agité 10 minutes à 0°C, puis 10,15 g (43,63 mM) de chlorure de 3-(1,1-diméthyléthyl)benzènesulfonyle ont été ajoutés lentement. Après 1 heure d'agitation, le milieu a été hydrolysé par 500 mL d'eau glacée et 100 mL d'acide chlorhydrique 1N et filtré sur Büchner. Le solide a
25 été lavé par de l'eau, puis séché pour donner 14,9 g de 1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indole sous la forme d'un solide orange (rendement = 95 %).

F = 90-108°C.

PREPARATION XXXIV

Acide [4-formyl-1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl]-carboxylique, (1,1-diméthyléthyl) ester

Une solution de 796,00 mg (5,20 mM) de l'acide [4-formyl-1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl]-carboxylique dans 20 mL de toluène a été portée à reflux et 9,97 mL (41,58 mM) de N,N-diméthylformamide di-tert-butyl acétal ont été ajoutés lentement (le milieu devient homogène au fur et à mesure de l'addition). Le milieu réactionnel a
5 été agité 2 heures à reflux, puis hydrolysé par de l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique a été ensuite lavée successivement par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v) puis
10 progressivement jusqu'à cyclohexane / acétate d'éthyle 60/40, (v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 515 mg de l'acide 4-formyl-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carboxylique (1,1-diméthyléthyl) ester sous la forme d'un solide beige (rendement = 47 %).
F = 92°C.

15

PREPARATION XXXV

1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indole

En opérant de façon analogue à la préparation XXXIII au départ du 5-trifluorométhyl-1H-indole, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide
20 jaune pâle (rendement quantitatif).
F = 84-86°C.

EXEMPLE 80

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester

Sous argon, à une solution de 1,12g (3 mM) de 1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indole (préparation XXXIII) dans 12 mL de tétrahydrofurane refroidie à 0°C ont été ajoutés lentement 240 mg (4,5 mM) d'une solution de n-butyllithium (c = 1,6 M dans l'hexane). Le milieu réactionnel a
25 été agité 15 min à 0°C, puis ajouté goutte à goutte à -78°C sur une solution de 433 mg (2,62 mM) d'ester méthylique de l'acide 5-formyl-thiophène-2-carboxylique dans 12 mL de tétrahydrofurane. Le milieu a été agité 30 minutes à -70°C, puis dilué par une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et extrait trois fois par le dichlorométhane. La
30

phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v), puis cyclohexane / acétate d'éthyle 90/10, v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et
 5 concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1020 mg de l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiophène-2-carboxylique méthyl ester sous la forme d'une huile orange (rendement = 62 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

10 δ = 8,34 (d, 1H), 7,69 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

EXEMPLE 81

Acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiazole-4-carboxylique, éthyl ester
 15

En opérant de façon analogue à l'exemple 80 au départ de l'ester méthylique de l'acide 2-formyl-thiazole-4-carboxylique et du composé de la préparation XXXIII, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement 40 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

20 δ = 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,25 (s, 9H).

EXEMPLE 82

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-1-méthyl-1H-pyrrole-2-yl-carboxylique, (1,1-diméthyl-éthyl) ester
 25

En opérant de façon analogue à l'exemple 80 au départ du composé de la préparation XXXIV et du composé de la préparation XXXV, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement 9 %).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ = 8,23 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,15 (s, 9H).

EXEMPLE 83**Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester**

A une solution de 1,02 g (1,8 mM) de l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiophène-2-carboxylique méthyl ester (exemple 80) dans 10,2 mL de dichlorométhane on a ajouté successivement et goutte à goutte 1,05 g (9,02 mM) de triéthylsilane, 0,02 g d'acide trifluoroacétique et 1,28 g (9,02 mM) de trifluorure diéthyl éther de bore. La réaction a été instantanée et le milieu réactionnel a été évaporé, puis purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 490 mg de l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique méthyl ester sous la forme d'une huile jaune (rendement = 49 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ = 8,29 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

EXEMPLE 84**Acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique, éthyl ester**

A une solution de 200 mg (0,34 mM) de l'acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiazole-4-carboxylique éthyl ester (exemple 81) dans 2 mL de dichlorométhane et 12 mg de diméthylformamide (0,17 mM) refroidie à 5°C on a ajouté 204 mg (1,72 mM) de SOCl₂, puis le milieu réactionnel a été agité 24 heures à température ambiante. La réaction étant incomplète, 204 mg (1,72 mM) de SOCl₂ ont été rajoutés deux fois à 24 heures d'intervalle. La solution a été ensuite évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel a été placé en suspension dans 10 mL d'acide chlorhydrique et 109,15 mg (1,67 mM) de zinc ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité trois jours à température ambiante. Après trois extractions à l'acétate

d'éthyle, les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v) puis (80/20) et les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 58 mg de l'acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique, éthyl ester sous la forme d'un solide incolore (rendement = 31 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ = 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,29 (t, 3H), 1,15 (s, 9H).

EXEMPLE 85

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique

A une solution de 490 mg (0,89 mM) de l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique méthyl ester préparé à l'exemple 83 dans 10 mL de tétrahydrofurane et 5 mL d'eau on a ajouté 192 mg (8,01 mM) d'hydroxyde de lithium. Le milieu a été agité 4 jours à température ambiante puis acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Après deux extractions par le dichlorométhane, les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (80/20 ; v/v) puis progressivement jusqu'à cyclohexane / acétate d'éthyle (50/50 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 250 mg de l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc (rendement = 52 %).

F = 171°C.

EXEMPLE 86

Acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 85 au départ du composé obtenu selon l'exemple 84, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement 65 %).

F = 60°C.

5

EXEMPLE 87

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-1-méthyl-pyrrol-2-yl-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 83 au départ du composé obtenu selon l'exemple 82, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 58 %).

F = 160°C.

PREPARATION XXXVI

[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-acétonitrile

A une solution de 520 mg (1,10 mM) de 2-bromométhyl-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indole obtenu selon la préparation XXIX dans 4 mL de dichlorométhane et 1 mL d'eau on a ajouté 35,34 mg (0,11 mM) de bromure de tétrabutylamonium et 107 mg (1,64 mM) de cyanure de potassium, et le milieu réactionnel a été agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel a ensuite été hydrolysé par une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ et extrait deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite. La réaction étant incomplète, le résidu obtenu a été de nouveau placé en solution dans 4 mL de dichlorométhane et 1 mL d'eau, en présence de 35,34 mg (0,11 mM) de bromure de tétrabutylamonium et 107 mg (1,64 mM) de cyanure de potassium pendant 4 heures à température ambiante. Après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ et extraction deux fois au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite pour donner 420 mg de [1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-acétonitrile sous la forme d'une huile marron (rendement 91 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ = 8,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 1,19 (s, 9H).

5 PREPARATION XXXVII

2-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-thioacétamide

A une solution de 420 mg (1 mM) de [1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-acétonitrile (préparation XXXVI)
10 dans 4 mL de tétrahydrofurane et 8 mL d'eau on a ajouté 0,75 mL (4 mM) de dithiophosphate de diéthyle. Le milieu réactionnel a été agité une nuit à 85°C.

La réaction étant incomplète, on a ajouté 744 mg (3,9 mM) de dithiophosphate de diéthyle ont été ajouté, puis agité pendant 7 heures à 85°C. Le milieu réactionnel a été hydrolysé par une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ et
15 extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 320 mg de 2-[1-[[3-(1,1-
20 diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-thioacétamide sous forme d'une huile orange (rendement = 71 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ = 9,70, (s large, 1H), 9,43 (s large, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

25

EXEMPLE 88

Acide 2-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique, éthyl ester

A une solution de 50 mg (0,11 mM) de 2-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-thioacétamide (préparation XXXVII)
30 dans 5 mL d'éthanol on a ajouté 21,45 mg (0,11 mM) de bromopyruvate d'éthyle. Le milieu réactionnel a été agité une nuit à température ambiante, puis le solvant a été évaporé pour donner 57 mg de l'acide 2-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-

phényl)sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl)méthyl]-thiazole-4-carboxylique éthyl ester sous la forme d'une huile jaune (rendement = 94 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSOd₆)

δ = 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,18 (s, 9H).

EXEMPLE 89

Acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl)sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl)méthyl]-thiazole-4-carboxylique

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 85 au départ du composé obtenu selon l'exemple 88, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement 33 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆)

15 δ = 12,95 (s large, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,89 (d, 2H), 1,18 (s, 9H).

PREPARATION XXXVIII

Acide 5-(1-hydroxy-prop-2-ynyl)-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester

20 A une solution de 1,7 g (10 mM) d'ester méthylique l'acide 5-formyl-thiophène-2-carboxylique dans 17 mL de tétrahydrofurane refroidie à 0°C on a ajouté goutte à goutte 40 mL de bromure d'éthylmagnésium, puis le milieu a été agité 30 minutes à 0°C. La solution a été versée sur 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et extrait trois fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées sous pression réduite pour
25 donner 2 g de l'acide 5-(1-hydroxy-prop-2-ynyl)-thiophène-2-carboxylique méthyl ester sous la forme d'un solide marron (rendement quantitatif).

F = 67°C.

EXEMPLE 90

30 **Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl)sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV au départ du composé obtenu selon la préparation XXXVIII et du composé obtenu selon la préparation XI, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une pâte orange (rendement 38%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)

δ = 8,25 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

5 **EXEMPLE 91**

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indole-2-yl]hydroxy-méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 85 au départ du composé obtenu selon l'exemple 90, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement 66 %).

F = 90°C.

EXEMPLE 92

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indole-2-yl]-méthyl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 83 au départ du composé obtenu selon l'exemple 91, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement 37 %).

F = 110°C.

20

EXEMPLE 93

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-carbonyl]-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester

A une solution de 200,0 mg (0,36 mM) de l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-thiophène-2-carboxylique obtenu selon l'exemple 90 dans 2,00 mL de dichlorométhane, on a ajouté 136,4 mg (0,36 mM) de dichromate de pyridinium, puis le milieu réactionnel a été agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel a été filtré sur Whatman membrane nylon et le solide rincé par du dichlorométhane. Le solvant du filtrat a été concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide d'un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite. L'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-carbonyl]-

thiophène-2 -carboxylique méthyl ester a été obtenu sous la forme d'un solide orange (186,00 mg ; rendement : 93 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSOd₆)

δ = 8,31 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,86 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 3,91(s, 3H),

5 1,25 (s, 9H).

EXEMPLE 94

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-carbonyl]-thiophène-2-carboxylique

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 85 au départ du composé obtenu selon l'exemple 93, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement 41 %).

F = 217°C.

PREPARATION XXXIX

Acide 5-(1-hydroxy-1-méthyl-prop-2-ynyl)-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à la préparation XXXVIII au départ de l'acide 5-Acétyl-thiophène-2-carboxylique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 99 %).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSOd₆)

δ = 7,56 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,72 (s, 3H).

EXEMPLE 95

Acide 5-[1-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]-1-hydroxyéthyl]-thiophène-2-carboxylique

25 En opérant de façon analogue à la préparation XXV au départ du composé obtenu selon la préparation XXXIX et du composé obtenu selon la préparation XI, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement 95 %).

F = 80°C.

30

EXEMPLE 96

Acide 5-[1-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]-1-éthényl]-thiophène-2-carboxylique

En opérant de façon analogue à l'exemple 83 au départ du composé obtenu selon l'exemple 95, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement 62 %).

F = 195°C.

5

EXEMPLE 97

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-2-methoxy-benzoïque, méthyl ester

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-(bromométhyl)-2-méthoxy-benzoïque et du composé obtenu selon la préparation V, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 28 %).

¹H RMN (DMSO_{d6}, 250 MHz)

15 δ = 1,13 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,06 (d, 1H).

EXEMPLE 98

20 **Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-2-methoxy-benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 97, on a obtenu l'acide 2-methoxy-4-(isopropyl-phénylsulfonyl)-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque sous la forme d'un solide jaune (rendement = 99 %).

25 F = 67°C.

EXEMPLE 99

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-2-hydroxy-benzoïque

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 56, au départ du composé de l'exemple 98, on a obtenu le produit désiré sous la forme d'un solide gris (rendement = 90 %).

F = 139°C.

EXEMPLE 100

Acide 4-[1-[1[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]-1-hydroxyéthyl]- benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XIV et du composé de la préparation XV, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une mousse blanche (rendement = 69 %).

F = 163°C.

EXEMPLE 101

Acide 4-[1-[1[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]-1-éthényle]- benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé obtenu selon l'exemple 100, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 47 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 1,13 (d, 6H), 2,88 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,86 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,07 (d, 1H).

EXEMPLE 102

Acide 4-[1-[1[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]-1-éthényle]-benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 101, on a obtenu l'acide désiré sous la forme d'une poudre beige (rendement = 34 %).

F = 236°C.

En opérant de façon analogue à la préparation X au départ de l'aniline correspondante, on a obtenu les composés des préparations XL, XLI, XLII, XLIII, XLIV et XLV.

PREPARATION XL

N-[2-iodo-4-(terbutyl)-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl) benzènesulfonamide

Aspect : huile marron

Rendement : 93%

^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz)

δ = 1,20 (s, 9H), 1,22 (s, 9H), 6,97 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,58 (dt, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

5 **PREPARATION XLI**

N-[2-iodo-4-bromo-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl) benzènesulfonamide

Aspect : solide noir

Rendement : quantitatif

F= 145°C

10

PREPARATION XLII

N-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)-5-fluoro-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl) benzènesulfonamide

Aspect : huile jaune

15 Rendement : 92%

^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz)

δ = 1,24 (s, 9H), 7,19 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

PREPARATION XLIII

20 **N-[2-iodo-4-méthyl-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl) benzènesulfonamide**

Aspect : pâte jaune

Rendement : quantitatif

^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz)

δ = 1,24 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H),

25 7,68 (td, 1H), 9,55 (s, 1H).

PREPARATION XLIV

N-[2-iodo-3-chloro-4-chloro-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl) benzènesulfonamide

Aspect : solide beige

30 Rendement : 65%

F= 148°C

PREPARATION XLV**N-[2-iodo-6-fluoro-phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl) benzènesulfonamide**

Aspect : solide blanc

Rendement : 69%

5 F= 133°C

EXEMPLE 103**Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(terbutyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XL et de l'acide 4-(1-hydroxy-2-propynyl) benzoïque, on a obtenu le composé attendu sous la forme d'une huile marron (rendement = 40 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

15 δ = 1,15 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,34 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,93 (m, 3H).

EXEMPLE 104**Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(bromo)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XLI, on a obtenu le composé attendu sous la forme d'un solide marron (rendement = 77 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

25 δ = 1,19 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,48 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,66 (dt, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,98 (d, 1H).

EXEMPLE 105**Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XLII, on a obtenu le composé attendu sous la forme d'une huile jaune (rendement = 80 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,21 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,77 (td, 2H), 7,94 (d, 3H), 8,08 (m, 2H).

EXEMPLE 106

5 **Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(methyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XLIII, on a obtenu le composé attendu sous la forme d'une huile jaune (rendement = 38 %).

10 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,37 (s large, 1H), 6,45 (s large, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (td, 1H), 7,67 (td, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,93 (d, 2H).

15 **EXEMPLE 107**

Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-4-(chloro)-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XLIV, on a obtenu le composé attendu sous la forme d'une huile jaune (rendement = 85 %).

20 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz)

δ = 1,20 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 6,48 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,66 (td, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,04 (d, 1H).

25 **EXEMPLE 108**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(terbutyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé de l'exemple 103, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 73 %).

30 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz)

δ = 1,13 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (td, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,96 (d, 1H).

5 **EXEMPLE 109**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(bromo)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé de l'exemple 104, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 24 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,18 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,00 (d, 1H).

15 **EXEMPLE 110**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé de l'exemple 105, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 48 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

δ = 1,20 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

25 **EXEMPLE 111**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé de l'exemple 106, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 70 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,16 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,54 (td, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,90 (m, 3H).

5 **EXEMPLE 112**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-4-(chloro)5-(chloro)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé de l'exemple 107, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 65 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

δ = 1,19 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,59 (td, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,06 (d, 1H).

15 **EXEMPLE 113**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-7-fluoro-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XLV, on a obtenu l'acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-6-(fluoro)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester qui est engagé sans purification dans l'étape suivante.

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile blanche (rendement = 47 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,61 (s large, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H), 7,92 (d, 2H).

EXEMPLE 114

30 **Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 108, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 82 %).

F = 180°C.

5

EXEMPLE 115

Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(pyrrolidin)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

A une solution de 260 mg (0,48 mM) d'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(bromo)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque méthyl ester obtenu à l'exemple 109 et de 200 mL (2,41 mM) de pyrrolidine dans 10 mL de toluène ont été additionnés 204,22 mg (0,96 mM) de potassium phosphate tribasique, 14,36 mg (0,05 mM) de 2-(di-tert-butylphosphino)biphényle, 44,05 mg (0,05 mM) de Pd₂(dba)₃. Le mélange réactionnel a été chauffé 1 heure à 100°C dans un appareil à micro-onde, puis dilué dans 50 mL d'HCl (1N) et extrait deux fois par 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v) puis (80/20 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 40 mg d'acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(pyrrolidin)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester sous la forme d'une pâte incolore (rendement = 15 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 1,93 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (d, 2H).

EXEMPLE 116

Acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(pyrrolidin)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 115, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 34 %).

F = 90°C.

EXEMPLE 117

5 **Acide** 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque.

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 110, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 34 %).

F = 175°C.

10

EXEMPLE 118

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 111, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 24 %).

F = 161°C.

EXEMPLE 119

20 **Acide** 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-4-(chloro)-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque.

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 112, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 61 %).

25 F = 216°C.

En opérant de façon analogue à l'exemple 12, au départ du chlorure du dérivé sulfonylé correspondant et du composé de la préparation VII, on a obtenu les composés des exemples, ci-après.

EXEMPLE 120

30 **Acide** 4-[[1-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement = 13 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 3,88 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

5

EXEMPLE 121

Acide 4-[[1-[4-chloro-3-méthyl-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

10 Rendement : 22 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 2,25 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,24(d, 1H).

15 **EXEMPLE 122**

Acide 4-[[1-[benzofuran-2-sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 10 %

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,56 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,94(d, 1H), 8,01 (s,1H), 8,23 (d, 1H).

EXEMPLE 123

25 **Acide 4-[[1-[4-propoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 27 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

30 δ = 0,93 (t, 3H), 1,68 (sept, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12.76 (s large, 1H).

EXEMPLE 124

Acide 4-[[1-[3-chloro-4-difluorométhoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement: 10 %

¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

δ = 4,54 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,26(d, 1H), 12,82 (s large, 1H).

10

EXEMPLE 125

Acide 4-[[1-[4-méthyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazine-6-sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

15 Rendement : 23 %

¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

δ = 3,19 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, 1H).

20 **EXEMPLE 126**

Acide 4-[[1-[3-difluorométhylsulfonyl-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 14 %

25 ¹H RMN (DMSO_d₆, 250 MHz)

δ = 4,51 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,87 (m, 5H), 7,65 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EXEMPLE 127

30 **Acide 4-[[1-[4-isobutoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 32 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 0,93 (d, 6H), 1,97 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,87 (s large, 1H).

5

EXEMPLE 128

Acide 4-[[1-[4-(3-méthyl-butyl)-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

10 Rendement : 33 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 0,86 (d, 6H), 1,41 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,75 (s large, 1H).

15

EXEMPLE 129

Acide 4-[[1-[4-(morpholine-4-carbonyl)benzenesulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

20 Rendement : 9 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 3,41 (m, 8H), 4,53 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,87 (s large, 1H).

25 **EXEMPLE 130**

Acide 4-[[1-[(6-phenoxy-3-pyridinyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 16 %

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 4,53 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,43 (td, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 12,93 (s large, 1H).

EXEMPLE 131

Acide 4-[[1-[4-(3,5-diméthyl-pyrazol-1-yl)-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 21 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 2,16 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,91 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

10 **EXEMPLE 132**

Acide 4-[[1-[(3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl] benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 19 %

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 1,24 (s, 6H), 1,71 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,63 (s large, 1H).

20 **EXEMPLE 133**

Acide 4-[[1-[4-éthyl-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 21 %

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 1,12 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,65 (s large, 1H).

30 **EXEMPLE 134**

Acide 4-[[1-[4-méthylphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 20 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 2,32 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,33 (dd, 4H), 7,62 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 12,60 (s large, 1H).

5

EXEMPLE 135

Acide 4-[[1-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

10 Rendement : 20 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 3,60 (m, 8H), 4,53 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 12,82 (s large, 1H).

15

EXEMPLE 136

Acide 4-[[1-[4-chloro-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

20 Rendement : 22 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,50 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 12,86 (s large, 1H).

25 **EXEMPLE 137**

Acide 4-[[1-[4-fluoro-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 8 %

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,51 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,35 (dd, 4H), 7,64 (dd, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,91 (s large, 1H).

EXEMPLE 138

Acide 4-[[1-[4-méthoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 16 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 3,79 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,94 (s large, 1H).

10 **EXEMPLE 139**

Acide 4-[[1-[4-propyl-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 37 %

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 0,83 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EXEMPLE 140

20 **Acide** 4-[[1-[4-pentyl-benzeènesulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 23 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

25 δ = 0,82 (t, 3H), 1,19 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EXEMPLE 141

30 **Acide** 4-[[1-[(3-méthylphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 31 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 2,26 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

5 **EXEMPLE 142**

Acide 4-[[1-[4-trifluorométhoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 21 %

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 4,51 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

EXEMPLE 143

15 **Acide 4-[[1-[3-chloro-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 20 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

20 δ = 4,54 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EXEMPLE 144

25 **Acide 4-[[1-[4-phénoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl] benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 14 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

30 δ = 4,50 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EXEMPLE 145

Acide 4-[[1-[3-trifluorométhoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 22 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz)

δ = 4,53 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,87 (d, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

10 **EXEMPLE 146**

Acide 4-[[1-[4'-chloro-biphényl-3-sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 10 %

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,56 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,65 (dd, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,98 (m, 3H), 8,28 (d, 1H).

EXEMPLE 147

20 **Acide 4-[[1-[4-chloro-3-difluorométhoxy-phénylsulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 9 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

25 δ = 4,50 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25(d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

PREPARATION XLVI

30 **Acide 4-[[3-fluoro-5-trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

A une solution de 1 g (3 mM) d'ester obtenu selon la préparation VII dans 50 mL d'acétonitrile ont été additionnés à 0°C 1,28 g (3,60 mM) de 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborate). Le mélange

réactionnel a été agité à température ambiante pendant 20 heures, puis dilué dans de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec une solution d'HCl (1N) puis NaCl. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (85/15 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 310 mg de produit désiré sous la forme d'une poudre orange (rendement = 29 %).

¹H RMN (DMSO_d₆, 300 MHz)

δ = 3,83 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93(d, 2H), 11,45 (s large, 1H).

EXEMPLE 148

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ du composé de la préparation XLVI et du 3-ter-butyl phénylsulfonyl chloride, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 72 %).

¹H RMN (DMSO_d₆, 400 MHz)

δ = 1,18 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

EXEMPLE 149

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 148, on a obtenu le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 36 %).

F = 158°C.

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 12, au départ du composé de la préparation VIII et du dérivé sulfonylé correspondant, on a préparé les exemples ci-après.

EXEMPLE 150

Acide 4-[[1-[3-chloro-4-fluoro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 7 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,49 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,05(d, 1H), 12,65 (s large, 1H).

10 **EXEMPLE 151**

Acide 4-[[1-[biphényl-4-sulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 7 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

15 δ = 4,51 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,35 (d, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,63 (dd, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,05(d, 1H), 12,84 (s large, 1H).

EXEMPLE 152

Acide 4-[[1-[4-propyl-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

20 Aspect : pâte beige

Rendement : 26 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

25 δ = 0,83 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,33 (dd, 5H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,85 (s large, 1H).

EXEMPLE 153

Acide 4-[[1-[3-fluoro-4-fluoro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

30 Aspect : pâte beige

Rendement : 10 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,49 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 154

5 **Acide 4-[[1-[3-fluoro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 18 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

10 δ = 4,49 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,58 (m, 5H), 7,88 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,80 (s large, 1H).

EXEMPLE 155

15 **Acide 4-[[1-[4-ter-butyl-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 21 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

20 δ = 1,22 (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 156

25 **Acide 4-[[1-[4-trifluoromethoxy-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 10 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

30 δ = 4,47 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 12,58 (s large, 1H).

EXEMPLE 157

Acide 4-[[1-[2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 23 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 4,25 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

5

EXEMPLE 158

Acide 4-[[1-[4-trifluoro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

10 Rendement : 11 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 4,48 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 12,87 (s large, 1H).

15 **EXEMPLE 159**

Acide 4-[[1-[4-ethyl-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 24 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

20 δ = 1,12 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,60 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 160

Acide 4-[[1-[4-chloro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]

25 **benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 19 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

30 δ = 4,46 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 161

Acide 4-[[5-chloro-1-[(3-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 24 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 2,26 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,01 (d, 1H).

5

EXEMPLE 162

Acide 4-[[1-[4-isopropoxy-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

10 Rendement : 6 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 1,22 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

15

EXEMPLE 163

Acide 4-[[5-chloro-1-(2-naphthalénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 9 %

20 ¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 4,56 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,01 (t, 2H), 8,13 (t, 2H), 8,61 (d, 1H), 12,86 (s large, 1H).

EXEMPLE 164

25 **Acide 4-[[1-[3-chloro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement : 16 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

30 δ = 4,49 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,87 (s large, 1H).

35

EXEMPLE 165

Acide 4-[[1-[4-méthoxy-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]
benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 25 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 3,79 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

10 **EXEMPLE 166**

Acide 4-[[1-[3-méthoxy-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]
benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 27 %

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 3,74 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,24 (ddd, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,45 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 167

20 **Acide** 4-[[1-[4-fluoro-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]
benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 19 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

25 δ = 4,47 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,87 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,90 (m, 4H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

EXEMPLE 168

Acide 4-[[5-chloro-1-[[4-(1,1-diméthylpropyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

30 Aspect : pâte beige

Rendement : 19 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 0,53 (t, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,56 (q, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 12,87 (s large, 1H).

5 **EXEMPLE 169**

Acide 4-[[5-chloro-1-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 19 %

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 500 MHz)

δ = 3,88 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,90 (s large, 1H).

15 **EXEMPLE 170**

Acide 4-[[1-[4-pentyl-phénylsulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 10 %

20 ^1H RMN (DMSO d_6 , 500 MHz)

δ = 0,82 (t, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,59 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s large, 1H).

25 **EXEMPLE 171**

Acide 4-[[5-chloro-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 10 %

^1H RMN (DMSO d_6 , 250 MHz)

30 δ = 2,32 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 12,91 (s large, 1H).

EXEMPLE 172

Acide 4-[[1-[3'-fluoro-biphényl-4-sulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 23 %

¹H RMN (DMSO_d₆, 500 MHz)

δ = 4,51 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,86 (m, 6H), 8,09(d, 1H), 12,90 (s large, 1H).

10 **EXEMPLE 173**

Acide 4-[[5-chloro-1-[(3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1-benzopyran-7-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 17 %

15 ¹H RMN (DMSO_d₆, 500 MHz)

δ = 1,24 (s, 6H), 1,71 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 12,90 (s large, 1H).

20 **EXEMPLE 174**

Acide 4-[[1-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 30 %

25 ¹H RMN (DMSO_d₆, 500 MHz)

δ = 4,48 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

30 **EXEMPLE 175**

Acide 4-[[5-chloro-1-[(6-phénoxy-3-pyridinyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 6 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

δ = 4,49 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (td, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,90 (s large, 1H).

5

EXEMPLE 176

Acide 4-[[5-chloro-1-(éthylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

10 Rendement : 24 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

δ = 1,04 (t, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 12,92 (s large, 1H).

15 **EXEMPLE 177**

Acide 4-[[1-[benzofuran-2-sulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement : 6 %

¹H RMN (DMSOd₆, 250 MHz)

20 δ = 4,52 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 12,86 (s large, 1H).

EXEMPLE 178

Acide 4-[[5-chloro-1-[(3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxépin-7-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

25

Aspect : pâte beige

Rendement : 25 %

¹H RMN (DMSOd₆, 500 MHz)

30 δ = 2,10 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 12,88 (s large, 1H).

EXEMPLE 179

Acide 4-[[1-[4'-fluoro-biphényl-4-sulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement : 9 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

δ = 4,50 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (m, 8H), 8,09 (d, 1H), 12,91 (s large, 1H).

10 **PREPARATION XLVII**

N-[2-iodo-4-chloro-phényl]-méthanesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du 2-iodo-4-chloroaniline et du chlorure de méthanesulfonyle, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement quantitatif).

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 3,06 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

EXEMPLE 180

20 **Acide 4-[[5-chloro-1-(méthylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 48, au départ du composé de la préparation XLVII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 48 %).

F=143°C

25 **EXEMPLE 181**

Acide 4-[[5-chloro-1-(méthylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 180, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 88 %).

30 F = 244°C.

PREPARATION XLVIII

Chlorure de 3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonique

A une solution de 3,80 g (25,64 mM) de 3-diméthyl-2,3 dihydro-benzofuran dans 8 mL d'éther éthylique, 5,48 mL (102,56 mM) d'acide sulfurique en solution dans 48 mL d'éther éthylique ont été ajoutés goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 minutes puis au reflux pendant 20 heures et évaporé sous vide.

Le résidu ainsi formé a été dilué dans 250 mL de dichlorométhane puis traité avec 15,27 mL (177,86 mM) de chlorure d'oxalyle et 1,28 mL de diméthyl formamide. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 heures, puis évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par du cyclohexane puis par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 720 mg de chlorure de 3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonique sous forme d'une huile jaune (rendement = 11%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,29 (s, 6H), 4,22 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H).

PREPARATION XLIX

N-(2-iodo-4-trifluorométhyl-phényl)-3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de 4-trifluorométhyl-2-iodo-aniline et du chlorure de 3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl (composé de la préparation XLVIII) on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 63 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,25 (s, 6H), 4,33 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

EXEMPLE 182

Acide 4-[[[1-[3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 48, au départ du composé de la préparation XLIX, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 50 %).

F= 160°C

5

EXEMPLE 183

Acide 4-[[[1-[3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl]-5-(chloro)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 182, on a obtenu le composé attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 99 %).

F= 190°C.

EXEMPLE 184

15 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]hydroxyméthyl]-benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 64, au départ du composé de la préparation XXXIII et du 3-carbométhoxybenzaldéhyde, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 37 %).

20 ¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,14 (s, 9H), 2,03 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,21-8,37 (m, 11H).

EXEMPLE 185

25 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé de l'exemple 184, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 25 %).

30 ¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,12 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,56 (t, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31 (d, 1H).

EXEMPLE 186

Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

- En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ de l'ester de l'exemple 185, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 75 %).
F= 194°C.

EXEMPLE 187

- 10 **Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]hydroxyméthyl]-benzoïque, méthyl ester**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 64 au départ du composé de la préparation XXXIII et du méthyl 4-formylbenzoate, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement 51 %).
15 F= 65°C

EXEMPLE 188

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester

- 20 En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé de l'exemple 187, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une résine jaune (rendement 87 %).
¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)
δ = 1,12 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,40 (m, 2H),
25 7,56 (s, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

EXEMPLE 189

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

- 30 En opérant de façon analogue à l'exemple 2 au départ de l'ester de l'exemple 188, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement 91 %).
F= 90°C

EXEMPLE 190

Acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthyl]-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 185 au départ du composé obtenu selon l'exemple 90, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement 93%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

δ = 1,16 (s, 9H), 3,78 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,71 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EXEMPLE 191

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl]-1-méthyl-1H-pyrrole-2-yl-carboxylique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 64 au départ du composé de la préparation III et du 4-formyl-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carboxylate, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement 5 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,15 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,00 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

EXEMPLE 192

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthyl]-1-méthyl-1H-pyrrole-2-yl-carboxylique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ de l'ester de l'exemple 191, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une résine marron (rendement 17 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

δ = 1,16 (s, 9H), 3,70 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

PREPARATION I

1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1H-indole

En opérant de façon analogue à la préparation I au départ de 1*H*-indole et du chlorure de 3-(1,1-diméthyléthyl)-phénylsulfonyl, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement = 99 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

- 5 δ = 1,22 (s, 9H), 6,84 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,97 (d, 1H).

EXEMPLE 193

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]- 1*H*-indol-2-yl]

- 10 **hydroxyméthyl]-benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 64 au départ du composé de la préparation L et du méthyl 4-formylbenzoate, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement 34 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

- 15 δ = 1,17 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,67 (td, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,02 (d, 1H).

EXEMPLE 194

- 20 **Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]- 1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 31 au départ du composé obtenu en 193, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement 81 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz)

- 25 δ = 1,15 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,23 (td, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,05 (d, 1H).

EXEMPLE 195

- 30 **Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]- 1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2 au départ de l'ester de l'exemple 194, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement 100 %).

F = 175°C

5

PREPARATION LI

(4-bromo-2-fluoro-5-méthyl-phényl)-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-méthanol

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 64 au départ du composé de la préparation III et du 4-bromo-2-fluoro-5-méthylbenzaldéhyde, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une mousse orange (rendement = 65 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

15 δ = 1,19 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 6,48 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,66 (td, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

PREPARATION LII

2-[(4-bromo-2-fluoro-5-méthyl-benzyl)-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé de la préparation LI, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 50 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

25 δ = 1,19 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

EXEMPLE 196

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl] sulfonyl] -5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-2-méthyl-benzoïque

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 67, au départ du composé de la préparation LII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 44%).

F = 195°C.

PREPARATION LIII**(4-bromo-2-méthyl-phényl)-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-méthanol**

En opérant de façon analogue à l'exemple 64 au départ du composé de la
préparation III et du 4-bromo-2-fluoro-5-méthylbenzaldéhyde, on a obtenu le
composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 32 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,20 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,13 (d, 1H),
7,34 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,68 (td, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H),
8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

PREPARATION LIV**2-[(4-bromo-2-méthyl-benzyl)-1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole**

En opérant de façon analogue à l'exemple 31, au départ du composé de la
préparation LIII, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une résine incolore
(rendement = 69 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,19 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H),
7,46 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (td, 1H),
7,91 (s, 1H), 8,33 (d, 1H).

EXEMPLE 197**Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-3-méthyl-benzoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 67, au départ du composé de la
préparation LIV, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une poudre blanche
(rendement = 31 %).

F= 135°C

En opérant de façon analogue à l'exemple 69, au départ du composé de la
préparation XXIX et du dérivé boronique correspondant, on a obtenu les composés
des exemples ci-après.

EXEMPLE 198**4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzènesulfonamide**

Aspect : huile marron

5 Rendement = 10 %

¹H RMN (DMSOd₆, 400 MHz) δ = 1,18 (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).10 **EXEMPLE 199****Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-fluoro-benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement = 27 %

15 ¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz) δ = 1,19 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,01 (s large, 1H).**EXEMPLE 200**20 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement = 23 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)25 δ = 1,16 (s, 9H), 4,54 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 13,18 (s large, 1H).**EXEMPLE 201**30 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-benzoïque** Aspect : pâte beige

Rendement = 20 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,67 (m, 5H), 7,95 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,21 (s large, 1H).

EXEMPLE 202

5 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-méthoxy-benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement = 30 %

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz)

10 δ = 1,17 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,54 (s large, 1H).

EXEMPLE 203

15 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-chloro-6-fluoro-benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement = 9 %

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz)

20 δ = 1,19 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,79 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,43 (s large, 1H).

EXEMPLE 204

25 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-pyridine carboxylique**

Aspect: huile marron

Rendement = 17 %

^1H RMN (DMSO d_6 , 400 MHz)

30 δ = 1,16 (s, 9H), 4,57 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,65 (t, 3H), 7,71 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H), 13,47 (s large, 1H).

EXEMPLE 205

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-3-chloro-benzoïque

Aspect : pâte beige

5 Rendement = 34 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,20 (s, 9H), 4,54 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,30 (s large, 1H).

10 **EXEMPLE 206**

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-chloro-benzoïque

Aspect: huile orange

Rendement = 4 %

15 ¹H RMN (DMSOd₆, 400 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 4,49 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,72 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EXEMPLE 207

20 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-méthoxy-benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement = 30 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

25 δ = 1,20 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 12,95 (s large, 1H).

EXEMPLE 208

30 **Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-méthoxy-benzoïque**

Aspect : pâte beige

Rendement = 28 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,21 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 12,60 (s large, 1H).

En opérant de façon analogue à l'exemple 69, au départ de la préparation
5 XXX et du dérivé boronique correspondant, on a obtenu les composés des exemples
209 et 210 ci-après.

EXEMPLE 209

Acide 4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-
10 yl]méthyl]-2-chlorobenzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement = 24 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,14 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,35 (d,
15 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H),
13,31 (s large, 1H).

EXEMPLE 210

Acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-
20 2-yl]méthyl]-6-fluoro-benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement = 37 %

¹H RMN (DMSOd₆, 300 MHz)

δ = 1,14 (d, 6H), 2,92 (sept, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,40 (d,
25 2H), 7,50 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (d,
1H), 13,20 (s large, 1H).

En opérant de façon analogue à l'exemple 69, au départ du composé de la
préparation XXXI et du dérivé boronique correspondant, on a obtenu les composés
des exemples 211 et 212 ci-après.

30

EXEMPLE 211

Acide 4-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-
trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-chloro-benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement = 37 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 2,75 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,73 (d, 1H),
5 6,86 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H),
7,97 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,27 (s large, 1H).

EXEMPLE 212

Acide 3-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-
10 trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-fluoro-benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement = 22 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 2,75 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,73 (d, 1H),
15 6,86 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,49 (td, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H),
7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,20 (s large, 1H).

En opérant de façon analogue à l'exemple 69, au départ du composé de la
préparation XXXII et du dérivé boronique correspondant, on a obtenu les composés
des exemples 213 et 214 ci-après.

20

EXEMPLE 213

Acide 3-[[1-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl]-5-chloro-1H-indol-2-
yl]méthyl]-5-pyridine carboxylique

Aspect : pâte beige

25 Rendement = 19 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 4,24 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,12 (d, 1H),
7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,73 (d, 1H),
8,96 (d, 1H), 13,38 (s large, 1H).

30

EXEMPLE 214

Acide 3-[[1-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-
indol-2-yl]méthyl]-4-fluoro-benzoïque

Aspect : pâte beige

Rendement = 39 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 4,23 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,06 (d, 1H),
5 7,27 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H),
13,20 (s large, 1H).

EXEMPLE 215

Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 30 au départ du composé de la préparation XI et de l'acide 4-(1-hydroxy-2-propynyl)benzoïque, on a obtenu le produit désiré sous la forme d'une poudre orange (rendement = 89 %).

F= 60°C

15

EXEMPLE 216

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]fluoro-méthyl]benzoïque, méthyl ester

A une solution de 0,3g (1,83 mM) de trifluorure de diéthylaminosulfure dans
20 3 mL de dichlorométhane refroidie à -78°C, 1 g (1,83 mM) d'acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester (exemple 215) en solution dans 16 mL de dichlorométhane ont été ajoutés goutte à goutte à -78°C. Le milieu réactionnel a été agité à -78°C pendant 30 minutes. Puis, le mélange réactionnel a été dilué avec
25 50 mL de dichlorométhane. La phase organique a été lavée avec 50 mL de Na₂CO₃ puis deux fois par 50 mL d'eau. Les phases organiques réunies ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et
30 concentrées à sec sous pression réduite pour donner 858 mg d'ester désiré sous la forme d'une poudre orange (rendement = 85 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,19 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,81 (td, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,06 (d, 3H), 8,33 (d, 1H).

EXEMPLE 217

5 **Acide** 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]fluoro-méthyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 216, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 55 %).

10 F = 170°C.

EXEMPLE 218

Acide 4-[(*RS*)-hydroxy[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé de l'exemple 215, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 94 %).

F = 110°C.

20 **EXEMPLE 219**

Acide 4-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]benzoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 93, au départ du composé de l'exemple 218, on a obtenu le produit attendu sous la forme d'une poudre blanche (rendement : 8 %).

25 F = 180°C

EXEMPLE 220

30 4-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzonitrile

En opérant de façon analogue à l'exemple 69, au départ du composé de la préparation XXIX et de l'acide 4-cyanophényl boronique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 38 %).

F = 47°C.

EXEMPLE 221

4-[1-[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2*H*- 5 tétrazol-5-yl-benzyl

A une solution de 565 mg (1,14 mM) du benzonitrile obtenu selon l'exemple 220 dans 16,95 mL d'ortho-xylène, on a ajouté 819,73 mg (3,98 mM) d'azidotriméthylétain, puis le milieu réactionnel a été agité une nuit au reflux. Le milieu réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide d'un éluant cyclohexane /acétate d'éthyle avec un gradient allant de (90/10 ; v/v) jusqu'à (20/80 ; v/v) puis avec de l'éluant dichlorométhane / méthanol de (100/0 ; v/v) à (90/10 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une poudre blanche (rendement = 66 %).

F = 100°C

EXEMPLE 222

3-[[4-[1-[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*- 20 indol-2-yl]méthyl]-phényl]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one

A une solution de 444 mg (0,89 mM) du benzonitrile obtenu selon l'exemple 220 dans 1 mL d'éthanol et 1 mL de triéthylamine, 587,07 mg (3,58 mM) d'hydroxylamine sulfate ont été ajoutés puis le milieu réactionnel a été chauffé une nuit à 80°C. Le milieu réactionnel a été concentré sous pression réduite puis dissout dans du CH₂Cl₂. Les sels ont été éliminés par filtration et le filtrat a été évaporé.

Au résidu ainsi formé, dissout dans 1,5 mL de pyridine, on a ajouté à 0°C 343 µL (3,59 mM) de chloroformate d'éthyle, puis le milieu réactionnel a été agité trente minutes à température ambiante et une nuit au reflux. Le milieu réactionnel a été dilué avec de l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec HCl (1N) puis avec NaCl. Les phases organiques réunies ont été concentrées sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide d'un éluant cyclohexane /acétate d'éthyle (90/10 ; v/v) jusqu'à (20/80 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées

à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une poudre blanche (rendement : 12 %).

F= 175°C

5 **PREPARATION LV**

4-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzaldéhyde

En opérant de façon analogue à l'exemple 69, au départ du composé de la préparation XXIX et de l'acide 4-formylphényl boronique, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 22 %).

¹H RMN (DMSO_{d6}, 300 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,67 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,99(s, 1H).

15 **EXEMPLE 223**

5-[1-[4-[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-phényl]-méthylidène]-2-thioxo-thiazolin-4-one

A une solution de 131 mg (0,26 mM) du benzaldéhyde obtenu selon la préparation LV et 34,93 mg (0,26 mM) de rhodanine dans 1 mL de toluène, on a ajouté une solution de 18,13 µL (0,18 mM) de pipéridine et 10,52 µL (0,18 mM) d'acide acétique dans 5 mL de toluène, puis le milieu réactionnel a été agité 2 heures à 120°C. Le milieu réactionnel a été dilué avec de l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies ont été concentrées sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie liquide préparative et

détection par spectrométrie de masse (LC-MS) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une poudre jaune (rendement = 12 %).

¹H RMN (DMSO_{d6}, 300 MHz)

δ = 1,17 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,79 (s large , 1H).

EXEMPLE 224

Acide N –[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoyl]-hydrazinecarboxylique, terbutyl ester

A une solution de 400 mg (0,78 mM) de l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque (exemple 49) dans 2 mL de toluène, on a ajouté 163,61 mg (0,85 mM) d'EDCI et 116,17 mg (0,85 mM) d'HOAT, puis le milieu réactionnel a été agité 1 heure à température ambiante. 0,12 mL (0,85 mM) de triéthylamine et 112,79 mg (0,85 mM) de carbamate de terbutyle ont ensuite été ajoutés et le milieu a été agité à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie liquide préparative et détection par spectrométrie de masse (LC-MS) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/0,1% TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une huile jaune (rendement = 75 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,18 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 4,49 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,90 (s large, 1H).

EXEMPLE 225

Acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque hydrazide

A une solution de 360 mg (0,57 mM) d'acide N–[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoyl]-hydrazinecarboxylique terbutyl ester obtenu selon l'exemple 224 dans 5 mL de dichlorométhane, on a ajouté 5 mL d'acide trifluoroacétique puis le milieu réactionnel a été agité 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie liquide préparative et détection par spectrométrie de masse (LC-MS) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une huile incolore (rendement = 80 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,18 (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,83 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,93 (s large, 1H).

EXEMPLE 226

5 **5-[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-phényl]-3*H*-[1,3,4]oxadiazol-2-one**

A une solution de 250 mg (0,47 mM) de l'acide hydrazide obtenu selon l'exemple 225 dans 9,5 mL de dichlorométhane, on a ajouté à 0°C 90 μ L (0,61 mM) de triéthylamine et 99,51 mg (0,61 mM) de 1-1'-carbonyldiimidazole, puis le milieu réactionnel a été agité 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel a été dilué avec de l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique a été lavée avec HCl (1N) puis NaHCO₃. Les phases organiques réunies ont été concentrées sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie liquide préparative et détection par spectrométrie de masse (LC-MS) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'un solide blanc (rendement = 28 %).

F= 92°C

20 **EXEMPLE 227**

N-[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzyl]-méthanesulfonamide

A une solution de 200 mg (0,39 mM) de l'acide obtenu selon l'exemple 49 dans 910 mL de dichlorométhane, on a ajouté 74,37 mg (0,39 mM) d'EDCI, 47,39 mg (0,39mM) de 4-diméthylaminopyridine et 73,80 mg (0,78 mM) de méthanesulfonamide, puis le milieu réactionnel a été agité 20 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel été concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie liquide préparative et détection par spectrométrie de masse (LC-MS) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'un solide blanc (rendement = 53 %).

F= 96°C

EXEMPLE 228**3-[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-phényl]-4*H*-isoxazol-5-one**

5 A une solution de 680 mg (1,32 mM) de l'acide obtenu selon l'exemple 49 dans 5 mL de tétrahydrofurane distillé ont été additionnés 235,26 mg (1,45 mM) de 1,1'-carbonyldiimidazole puis le milieu a été agité à température ambiante 4 heures.

A une solution de 174,26 mg (1,32 mM) de malonate d'éthyle dans 5,0 ml de tétrahydrofurane ont été additionnés 75,46 mg (0,66 mM) d'éthoxide de magnésium puis la suspension a été agitée 4 heures à température ambiante. Le solvant a été évaporé puis le solide blanc obtenu a été additionné par fractions au premier milieu. L'agitation a été poursuivie 24 heures à température ambiante et 100 mL de DCM ont été additionnés puis la phase organique a été lavée trois fois par 50 mL d' HCl M. La phase organique a été séchée par MgSO₄ et le solvant évaporé pour obtenir 700 mg du produit désiré sous la forme d'un solide amorphe orange.

15 A une solution de 100 mg (0,17 mM) de l'ester obtenu ci-dessus dans 5,0 ml de méthanol ont été additionnés 28,20 mg (0,85 mM) d'hydroxylamine puis 0,85 ml (0,85 mM) de soude (1N). Le milieu a été agité 3 jours à température ambiante. Le milieu a été dilué avec 50 mL de glace et 5 mL d' HCl et agité 30 minutes. On a filtré sur une membrane Wathmann Autocup nylon, lavé par de l'eau et séché sous vide. Le solide a été purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide d'un éluant cyclohexane /acétate d'éthyle (80/20 ; v/v) jusqu'à (50/50 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une poudre blanche (rendement = 46 %).

25 F= 70°C

EXEMPLE 229**N-[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoyl]-benzènesulfonamide**

30 A une solution de 200 mg (0,39 mM) de l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]benzoïque (exemple 49) dans 10 mL de dichlorométhane, on a ajouté 74,37 mg (0,39 mM) d'EDCI , 47,39 mg (0,39 mM) de 4-diméthylaminopyridine et 121,96 mg (0,78 mM)

de benzènesulfonamide, puis le milieu réactionnel a été agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel a été concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation a été purifié par chromatographie liquide préparative et détection par spectrométrie de masse (LC-MS) en éluant par un mélange H₂O/CH₃CN/0,1% TFA.

- 5 Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'un solide blanc (rendement = 53 %).

F= 99°C

10 **PREPARATION LVI**

1-Bromo-3-(2-méthoxyméthoxy-1,1-diméthyl-éthyl)-benzène

- A une solution de 5g (21,8 mM) de 2-(3-bromo-phényl)-2-méthyl-propan-1-ol dans 50 mL de DCM et 5 mL de diisopropylamine refroidie à 0°C, on a ajouté goutte à goutte 2,18 mL (24 mM) de bromo-méthoxy-méthane. Le milieu réactionnel a été agité 3 heures à température ambiante, puis dilué au DCM et lavé à l'eau. La phase organique a été séchée sur MgSO₄, concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide d'un éluant heptane /acétate d'éthyle (100/0 ; v/v jusqu'à 65/35 ; v/v). Les fractions contenant le produit attendu ont été réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir le produit désiré sous la forme d'une huile jaune (rendement = 41%).
- 15
20

Le produit a été utilisé sans purification dans la réaction suivante.

PREPARATION LVII

Chlorure de 3-(2-méthoxyméthoxy-1,1-diméthyl-éthyl)-benzènesulfonyle

- Une solution de 1,95g (7,14 mM) de 1-Bromo-3-(2-méthoxyméthoxy-1,1-diméthyl-éthyl)-benzène, obtenu à la préparation LVI, dans 10 mL de THF a été refroidie à -65°C, puis 3,28 mL (8,2 mM) de n-BuLi (solution de 2,5 M dans l'hexane) ont été ajoutés goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à -65°C et 1 heure d'agitation à -30°C, le milieu réactionnel a été ajouté à une solution de 10 mL de dioxyde de soufre condensé sur le THF refroidie à -78°C. Le mélange a été réchauffé progressivement jusqu'à température ambiante et concentré sous vide. Le résidu a été repris et filtré. Le solide obtenu a été placé en suspension dans l'heptane à 0°C et 0,66 mL (8,2 mM) de chlorure de sulfuryle ont été ajoutés goutte à goutte. Le milieu
- 25
30

a été agité 1 heure à 0°C puis la suspension a été filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le chlorure de sulfonyle obtenu a été utilisé sans purification dans l'étape suivante.

5 **PREPARATION LVIII**

Acide 4-[[1-[3-(2-méthoxyméthoxy-1,1-diméthyl-éthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 12, au départ du chlorure de sulfonyle de la préparation LVII et du composé de la préparation VII, on a obtenu le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 13%). Le produit obtenu a été utilisé sans purification dans l'étape suivante.

EXEMPLE 230

Acide 4-[[1-[3-(2-hydroxy-1,1-diméthyl-éthyl)-phénylsulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]- benzoïque, méthyl ester

A une solution de 12 mg (0,02 mM) d'acide 4-[[1-[3-(2-méthoxyméthoxy-1,1-diméthyl-éthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester obtenu à la préparation LVIII dans 3 mL de DCM on a ajouté 3 mL de TFA. Le milieu réactionnel a été agité 18 heures à température ambiante, puis concentré sous pression réduite (rendement quantitatif). Le produit obtenu a été utilisé sans purification dans l'étape suivante.

EXEMPLE 231

Acide 4-[[1-[3-(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque

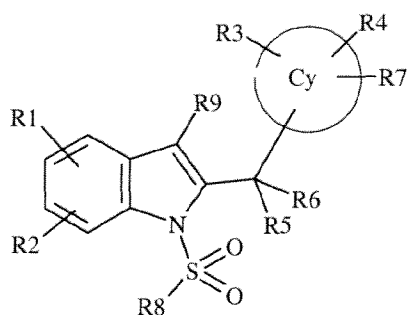
En opérant de façon analogue à l'exemple 2 au départ du composé obtenu à l'exemple 230, on a obtenu le composé attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 14%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz)

δ = 1,20 (s, 6H), 3,47 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,34 (d, 1H).

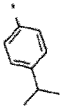
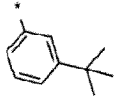
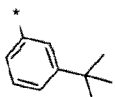
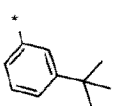
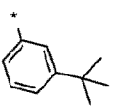
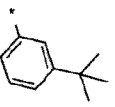
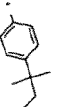
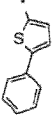
Les composés selon l'invention décrits ci-dessus ont été reportés dans le tableau suivant :

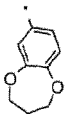
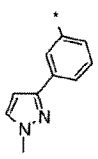
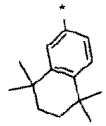
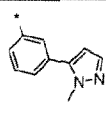
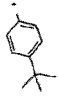
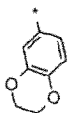
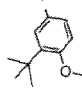
TABLEAU I

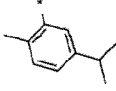
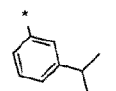
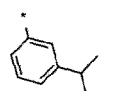
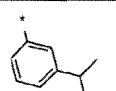


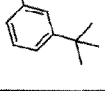
5

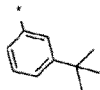
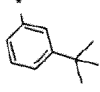
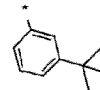
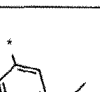
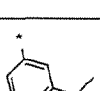
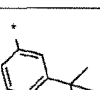
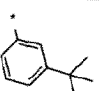
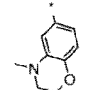
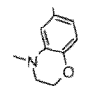
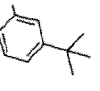
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	Cy
1	5-CF ₃	H	2-F	H	H	H	4-COOMe		H	
2	5-CF ₃	H	2-F	H	H	H	4-COOH		H	
3	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	4-COOMe		H	
4	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	4-COOH		H	
5	5-Cl	H	2-F	H	H	H	4-COOMe		H	

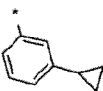
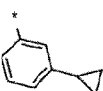
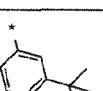
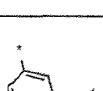
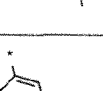
6	5-Cl	H	2-F	H	H	H	4-COOH		H	
7	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOMe		H	
8	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
9	5-CF ₃	H	2-F	H	H	H	4-COOMe		H	
10	5-CF ₃	H	2-F	H	H	H	4-COOH		H	
11	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	4-COOMe		H	
12	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
13	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
14	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

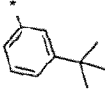
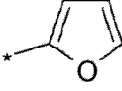
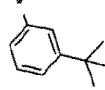
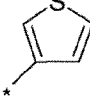
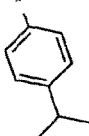
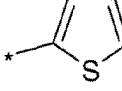
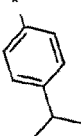
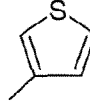
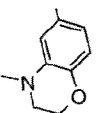
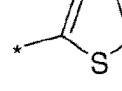
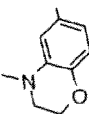
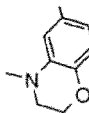
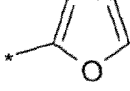
15	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
16	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
17	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
18	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
19	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
20	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
21	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
22	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
23	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
24	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

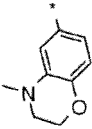
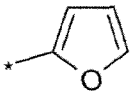
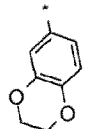
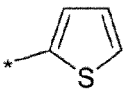
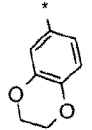
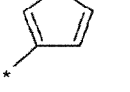
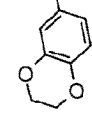
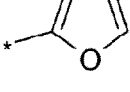
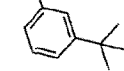
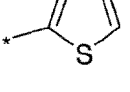
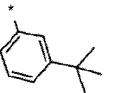
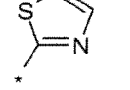
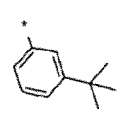
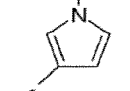
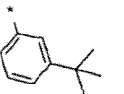
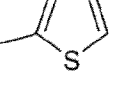
25	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
26	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
27	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
28	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
29	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
30	5-CF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOH		H	
31	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
32	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
33	5-OCF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
34	5-OCF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
35	5-OCF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

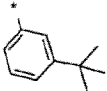
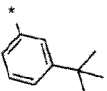
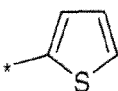
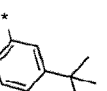
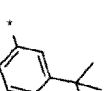
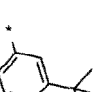
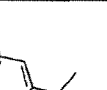
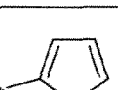
36	5-CF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
37	5-CF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
38	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
39	5-CF ₃	H	H	H	Me	OH	4-COOMe		H	
40	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
41	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
42	5-CF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
43	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
44	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
45	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
46	5-CF ₃	H	H	H	Me	H	4-COOMe		H	

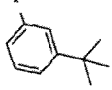
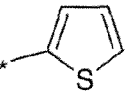
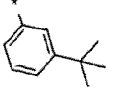
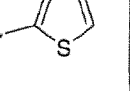
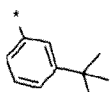
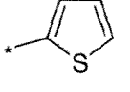
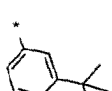
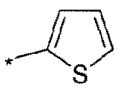
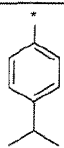
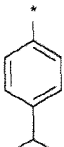
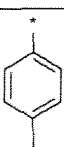
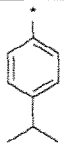
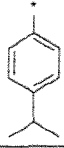
47	5-CF ₃	H	H	H	Me	H	4-COOH		H	
48	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
49	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
50	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
51	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
52	H	6-CF ₃	H	H	H	H	4-COOMe		H	
53	H	6-CF ₃	H	H	H	H	4-COOH		H	
54	4-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
55	4-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
56	5-CF ₃	H	2-OH	H	H	H	4-COOH		H	

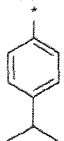
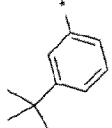
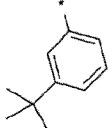
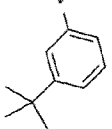
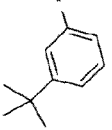
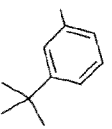
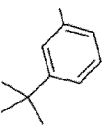
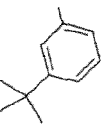
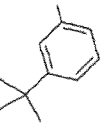
57	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
58	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
59	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
60	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
61	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
62	5-Cl	H	H	H	H	OH	3-COOH		H	
63	5-Cl	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
64	5-CF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
65	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
66	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
67	5-CF ₃	H	3-F	H	H	H	4-COOH		H	

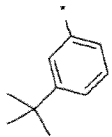
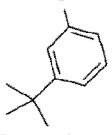
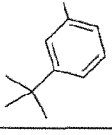
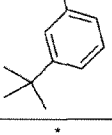
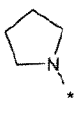
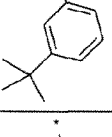
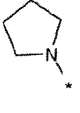
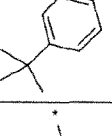
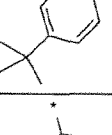
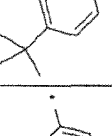
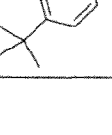
68	5-CF ₃	H	2-OH	H	H	H	4-COOH		H	
69	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
70	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
71	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
72	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
73	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
74	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
75	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	

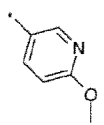
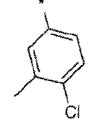
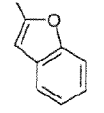
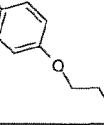
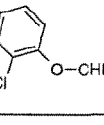
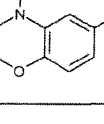
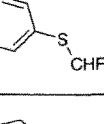
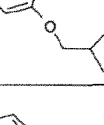
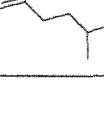
76	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
77	5-Cl	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
78	5-Cl	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
79	5-Cl	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
80	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	2-COOMe		CH ₃	
81	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOEt		CH ₃	
82	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	2-COOEt		H	
83	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOMe		CH ₃	

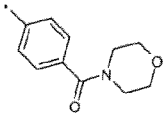
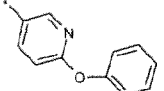
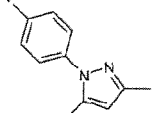
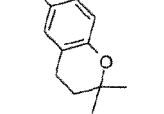
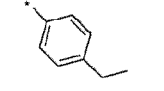
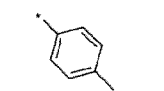
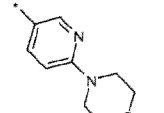
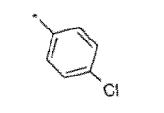
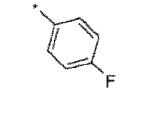
84	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOEt		CH ₃	
85	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		CH ₃	
86	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		CH ₃	
87	5-CF ₃	H	CH ₃	H	H	H	2-COOH		H	
88	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOEt		H	
89	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
90	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	2-COOMe		H	
91	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	2-COOH		H	
92	5-CF ₃	H	H	H	H	H	2-COOH		H	

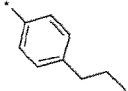
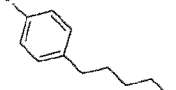
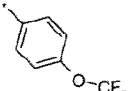
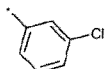
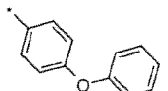
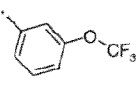
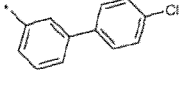
93	5-CF ₃	H	H	H	O		2-COOMe		H	
94	5-CF ₃	H	H	H	O		2-COOH		H	
95	5-CF ₃	H	H	H	CH ₃	OH	2-COOH		H	
96	5-CF ₃	H	H	H	CH ₂		2-COOH		H	
97	5-Cl	H	H	2-OMe	H	H	4-COOMe		H	
98	5-Cl	H	H	2-OMe	H	H	4-COOH		H	
99	5-Cl	H	H	2-OH	H	H	4-COOH		H	
100	5-Cl	H	H	H	CH ₃	OH	4-COOMe		H	
101	5-Cl	H	H	H	CH ₂		4-COOMe		H	

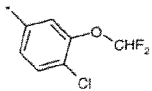
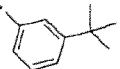
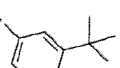
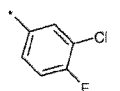
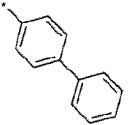
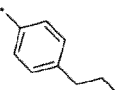
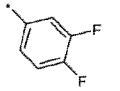
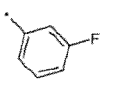
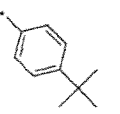
102	5-Cl	H	H	H	CH ₂		4-COOH		H	
103	5-C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
104	5-Br	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
105	5-CF ₃	6-F	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
106	5-CH ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
107	4-Cl	5-Cl	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
108	5-C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
109	5-Br	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
110	5-CF ₃	6-F	H	H	H	H	4-COOMe		H	

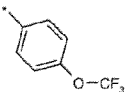
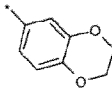
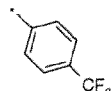
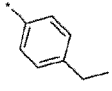
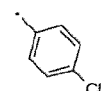
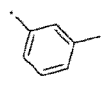
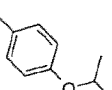
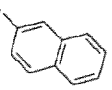
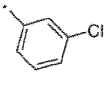
111	5-CH ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
112	4-Cl	5-Cl	H	H	H	H	4-COOMe		H	
113	H	7-F	H	H	H	H	4-COOMe		H	
114	5-C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
115		H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
116		H	H	H	H	H	4-COOH		H	
117	5-CF ₃	6-F	H	H	H	H	4-COOH		H	
118	5-CH ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
119	4-Cl	5-Cl	H	H	H	H	4-COOH		H	

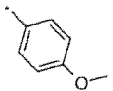
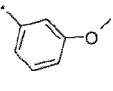
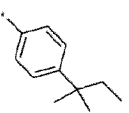
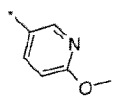
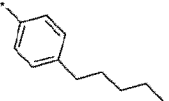
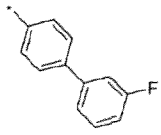
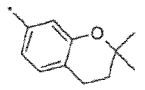
120	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
121	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
122	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
123	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
124	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
125	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
126	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
127	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
128	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

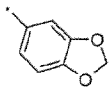
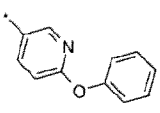
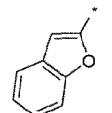
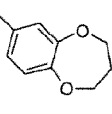
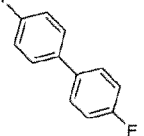
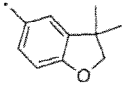
129	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
130	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
131	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
132	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
133	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
134	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
135	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
136	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
137	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

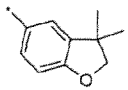
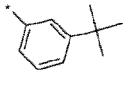
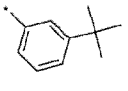
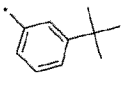
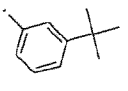
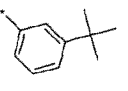
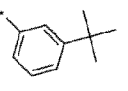
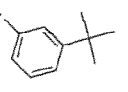
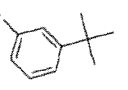
138	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
139	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
140	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
141	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
142	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
143	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
144	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
145	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
146	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

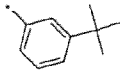
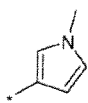
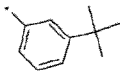
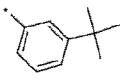
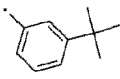
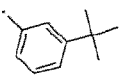
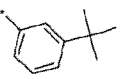
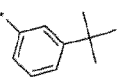
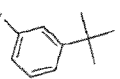
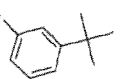
147	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
148	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		F	
149	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		F	
150	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
151	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
152	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
153	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
154	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
155	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

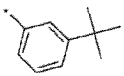
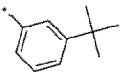
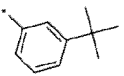
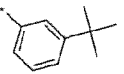
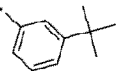
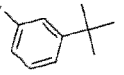
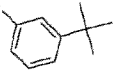
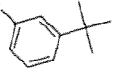
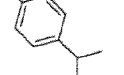
156	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
157	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
158	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
159	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
160	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
161	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
162	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
163	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
164	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

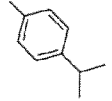
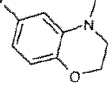
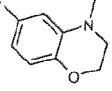
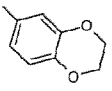
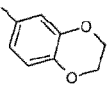
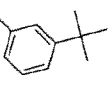
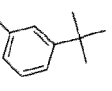
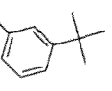
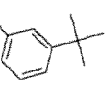
165	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
166	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
167	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
168	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
169	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
170	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
171	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
172	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
173	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

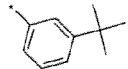
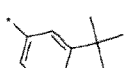
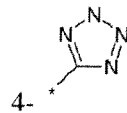
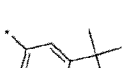
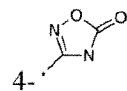
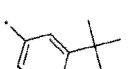
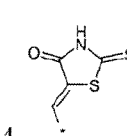
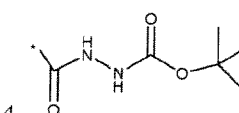
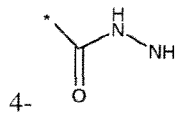
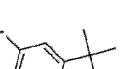
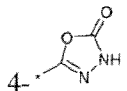
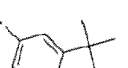
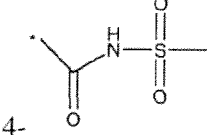
174	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
175	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
176	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH	CH ₂ CH ₃	H	
177	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
178	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
179	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
180	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe	CH ₃	H	
181	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH	CH ₃	H	
182	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	

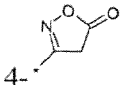
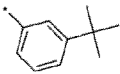
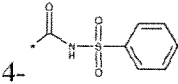
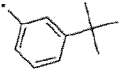
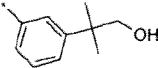
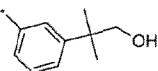
183	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
184	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	3-COOMe		CH ₃	
185	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOMe		CH ₃	
186	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		CH ₃	
187	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOMe		CH ₃	
188	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		CH ₃	
189	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		CH ₃	
190	5-CF ₃	H	H	H	H	H	5-COOMe		H	
191	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOMe		H	

192	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
193	H	H	H	H	OH	H	4-COOMe		H	
194	H	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
195	H	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
196	5-CF ₃	H	2-CH ₃	5-F	H	H	4-COOH		H	
197	5-CF ₃	H	H	3-CH ₃	H	H	4-COOH		H	
198	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-SO ₂ NH ₂		H	
199	5-CF ₃	H	H	4-F	H	H	3-COOH		H	
200	5-CF ₃	H	H	5-F	H	H	3-COOH		H	

201	5-CF ₃	H	H	6-F	H	H	3-COOH		H	
202	5-CF ₃	H	H	6-OMe	H	H	3-COOH		H	
203	5-CF ₃	H	4-Cl	6-F	H	H	3-COOH		H	
204	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
205	5-CF ₃	H	3-Cl	H	H	H	4-COOH		H	
206	5-CF ₃	H	2-Cl	H	H	H	4-COOH		H	
207	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	3-COOH		H	
208	5-CF ₃	H	H	4-OMe	H	H	3-COOH		H	
209	5-CF ₃	H	2-Cl	H	H	H	4-COOH		H	

210	5-CF ₃	H	H	6-F	H	H	3-COOH		H	
211	5-CF ₃	H	2-Cl	H	H	H	4-COOH		H	
212	5-CF ₃	H	H	6-F	H	H	3-COOH		H	
213	5-Cl	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
214	5-Cl	H	H	4-F	H	H	3-COOH		H	
215	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOMe		H	
216	5-CF ₃	H	H	H	F	H	4-COOMe		H	
217	5-CF ₃	H	H	H	F	H	4-COOH		H	
218	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOH		H	

219	5-CF ₃	H	H	H	O	4-COOH		H	
220	5-CF ₃	H	H	H	H	4-CN		H	
221	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
222	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
223	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
224	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
225	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
226	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
227	5-CF ₃	H	H	H	H			H	

228	5-CF ₃	H	H	H	H	H			H	
229	5-CF ₃	H	H	H	H	H			H	
230	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
231	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

Activité pharmacologique

Les composés de l'invention ont été soumis à des tests biologiques de façon à évaluer leur potentiel à traiter ou prévenir certaines pathologies neurodégénératives.

5 Dans un premier temps, on a mesuré, par un test *in vitro*, l'aptitude des composés selon l'invention à se comporter en activateur des hétérodimères formés par le récepteur nucléaire NURR-1 et les récepteurs nucléaires RXR.

Un test de transactivation a été utilisé comme test de screening primaire. Des cellules Cos-7 ont été co-transfectées avec un plasmide exprimant une chimère du récepteur humain NURR-1-Gal4, un plasmide exprimant le récepteur humain RXR (récepteur RXR α ou RXR γ) et un plasmide rapporteur 5Gal4pGL3-TK-Luc. Les transfections ont été réalisées à l'aide d'un agent chimique (Jet PEI).

Les cellules transfectées ont été distribuées dans des plaques 384 puits et laissées au repos pendant 24 heures.

15 Au temps 24 heures le milieu de culture a été changé. Les produits à tester ont été ajoutés (concentration finale comprise entre 10^{-4} et 3.10^{-10} M) dans le milieu de culture. Après une nuit d'incubation, l'expression de luciférase a été mesurée après addition de « SteadyGlo » selon les instructions du fabricant (Promega).

L'acide 4-[[6-méthyl-2-phényl-5-(2-propényl)-4-pyrimidinyl]amino]-benzoïque (nommé XCT0135908 qui a été décrit dans l'article de Wallen-Mackenzie et al. publié dans *Genes & Development* **17**, pages 3036-3047) à 2.10^{-5} M (agoniste RXR) a été utilisé comme référence.

5 Les niveaux d'induction (désigné par l'expression "efficacité") ont été calculés par rapport à l'activité basale de chaque hétérodimère. Les résultats ont été exprimés en pourcentage du niveau d'induction par rapport au niveau d'induction obtenu avec la référence (le niveau d'induction de la référence est arbitrairement égal à 100 %).

10 Les composés selon l'invention présentent un taux d'induction allant jusqu'à 150 % (NURR1/RXR α) et 152 % (NURR1/RXR γ) et des EC₅₀ allant jusqu'à 0,2 nM (NURR1/RXR α) et 8 nM (NURR1/RXR γ).

A titre d'exemple, parmi les composés selon l'invention, on obtient les résultats comparatifs suivants exprimés en pourcentage par rapport à un composé de référence activateur NURR-1/RXR (XCT0135908):

15

Exemple	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Eff (%)	EC ₅₀ (nM)	Eff (%)
8	99	74	101	96
40	2108	75	560	96
56	417	51	1161	82
51	1130	69	801	74
49	110	71	48	73
43	616	79	291	73
45	201	50	97	70
59	297	31	274	70
13	528	36	207	69
14	778	30	396	69
32	219	62	103	68
15	746	54	372	66
16	628	45	617	66
1	718	60	412	65

10	943	56	406	63
2	724	43	657	63
18	668	34	407	60
12	148	45	113	54
20	617	44	295	54
68	553	43	343	51
25	864	33	496	47
21	240	35	121	46
22	346	43	207	45
28	443	67	332	78
66	110	79	71	80
67	91	75	28	73
85	115	73	53	87
69	15	72	9	79
70	8	91	5	94
73	66	89	37	94
89	611	62	265	77
86	1479	34	490	56
71	95	82	47	61
77	457	38	224	74
91	nd	nd	72	100
94	nd	nd	1240	106
74	nd	nd	40	150
75	nd	nd	66	114
76	nd	nd	63	138
78	nd	nd	331	116
79	nd	nd	724	147
72	nd	nd	72	131
95	nd	nd	209	99

87	nd	nd	30	123
96	nd	nd	339	54
98	> 10 000	8	2122	64
99	989	42	569	50
102	676	27	363	49
108	646	77	157	110
110	63	95	15	92
114	145	76	63	109
116	1445	50	871	74
117	91	73	39	84
118	473	65	279	75
119	266	82	65	71
113	1862	97	> 10 000	103
120	661	49	202	68
121	433	56	192	65
122	680	54	353	62
123	646	36	217	60
124	697	44	349	59
125	724	101	808	61
126	141	32	122	44
127	575	45	263	48
128	1585	36	337	44
129	nd	nd	804	41
130	1698	22	347	30
131	1479	21	603	30
132	352	28	221	45
133	304	38	177	49
134	552	36	212	50
135	917	19	643	31

136	> 10 000	25	275	35
137	730	18	529	37
138	583	28	344	41
139	344	43	202	46
140	387	22	368	46
141	364	30	285	41
142	816	19	459	38
143	425	18	339	33
144	> 10 000	19	839	30
145	638	21	359	44
146	1177	24	619	43
147	1095	30	825	49
148	121	101	62	119
149	225	80	94	98
150	501	96	299	103
151	> 10 000	17	427	80
152	858	75	269	87
153	1391	63	851	85
154	1365	66	472	68
155	468	59	262	69
156	1303	43	638	69
157	838	64	267	67
158	1259	53	504	66
159	785	45	319	66
160	1391	55	462	59
161	584	40	460	59
162	1549	40	692	56
163	933	34	427	53
164	851	47	753	53

165	2929	37	1142	51
166	1072	27	681	50
167	2436	40	1148	48
168	501	52	422	48
169	2493	28	1012	46
170	> 10 000	26	1738	42
171	944	31	510	40
172	567	47	117	82
173	498	73	145	78
174	813	37	593	47
175	> 10 000	14	331	38
176	> 10 000	21	3388	33
177	> 10 000	17	> 10 000	39
178	1196	36	1029	45
179	> 10 000	26	331	62
181	4074	152	1365	111
182	154	85	55	83
183	95	91	47	80
186	288	68	124	93
189	263	90	120	83
190	13	107	0,2	97
192	> 10 000	58	1122	85
194	316	36	344	42
195	1169	56	629	57
196	479	91	240	90
197	592	52	278	68
198	> 10 000	86	7943	84
199	nd	nd	22	118
200	nd	nd	92	93

201	nd	nd	3	96
202	nd	nd	19	104
203	nd	nd	85	83
204	195	93	107	102
205	nd	nd	98	75
206	363	85	174	71
207	nd	nd	513	48
208	nd	nd	240	31
209	741	51	333	69
210	81	68	69	70
211	465	56	385	83
212	40	81	19	80
213	> 10 000	31	3003	45
214	804	55	681	75
217	355	80	149	83
219	3199	32	1132	57
221	162	57	191	66
222	676	55	367	62
223	3388	30	1318	72
226	> 10 000	70	465	82
227	316	86	219	73
228	335	63	113	90
229	303	70	157	60
231	164	62	65	81

Eff signifie : efficacité en % par rapport à la référence XCT0135908

Nd : non déterminé

5 Une première série de tests *in vivo* a été pratiquée avec quelques composés selon l'invention, dans le but de déterminer leur profil pharmacocinétique plasmatique et cérébral chez la souris C57Bl6 male et vérifier ainsi que les composés passent la barrière hématoencéphalique.

Le protocole suivant a été utilisé.

Des souris males C57Bl6 (25-30 g) provenant des établissements Janvier, Le Genest-St-Isle, France ont été utilisées pour cette étude (12 souris par dose).

Les animaux ont été nourris avec de la nourriture standard pour rongeurs
5 (Purina Mills, St. Louis, MO), placés dans des cages et soumis à des cycles lumière/obscurité de 12h/12h, la température de pièce étant maintenue à $22 \pm 2^\circ\text{C}$ et le taux d'humidité à $55 \pm 10\%$.

Les souris n'ont pas été mises à jeun avant l'administration. L'eau a été fournie à volonté durant toute l'étude.

10 Le composé à tester a été administré par voie orale à 10 mg/kg.

Pour l'administration orale à 10 mg/kg, les animaux ont été gavés avec 10 mL/kg d'une suspension du composé à tester, préparée dans de la méthylcellulose 400 cp 1 %.

Les animaux ont été sacrifiés sous anesthésie aux temps 15 mn, 30 mn, 1 h,
15 3 h, 6 h et 8 h après gavage.

A chaque temps, et sur chaque animal sacrifié, le sang a été collecté et le cerveau a été prélevé.

1 mL de sang collecté dans des tubes de 1,5 mL contenant 20 μL d'anticoagulant évaporé (solution d'héparinate de sodium à 1000 UI/mL) a été
20 centrifugé à 4500 g pendant 3 min pour obtenir environ 400 μL de plasma. Le plasma a été réparti en 2 aliquotes de 200 μL qui ont été conservés à -20°C jusqu'à extraction par précipitation protéique puis analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS) pour la quantification du composé testé.

Les cerveaux ont été plongés dans l'azote liquide directement après le
25 prélèvement, puis conservés à -20°C pour analyse. Les cerveaux ont ensuite été broyés en présence de mélange aqueux/solvant organique afin d'obtenir un homogénat. Ces homogénats ont ensuite été centrifugés et le composé testé a été extrait à partir du surnageant obtenu, par une extraction liquide-liquide, puis quantifié par LC-MS/MS.

30 Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir d'une approche non-compartmentale sous Excel. L'aire sous la courbe (AUC_{0-t}) a été déterminée par la méthode trapézoïdale linéaire. Cette méthode permet une estimation de l'intégrale des concentrations pendant un intervalle de temps (AUC_{0-t}) et est basée sur la somme

des aires des trapèzes délimités par les concentrations mesurés aux temps de prélèvement (exemple $AUC_{0-8h} = AUC_{0-0.25h} + AUC_{0.25h-0.5h} + AUC_{0.5h-t} + AUC_{t-8h}$).

La pénétration des composés à travers la barrière hémato-encéphalique est évaluée par le rapport de l'AUC mesurée dans le cerveau sur celle mesurée dans le plasma.

A titre d'exemple, avec les composés des exemples 32 et 49 on a obtenu les résultats suivants :

Composé	Données PK après administration orale : 10 mg/kg chez les souris	
	AUC _{cerveau} (ng.h/mL)	Ratio $AUC_{cerveau}/AUC_{plasma}$
Exemple 32	3763	0,8
Exemple 49	10491	0,8

Les résultats obtenus montrent que ces deux composés pénètrent la barrière hématoencéphalique de manière satisfaisante.

Une seconde série de tests *in vivo* a été pratiquée avec les composés selon l'invention, dans le but de vérifier que les molécules possèdent bien l'effet neuroprotecteur attendu.

Les composés des exemples 32 et 49, ont été testés sur un modèle de souris traitées par la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) afin de confirmer leurs activités potentielles. La MPTP est une neurotoxine qui provoque les symptômes permanents de la maladie de Parkinson en détruisant certains neurones dans la substantia nigra du cerveau. Le protocole suivant a été utilisé.

Des souris mâles C57BL6/J âgées de 10-12 semaines au début des études, ont été réparties par groupe de 8 animaux. Les composés ont été administrés par voie orale, 2 fois par jour pendant 11 jours au total. L'administration a commencé 3 jours avant le traitement avec la toxine MPTP à 25 mg/kg. La MPTP a été administrée une fois par jour par injection intra-péritonéale pendant 5 jours. L'administration des

composés à tester a été poursuivie pendant 3 jours après le traitement à la MPTP. Un groupe de souris a reçu le véhicule seul (solution de méthylcellulose à 0,5%). Les animaux ont été euthanasiés après le dernier gavage et le striatum a été prélevé. La dopamine a été extraite du striatum et la quantité de dopamine (DA) exprimée en ng par g de striatum (moyenne $\pm$ SEM) a été mesurée par chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détection électrochimique.

Les résultats obtenus ont été reportés dans les figures 1 et 2 annexées.

Ces résultats montrent que l'administration de la MPTP provoque une diminution caractéristique du niveau de dopamine dans le striatum et que les composés selon les exemples 32 et 49 diminuent de manière dose dépendante l'action de la MPTP, une toxine qui provoque un syndrome parkinsonien.

On observe ainsi un effet significatif aux doses de 10 et 30 mg/kg : les composés de l'invention, administrés par voie orale, sont capables de rétablir l'activité dopaminergique inhibée par la MPTP au niveau du cerveau.

De tels composés, qui traversent la barrière hématoencéphalique et possèdent un effet favorable à la communication entre les neurones, peuvent avantageusement être utilisés en tant que principe actif d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson.

Ces résultats *in vitro* et *in vivo* montrent que les composés de l'invention sont capables de modifier les mécanismes de la maladie sur certains modèles cellulaires et animaux et de stopper le processus dégénératif en générant des agents neuroprotecteurs permettant de lutter contre la mort cellulaire des neurones dopaminergiques. Ils confirment donc l'intérêt de ces composés pour leur utilisation en tant que principes actifs de médicaments destinés à la prévention et/ou au traitement des maladies neurodégénératives, et plus particulièrement, de la maladie de Parkinson.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, au moins un composé de la formule (I), ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.

Selon un autre aspect, la présente demande vise à couvrir l'utilisation d'une telle composition pharmaceutique pour la prévention et/ou le traitement des maladies dans lesquelles le récepteur NURR-1 est impliqué, notamment les maladies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie de Parkinson.

Selon encore un autre aspect, la présente demande vise à couvrir une méthode de prévention et/ou de traitement des maladies dans lesquelles le récepteur NURR-1 est impliqué, notamment les maladies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie de Parkinson, qui consiste à administrer à un patient en ayant besoin une
5 quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou d'une composition pharmaceutique contenant un tel composé.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être préparées de façon classique, à l'aide d'excipients pharmaceutiquement acceptables afin d'obtenir des formes administrables par voie parentérale ou, de préférence, par voie orale, par exemple des
10 comprimés ou des gélules.

Dans le cas de formes injectables, on utilisera avantageusement les composés de formule I sous forme de sels solubles dans un milieu aqueux. Comme indiqué précédemment, les sels sont préférentiellement formés entre un composé de formule Ib, Id ou Ik (acide) et une base non toxique pharmacologiquement acceptable. La
15 formulation peut être soit une solution du composé dans un milieu aqueux isotonique en présence d'excipients solubles, soit un lyophilisat du composé auquel le solvant de dilution est ajouté de façon extemporanée. Ces préparations pourront être injectées sous forme de perfusion ou en bolus en fonction des besoins du patient.

De façon pratique, en cas d'administration du composé par voie parentérale, la
20 posologie quotidienne chez l'homme sera de préférence comprise entre 2 et 250 mg.

Les préparations administrables par voie orale seront de préférence présentées sous forme d'une gélule ou d'un comprimé contenant le composé de l'invention broyé finement ou mieux, micronisé, et mélangé avec des excipients connus de l'homme du métier, tels que par exemple du lactose, de l'amidon prégélatinisé et du stéarate de
25 magnésium.

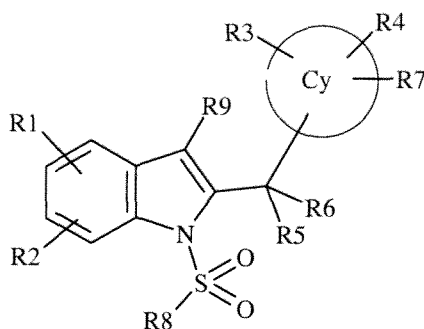
A titre d'exemple, on a granulé un mélange constitué de 500 g du composé de l'exemple 2 finement broyé, 500 g d'amidon prégélatinisé, 1250 g de lactose, 15 g de laurylsulfate de sodium et 235 g de polyvinylpyrrolidone. Ce mélange granulé a ensuite été additionné à 20 g de stéarate de magnésium et 80 g de cellulose
30 microcristalline et le mélange obtenu a été réparti après broyage et tamisage dans des gélules de 260 mg. On a ainsi obtenu des gélules contenant chacune 50 mg de principe actif.

De façon pratique, en cas d'administration du composé par voie orale, la posologie quotidienne chez l'homme sera de préférence comprise entre 5 et 500 mg.

REVENDICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi
i) les composés de formule :

5



(I)

dans laquelle :

- 10 Cy représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons ;
R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogéné, un groupe
15 alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hétérocyclique ayant 4 à 6 atomes, un groupe -SCH₃, OCF₃, -NH₂, -NHR ou -NR₂ ;
R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;
20 R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ;
ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe éthylène (C=CH₂) ou
25 un groupe carbonyle (C=O) ;
R7 représente un groupe -COOR, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un groupe -CN ;

R8 représente :

- un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupe aryle, hétéroaryle, cyclique ou hétérocyclique, non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, ou éventuellement hydroxylés, les groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, le groupe phénoxy, les groupes cycliques ayant 3 à 6 atomes de carbone, les groupes aryle et hétéroaryle, en particulier phényle et pyrazolyle, non substitués ou substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes SCHF₂ et acyl-morpholine ;

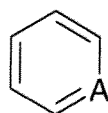
R9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

- 15 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

ii) les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule (I).
pour son utilisation en tant que substance thérapeutiquement active.

- 20 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée :

Cy représente un groupe



dans lequel :

- 25 A représente un atome de carbone monosubstitué par un atome d'hydrogène ou un atome d'azote;

ou un groupe hétéroaromatique ayant 5 chaînons et comportant un ou deux hétéroatomes;

- 30 R1 et R2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogéné, un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hétérocyclique ayant 4 à 6 atomes ou un groupe OCF₃ ;

R3 et R4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

5 R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy ;

ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe éthylène ou carbonyle.

10 R7 représente un groupe –COOR, un groupe bioisostère d'acide carboxylique ou un groupe –CN ;

R8 représente :

- un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupe aryle, hétéroaryle cyclique ou hétérocyclique, non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants identiques ou différents, choisis parmi les atomes
15 d'halogène, les groupes alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, ou éventuellement hydroxylés, les groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, le groupe phénoxy, les groupes cycliques ayant 3 à 6 atomes de carbone, les groupes aryle et hétéroaryle, en particulier phényle et pyrazolyle, non substitués
20 ou substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes SCHF₂ et acyl-morpholine ;

R9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone,

25 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée :

R8 représente :

30 - un groupe alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone ;
- un groupe phényle substitué par un ou deux substituants identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, ou éventuellement

hydroxylés, les groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement totalement ou partiellement halogénés, le groupe phénoxy, les groupes cycliques ayant 3 à 6 atomes de carbone, les groupes aryle et hétéroaryle, en particulier phényle et pyrazolyle, non substitués ou substitués par un ou deux substituants, identiques ou
5 différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes SCHF₂ et acyl-morpholine ;

- un groupe naphthyle ; un groupe thiényle non substitué ou substitué par un groupe phényle ; un groupe pyridinyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi les groupes alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe phénoxy,
10 les groupes hétérocycliques ayant 6 chaînons, en particulier le groupe morpholinyle ; un groupe benzofuranyle ; un groupe dihydrobenzoxazinone substitué par un groupe méthyle ;

- un groupe tétrahydronaphtyle, non substitué ou substitué par un à quatre groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzodioxinyle non substitué
15 ou substitué par un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzoxazinyle non substitué ou substitué par un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzodioxépinyle, un groupe pipéridinyle, un groupe dihydrobenzofuranyle non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe dihydrobenzopyranyle non substitué
20 ou substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée :

R1 représente un atome d'hydrogène, l'atome de chlore, l'atome de brome, un groupe -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -C(CH₃)₃ ou pyrrolidinyle; et

25 R2 représente un atome d'hydrogène.

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée :

R3 représente l'atome d'hydrogène, l'atome de chlore, l'atome de fluor, un groupe hydroxy, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ; et

30 R4 représente un atome d'hydrogène ou l'atome de fluor.

6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée R8 représente un groupe phényle substitué par un groupe alkyle en C₃-C₄ ramifié.

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée R9 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe méthyle.

8. Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que dans la
5 formule (I) précitée R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène un groupe méthyle ou un groupe hydroxy ;
ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe éthylène ou carbonyle;

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que dans la
10 formule (I) précitée R7 représente un groupe isoxazolone optionnellement substitué, un groupe oxadiazolone, un groupe alkyl sulfonylcarbamoyl optionnellement substitué ou un groupe aryl sulfonylcarbamoyl optionnellement substitué.

10. Composé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que dans la
15 formule (I) précitée Cy représente un noyau phényle, pyridyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle ou thiazolyle.

11. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée :

R1 représente l'atome de chlore, un groupe -CF₃ ou un groupe -OCF₃ ;

R2 représente un atome d'hydrogène;

20 R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe méthyle;

R4 représente un atome d'hydrogène;

R5 et R6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe hydroxy ;

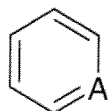
25 ou R5 et R6 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe éthylène ou carbonyle;

R8 représente un groupe phényle substitué par un groupe alkyle en C₃-C₄ ramifié; et

R9 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

12. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée:

30 Cy représente un groupe



dans lequel :

A représente un atome de carbone monosubstitué par un atome d'hydrogène ou un atome d'azote;

ou un noyau furanyle, thiényle ou pyrrolyle ;

5 R1 représente l'atome de chlore, un groupe -CF₃ ou un groupe -OCF₃ ;

R2 représente un atome d'hydrogène ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, l'atome de fluor, un groupe hydroxy, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ;

R4 représente un atome d'hydrogène ;

10 R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène;

R8 représente un groupe phényle substitué par un groupe alkyle en C₃-C₄ ramifié, un groupe dihydrobenzodioxinyle, ou un groupe dihydrobenzoxazinyle non substitué ou substitué par un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone; et

R9 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

15 13. Composé selon la revendication 1, choisi parmi :

l'acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,

l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,

20 l'acide 6-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]hydroxyméthyl]-3-pyridinecarboxylique,

l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-3-fluoro-benzoïque,

25 l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique,

l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,

l'acide 5-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,

30 l'acide 4-[[1-[[4-(1-méthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,

l'acide 5-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,

- l'acide 4-[[1-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiophène-2-carboxylique,
- l'acide 5-[[1-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-2-carboxylique,
- 5 l'acide 5-[[1-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-furan-3-carboxylique,
- l'acide 4-{[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-hydroxy-méthyl}-1-méthyl-1H-pyrrole-2-yl-carboxylique, (1,1-diméthyléthyl) ester,
- 10 l'acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-sulfonyl]-3-méthyl-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique, éthyl ester,
- l'acide 2-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-thiazole-4-carboxylique, éthyl ester,
- l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluoro)-6-fluoro-15 1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester,
- l'acide 4-[[1-[[3-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,
- l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque, méthyl ester,
- 20 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque,
- l'acide 4-[[[1-[[3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl]-5-(chloro)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque, méthyl ester,
- l'acide 4-[[[1-[[3,3-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-sulfonyl]-5-(chloro)-25 1H-indol-2-yl]méthyl]benzoïque,
- l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-benzoïque,
- l'acide 5-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]-méthyl]-thiophène-2-carboxylique, méthyl ester,
- 30 l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-fluoro-benzoïque,
- l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-méthoxy-benzoïque,

5 l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-4-chloro-6-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-5-pyridine carboxylique,

10 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-chloro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-fluoro-benzoïque,

l'acide 3-[[1-[[4-méthyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-sulfonyl]-5-trifluorométhyl-1H-indol-2-yl]méthyl]-6-fluoro-benzoïque,

15 l'acide 4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]fluoro-méthyl]benzoïque,

le 4-[1-[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2H-tétrazol-5-yl-benzyl,

20 le N-[4-[[1-[[3-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]benzyl]-méthanesulfonamide ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

14. Composé selon l'une des revendications 1 à 13, pour son utilisation en tant que substance thérapeutiquement active dans le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives.

25 15. Composé selon l'une des revendications 1 à 13, pour son utilisation en tant que substance thérapeutiquement active dans le traitement et/ou la prévention de la maladie de Parkinson.

30 16. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 13, en tant que substance thérapeutiquement active et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la fabrication d'un médicament, notamment destiné au traitement et/ou à la

prévention des maladies neurodégénératives, et en particulier de la maladie de Parkinson.

18. Composé répondant à la formule I définie à l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, à

- 5 l'exclusion des composés suivants :
- Acide 2-[[1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 2-[[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-3-pyridine-
 - 10 carboxylique ;
 - Acide 2-[[6-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-
 - 15 carboxylique ;
 - Acide 4-[[1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 3-[[1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 4-pyridinecarboxylique ;
 - Acide 4-[[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-
 - 20 carboxylique ;
 - Acide 2-[[1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-benzoïque ;
 - Acide 3-[[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 4-pyridine-
 - 25 carboxylique ;
 - Acide 4-[1-hydroxy-1-[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]éthyl]- 3-
 - 30 pyridinecarboxylique ;
 - Acide 4-[1-[5-méthoxy-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]éthyl]- 3-pyridine-
 - carboxylique ;
 - Acide 4-[[3-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-
 - carboxylique, ester méthylique ;
 - Acide 5-[hydroxy[5-(méthylthio)-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl] méthyl]-2-
 - 25 furancarboxylique, ester éthylique ;
 - Acide 5-[[5-(méthylthio)-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]méthyl]-2-furan-
 - carboxylique, ester éthylique ;
 - Acide 4-[[3-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]- 3-pyridine-
 - carboxylique ;
 - 30 - 4-[[1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-benzonitrile.