9705937-2 IPOS 1 s copy

PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) **Classification internationale des brevets** 6 : **C07D 209/12, A61K 31/40, C07D 209/16, 498/06, 471/06, 209/08** | **A1**

(11) **Numéro de publication internationale:** **WO 97/00860**

(43) **Date de publication internationale:** 9 janvier 1997 (09.01.97)

(21) **Numéro de la demande internationale:** PCT/FR96/00959

(22) **Date de dépôt international:** 20 juin 1996 (20.06.96)

(30) **Données relatives à la priorité:**
95/07438 21 juin 1995 (21.06.95) FR

(71) **Déposant** *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).

(72) **Inventeurs; et**
(75) **Inventeurs/Déposants** *(US seulement)*: RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardiès, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). BARTH, Francis [FR/FR]; 65, rue Jacques-Brel, F-34070 Montpellier (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl-von-Linné, F-34000 Montpellier (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). OUSTRIC, Didier [FR/FR]; Cité Saint-Michel, Bâtiment J, 8, avenue Pompignane, F-34000 Montpellier (FR). BELL, Malcolm, R. [US/US]; R.D. 1, Box 156A, East Greenbusch, NY 12061 (US). D'AMBRA, Thomas, E. [US/US]; 14 Woodside Court, Wynantskill, NY 12198 (US). PHILION, Richard, E. [US/US]; 151 Ridge View Drive, Pottstown, PA 19464 (US).

(74) **Mandataires:** GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).

(81) **Etats désignés:** AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale. ISR
Avec revendications modifiées.

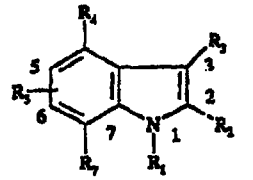
1 PD
1 appln. (chk WPF 24 of 22 Dec 99)

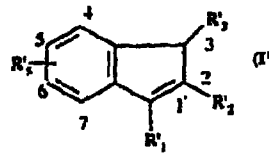
(54) **Title:** CB_2 RECEPTOR AGONIST COMPOUNDS

8 Invs.

(54) **Titre:** COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB_2

(57) **Abstract**


(I)


(I')

The use of human CB_2 receptor-specific agonists of formula (I) or (I') for preparing immunomodulating drugs is disclosed. In formulae (I) and (I'), R_1 is a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$, $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$; R'_1 is a $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ group; R_2 and R'_2 are hydrogen, halogen or C_{1-4} alkyl; R_3 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$; R'_3 is a $=CR_6R_8$ group; R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a $-COR_8$ group; R_5 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, a halogen atom, a CF_3 group, an OCF_3 group or C_{1-4} alkylthio; R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5 or 6 position of the indene ring; R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R'_6 is C_{1-4} alkyl; R_7 has one of the meanings given for R_5 or R_7 and R_9 together form a $-Y-CH_2-$ group attached to the indole ring in the 7 position by a group Y; R_8 is phenyl substituted one to four times by a substituent selected from halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; a polycyclic ring selected from naphth-1-yl, naphth-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, anthryl, benzofuryl, benzothien-2-yl, benzothien-3-yl, 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic rings optionally being substituted once or twice by a substituent selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halogen, cyano, hydroxyl, trifluoromethyl and imidazol-1-yl; R_{10} and R_{11} together are a group selected from $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, wherein the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is attached to the nitrogen atom; R'_{11} is C_{1-4} alkyl; or R'_{11} and R'_6, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrolidin-1-yl; each of R_{12} and R_{13} is independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; n is 2, 3, 4 or 5; p is 2 or 3; Z is a methyl group or a halogen atom; and Y is a methylene group or an oxygen atom.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs de formules (I) ou (I'), dans lesquelles: R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$; R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle; R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$; R'_3 représente le groupe $=CR_6R_8$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$; R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe OCF_3, un (C_1-C_4)alkylthio; R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène; R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle; R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle; R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y; R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi: un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi: un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle; R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote; R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholia-4-yle, thiomorpholin-4-yle; pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle; R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle; n est 2,3,4 ou 5; p est 2 ou 3; Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène; Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
AT	Autriche	**GE**	Géorgie	**MX**	Mexique
AU	Australie	**GN**	Guinée	**NE**	Niger
BB	Barbade	**GR**	Grèce	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**HU**	Hongrie	**NO**	Norvège
BF	Burkina Faso	**IE**	Irlande	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	**IT**	Italie	**PL**	Pologne
BJ	Bénin	**JP**	Japon	**PT**	Portugal
BR	Brésil	**KE**	Kenya	**RO**	Roumanie
BY	Bélarus	**KG**	Kirghizistan	**RU**	Fédération de Russie
CA	Canada	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CF	République centrafricaine			**SE**	Suède
CG	Congo	**KR**	République de Corée	**SG**	Singapour
CH	Suisse	**KZ**	Kazakhstan	**SI**	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slovaquie
CM	Cameroun	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Sénégal
CN	Chine	**LR**	Libéria	**SZ**	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	**LT**	Lituanie	**TD**	Tchad
CZ	République tchèque	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LV**	Lettonie	**TJ**	Tadjikistan
DK	Danemark	**MC**	Monaco	**TT**	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	**MD**	République de Moldova	**UA**	Ukraine
ES	Espagne	**MG**	Madagascar	**UG**	Ouganda
FI	Finlande	**ML**	Mali	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	**MN**	Mongolie	**UZ**	Ouzbékistan
GA	Gabon	**MR**	Mauritanie	**VN**	Viet Nam