

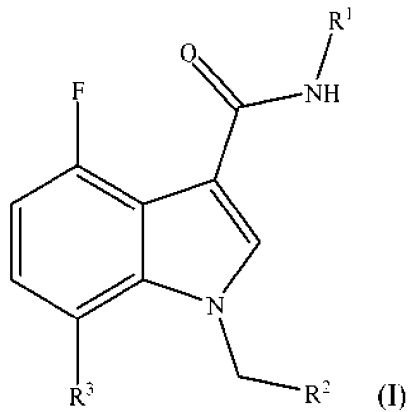
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42769 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/4155; A61K 31/416;
A61K 31/427; A61K 31/428;
A61K 31/4439; A61K 31/4545;
C07D 417/14; C07D 401/06;
C07D 401/12; C07D 401/14;
C07D 403/06; C07D 403/14;
C07D 417/06; A61P 25/00**

-
- (21) N° Dépôt :
42769
- (22) Date de Dépôt :
19.07.2016
- (30) Données de Priorité :
10.09.2015 IN 4809CH2015
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2016/054290 19.07.2016
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16750259.0
- (71) Demandeur(s) :
**Suven Life Sciences Limited, Serene Chambers Road - 5 Avenue - 7 Banjara Hills
Hyderabad, Telangana 500034 (IN)**
- (72) Inventeur(s) :
**NIROGI, Ramakrishna ; SHINDE, Anil Karbhari ; MOHAMMED, Abdul
Rasheed ; SUBRAMANIAN, Ramkumar ; BHYRAPUNENI, Gopinadh ; JASTI,
Venkateswarlu ; BENADE, Vijay Sidram**
- (74) Mandataire :
MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE FLUOROINDOLE EN TANT QUE MODULATEURS
ALLOSTÉRIQUES POSITIFS DU RÉCEPTEUR MUSCARINIQUE M1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de formule (I), ou des stéréoisomères et sels pharmaceutiquement acceptables en tant que modulateurs allostériques positifs du récepteur muscarinique M1. Cette invention concerne en outre des procédés de fabrication de ces composés et des compositions pharmaceutiques comprenant ces composés. Les composés selon l'invention sont utiles dans le traitement de différents troubles liés au récepteur muscarinique M1.(Formule I) (I)

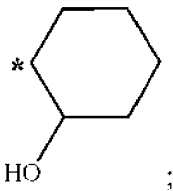
Revendications

1. Composé fluorindole de formule (I),

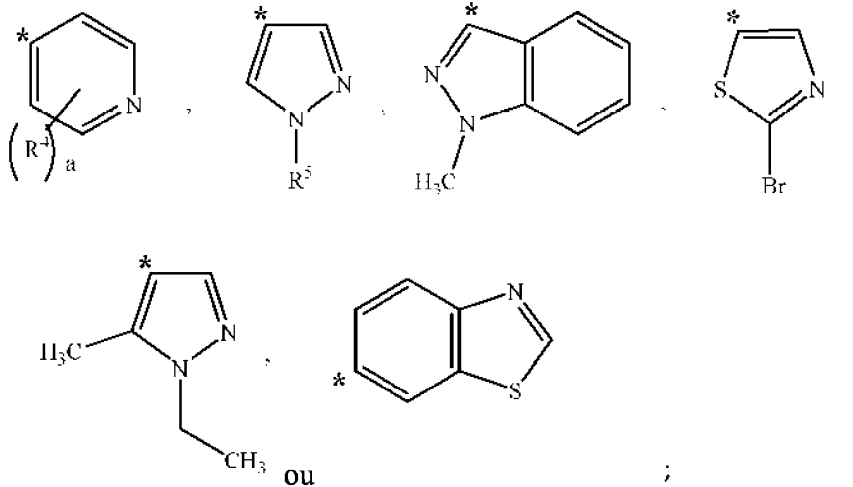


dans lequel :

R¹ est



R² est



dans lequel * représente un point d'attache ;

R³ est un fluor ou un hydrogène ;

R⁴ est un halogène, S-CH₃ ou un hydrogène ;

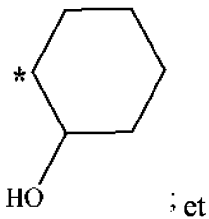
R⁵ est CH₃, -CH₂CH₂F ou un hydrogène ;

a est 1 ou 2 ;

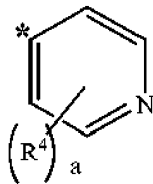
ou une forme isotopique, un stéréoisomère ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel :

R¹ est

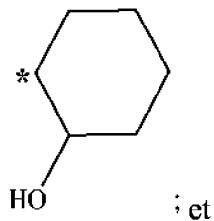


R² est

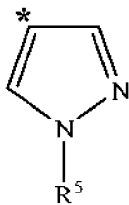


3. Composé selon la revendication 1, dans lequel :

R¹ est



R² est



4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le composé est sélectionné parmi le groupe constitué par :

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-chloropyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-méthyl-1*H*-indazol-3-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-chloropyridin-4-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-fluoropyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-fluoropyridin-4-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(3-fluoropyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(5-fluoropyridin-4-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2,5-difluoropyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2,5-difluoro-pyridin-4-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2,3-difluoropyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-pyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1*H*-pyrazol-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-bromothiazol-5-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-éthyl-5-méthyl-1*H*-pyrazol-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(benzothiazol-6-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(1-(2-fluoroéthyl)-1*H*-pyrazol-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-méthylsulfanyl-pyridin-4-ylméthyl)-4,7-difluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ; et

N-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-1-(2-méthylsulfanyl-pyridin-4-ylméthyl)-4-fluoro-1*H*-indole-3-carboxamide ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et des excipients ou supports pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, destinée à être utilisée dans le traitement d'affections cliniques régulées par le récepteur muscarinique M1 sélectionnées parmi le groupe constitué par la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, les troubles cognitifs, la douleur ou les troubles du sommeil.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, destiné à être utilisé dans le traitement d'un trouble lié au récepteur muscarinique M1.

8. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 7, dans lequel le trouble lié au récepteur muscarinique M1 est sélectionné parmi le groupe constitué par la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, les troubles cognitifs, la douleur ou les troubles du sommeil.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, destiné à être utilisé dans la régulation allostérique positive du récepteur muscarinique M1.