

Brevet N°

87947

du 6 juin 1991

Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

L-3507

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.), société anonyme française
51/53 rue du Docteur Blanche, F-75016 PARIS, FRANCE

représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères
L-1274 HOWALD/LUXEMBOURG agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce six juin mil neuf cent quatre-vingt-onze
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Dérives de la pyrrolo-pyridine, un procédé pour leur
préparation et des compositions thérapeutiques en
contenant."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. / planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 6 juin 1991

5. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 21 mai 1991

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

André ESANU, 5 avenue d'Erlanger, F-75016 PARIS, FRANCE
et Pierre BRAQUET, 8 rue des Suisses, F-92380 GARCHES, FRANCE

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet d'invention déposée(s) en (8) Grande-Bretagne

le (9) 9 juin 1990

sous le N° (10) 9012926.3

au nom de (11) SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères, L-1274 HOWALD/LUXEMBOURG

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à / mois.

Le déposant / mandataire: Jean Waxweiler

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 6 juin 1991

à 15.00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. du"; (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale; (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu, représenté par agissant en qualité de mandataire; (4) date de dépôt en toutes lettres; (5) titre de l'invention; (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future; (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT); (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire; (9) date du premier dépôt; (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT; (11) nom du titulaire du premier dépôt; (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg; (13) 2, 6, 12 ou 18 mois; (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

REVENDICATION DE PRIORITE

L-3507

Dépôt de la demande de brevet
en Grande-Bretagne
du 9 juin 1990 sous le numéro 90 12 926.3

M E M O I R E D E S C R I P T I F

DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE BREVET D'INVENTION

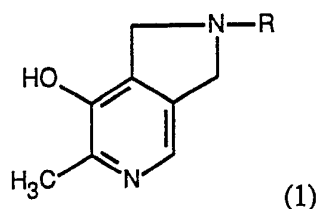
AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

par: SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
51/53 rue du Docteur Blanche
F-75016 Paris

pour: Dérives de la pyrrolo-pyridine, un procédé pour leur
préparation et des compositions thérapeutiques en
contenant.

L'invention concerne des dérivés de la pyrrolo-pyridine, un procédé pour leur préparation et des compositions thérapeutiques les contenant.

5 L'invention concerne plus particulièrement les dérivés de la pyrrolo-pyridine de formule:



dans laquelle R représente un groupe phényl, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi des atomes de chlore ou de fluore; des groupes carboxy, hydroxy ou cyano; des groupes alcoyl à
10 chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 10 atomes de carbone et pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou cyano et/ou carboxy; des groupes alcoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone; des groupes alcoylcarbonyl de 1 à 8 atomes de carbone et leurs
15 sels thérapeutiquement acceptables.

L'invention concerne également un procédé pour la préparation des dérivés de la pyrrolo-pyridine de formule (1) définie ci-dessus, le procédé consistant à faire réagir, sous atmosphère inerte, la méthyl-2 hydroxy-3
20 dibromométhyl-4,5 pyridine, avec un excès stoechiométrique du composé de formule $\text{NH}_2\text{-R}$ dans laquelle R est comme

défini ci-dessus, dans un solvant protique, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel.

5 L'hydrobromure de méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5
pyridine, utilisé comme composé de départ dans le procédé
d'invention, peut être préparé comme suit: dans un réacteur
de deux litres équipé de moyens appropriés et placé sous
circulation d'azote, on verse 33 g (0.16 mol)
10 d'hydrochlorure de pyridoxine et 460 ml d'acide
bromhydrique (47% en volume). Le mélange est lentement
chauffé jusqu'à la température de reflux et le reflux est
maintenu pendant environ 15 mn. Après refroidissement à
température ambiante, le composé obtenu est filtré, lavé
15 trois fois avec de l'eau glacée, une fois avec de l'acétone
et séché sous pression réduite sous atmosphère d'acide
sulfurique, pour donner 43.8 g (72.6 %) d'hydrobromure de
méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5 pyridine.

Des méthyl-6-(phényl substitué)-2-pyrrolo [3,4-c] pyridines
sont décrits dans Form Glas., 1983, 39 (9). Ces composés
20 présentent des groupes variables en position 7 mais
seulement avec le groupe trifluorométhyle comme substituant
du groupe phényl en position 2, et ont des activités
antimicrobiennes. Contrairement à ces composés, les
composés de l'invention ont un substituant hydroxy en
25 position 7 et n'ont pas de substituant trifluorométhyl sur
le groupe phényl de la position 2. De plus, ils ont une
activité anti-allergique mais pas d'activité
antimicrobienne.

Actuellement, dans le domaine de l'allergie, deux types de
30 composés anti-allergiques peuvent être trouvés: les
composés symptomatiques et les composés bloqueurs des
mécanismes dans les premiers stades de la réaction
allergique; les composés de cette catégorie,
principalement utilisés, sont le cromoglycate de sodium

(Lomusol®) qui ne peut être administré que par aérosol et non P.O., contrairement au kétotifène (Zaditen®) qui peut être administré P.O. mais qui, en raison de sa spécificité, présente des effets secondaires qui, dans certains cas, ne peuvent pas être acceptés.

Les composés de l'invention ont montré une activité anti-allergique: des expériences pharmacologiques (comme le test de l'anaphylaxie cutanée passive (ACP) tel que décrit dans la partie pharmacologique) ont montré qu'ils empêchaient la dégranulation et des études complémentaires ont montré que, par opposition au kétotifène, ils n'ont pas d'effet significatif en temps que anti-PAF, anti-leukotriène, antihistaminique ou anticholinergique, et donc n'agissent pas sur les médiateurs; par conséquent, ils agissent en amont de ces médiateurs, c'est-à-dire au début de la réaction d'allergie et en amont des stades auxquels les anti-allergiques usuels agissent.

L'invention concerne aussi des compositions thérapeutiques comprenant un dérivé des pyrrolo-pyridines de formule (1) comme définie ci-dessus ou des sels thérapeutiquement acceptables, associé à un diluant ou excipient thérapeutiquement acceptable.

L'invention sera mieux comprise par la description des exemples suivants.

EXEMPLE 1

phényl-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = phényl

Dans un réacteur de deux litres équipé de moyens appropriés et placé sous circulation d'azote, on verse 37,6 g (0,10 mol) d'hydrobromure de méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5 pyridine, 21,4 g (0,23 mol) d'aniline et 500 ml de toluène.

Le mélange est lentement chauffé jusqu'à la température de reflux et le reflux est maintenu pendant deux heures, puis la suspension est agitée toute la nuit. Le composé ainsi obtenu est filtré, lavé avec de l'éther puis traité avec
5 500 ml d'un mélange eau/éther (80/20 en volume). 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 5M sont alors ajoutés et le pH est ensuite acidifié à pH 5 par addition d'acide acétique. Après filtration, le composé récupéré est lavé successivement avec de l'eau, de l'éthanol, de l'éther et
10 séché. Le résidu ainsi obtenu est traité par 300 ml d'un mélange méthanol/chloroforme (2/1 en volume) et le mélange est porté au reflux. Après refroidissement, le composé obtenu est filtré et lavé avec de l'éther.

On obtient ainsi 16,6 g (73,4 %) d'une poudre beige de
15 point de fusion: 270°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{14}H_{14}N_2O$ (masse moléculaire 226,28).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :
2,90 (s. CH_3), 5,60 (s. CH_2), 5,68 (s. CH_2), 7,70 (s. 5H),
20 8,43 (s. 1H)

Les composés suivants ont été préparés comme décrit dans l'exemple 1, en utilisant le réactif NH_2-R approprié.

EXEMPLE 2

(méthyl-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
25 [3,4-c] pyridine

R = méthyl-3 phényl

Poudre blanc-crème de point de fusion 268-270°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{15}H_{16}N_2O$ (masse moléculaire 240,30).

30 RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :
2,8 (s. CH_3), 3,1 (s. CH_3), 5,7 (s. $2CH_2$), 7,6 (s. 4H),
8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 3

(isopropyl-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = isopropyl-4 phényl

- 5 Poudre jaune de point de fusion supérieur à 300°C
(Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne
correspondance avec la formule $C_{17}H_{20}N_2O$ (masse moléculaire
268,36).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 10 1,2 (d. $2CH_3$), 2,7 (s. CH_3), 3,4 (m. 1H), 5,4 (s. $2CH_2$),
7,4 (s. 4H), 8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 4

(terbutyl-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 15 R = terbutyl-4 phényl

Poudre jaune de point de fusion 270°C (Tottoli). L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la
formule $C_{18}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (masse moléculaire 318,85).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 20 1,26 (s. $3CH_3$), 2,43 (s. CH_3), 4,57 (s. $2CH_2$),
6,54-6,63 (d. 2H) 7,25-7,33 (d. 2H), 8,1 (s. 1H)

EXEMPLE 5

(hydroxyéthylène-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 25 R = hydroxyéthylène-3 phényl

Poudre jaune pâle de point de fusion 256-257°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ (masse moléculaire 306,80).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

- 30 2,8 (s. CH_3), 3,1 (d. CH_2), 4,1 (t. CH_2), 5,3 (s. $2CH_2$),
7,2-7,5 (m. 4H) 8,3 (s. 1H)

EXEMPLE 6

(cyanométhylène-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 35 R = cyanométhylène-4 phényl

Poudre jaune de point de fusion 211-212°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{16}H_{15}N_3O$ (masse moléculaire 265,32).

RNM- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 5 2,8 (s. CH_3), 3,9 (s. CH_2), 5,2 (s. $2CH_2$), 7,3 (s. 4H),
8,3 (s. 1H)

EXEMPLE 7

(carboxyméthylène-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7
dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 10 R = carboxyméthylène-4 phényl

Poudre beige de point de fusion 261-264°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (masse moléculaire 284,32).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 15 2,4 (s. CH_3), 3,9 (s. CH_2), 5,1 (s. $2CH_2$), 7,2-7,3 (m. 4H),
8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 8

(méthoxy-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

- 20 R = méthoxy-3 phényl

Poudre jaune pâle de point de fusion 251-252°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{15}H_{16}N_2O_2$ (masse moléculaire 256,31).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 25 2,8 (s. CH_3), 4,1 (s. OCH_3), 6,2 (s. $2CH_2$), 7,1-7,5 (m. 4H),
8,0 (s. 1H)

EXEMPLE 9

(éthoxy-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

- 30 R = éthoxy-4 phényl

Poudre beige pâle de point de fusion 243-244°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{16}H_{18}N_2O_2.HCl$ (masse moléculaire 306,79).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 35 1,2 (t. CH_3), 2,5 (s. CH_3), 4,1 (q. CH_2), 5,6 (s. $2CH_2$),
7,6 (s. 4H), 8,22 (s. 1H)

EXEMPLE 10

(diméthoxy-2,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = diméthoxy-2,4 phényl

- 5 Poudre beige de point de fusion 216°C (Tottoli). L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la
formule $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (masse moléculaire 286,33).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 2,35 (s. CH_3), 3,7 (s. OCH_3), 3,8 (s. OCH_3), 4,48 (s. $2CH_2$),
10 6,3-6,8 (m. 3H), 7,93 (s. 1H)

EXEMPLE 11

(diméthoxy-3,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = diméthoxy-3,4 phényl

- 15 Poudre jaune de point de fusion 265°C (Tottoli). L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la
formule $C_{16}H_{18}N_2O_3$. HBr (masse moléculaire 367,24).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

- 2,9 (s. CH_3), 4,0 (s. $2OCH_3$), 5,5-6,5 (d. $2CH_2$),
20 7,15-7,55 (m. 3H), 8,45 (s. 1H)

EXEMPLE 12

(triméthoxy-3,4,5 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = triméthoxy-3,4,5 phényl

- 25 Poudre jaune de point de fusion 220°C (Tottoli). L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la
formule $C_{17}H_{20}N_2O_4$ (masse moléculaire 316,36).

RMN- 1H ($CDCl_3/TMS$) δ :

- 2,4 (s. CH_3), 3,67 (s. OCH_3), 3,73 (s. $2OCH_3$),
30 4,55 (s. $2CH_2$), 5,72 (s. 3H) 8,0 (s. 1H)

EXEMPLE 13

(chloro-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

R = chloro-4 phényl

Poudre blanc-crème de point de fusion 256-258°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{14}H_{13}ClN_2O$ (masse moléculaire 260,72).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

5 2,8 (s. CH_3), 5,2 (s. $2CH_2$), 7,3 (s. 4H), 8,3 (s. 1H)

EXEMPLE 14

(difluoro-2,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = difluoro-2,4 phényl

10 Poudre beige pâle de point de fusion 279°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{14}H_{12}F_2N_2O$ (masse moléculaire 262,26).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

2,6 (s. CH_3), 4,83 (s. $2CH_2$), 6,8-7,2 (m. 3H), 8,45 (s. 1H)

15 EXEMPLE 15

(dichloro-2,6 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = dichloro-2,6 phényl

Poudre blanc-crème de point de fusion 262°C (Tottoli).

20 L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O$ (masse moléculaire 295,17).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

2,92 (s. CH_3), 5,9 (s. $2CH_2$), 7,72 (s. 3H), 8,45 (s. 1H)

EXEMPLE 16

25 (hydroxy-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

R = hydroxy-3 phényl

Poudre jaune de point de fusion 306°C (Tottoli). L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la

30 formule $C_{14}H_{14}N_2O_2.HBr$ (masse moléculaire 323,19).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

2,65 (s. CH_3), 4,72 (s. $2CH_2$), 6,0-6,4 (m. 3H),
6,9-7,3 (m. 1H), 8,51 (s. 1H)

EXEMPLE 17

(hydroxy-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

R = hydroxy-4 phényl

- 5 Poudre jaune de point de fusion supérieur à 260°C.
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{14}H_{14}N_2O_2$. HBr (masse moléculaire 323,19).
RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :
2,57 (s. CH_3), 4,68 (s. $2CH_2$), 6,3-6,8 (m. 4H), 8,38 (s. 1H)

10 EXEMPLE 18

(dihydroxy-2,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = dihydroxy-2,4 phényl

- 15 Poudre jaune-vert de point de fusion supérieur à 260°C
(Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne
correspondance avec la formule $C_{14}H_{14}N_2O_3$ (masse moléculaire
258,27).
RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :
2,38 (s. CH_3), 4,43 (s. $2CH_2$), 6,1-6,8 (m. 3H), 7,92 (s. 1H)

20 EXEMPLE 19

(trihydroxy-2,4,6 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = trihydroxy-2,4,6 phényl

- 25 Poudre jaune de point de fusion 290-291°C. L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la
formule $C_{14}H_{14}N_2O_4$ (masse moléculaire 274,27).
RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :
2,2 (s. CH_3), 5,1 (s. $2CH_2$), 6,2 (s. 1H), 6,7 (s. 1H),
8,1 (s. 1H)

30 EXEMPLE 20

[(hydroxy-4 méthoxy-2) phényl]-2 méthyl-6 hydroxy-7
dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = (hydroxy-4 méthoxy-2)phényl

Poudre jaune de point de fusion supérieur à 260°C

élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{15}H_{16}N_2O_{10} \cdot HCl$ (masse moléculaire 308,76).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

2,62 (s. CH_3), 3,7 (s. OCH_3), 4,1-4,3 (m. $2CH_2$),
5 6,3-6,9 (m. 3H), 8,27 (s. 1H)

EXEMPLE 21

[(hydroxy-4 éthoxy-2)phényl]-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = (hydroxy-4 éthoxy-2)phényl

10 Poudre blanche de point de fusion 269-270°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{16}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ (masse moléculaire 322,79).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

1,3 (t. CH_3), 2,5 (s. CH_3), 4,1 (q. CH_2), 5,6 (s. CH_2),
15 7,2-7,6 (m. 3H) 8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 22

(carboxy-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = carboxy-3 phényl

20 Poudre jaune de point de fusion 286°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{15}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl_{0,5}H_2O$ (masse moléculaire 315,75).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

2,61 (s. CH_3), 4,3-4,6 (m. $COOH$), 4,73 (m. $2CH_2$),
25 6,8-7,4 (m. 4H), 8,3 (s. 1H)

EXEMPLE 23

(carboxy-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = carboxy-4 phényl

30 Poudre jaune de point de fusion supérieur à 300°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule $C_{15}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$ (masse moléculaire 306,75).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

35 2,9 (s. CH_3), 5,35 (m. $2CH_2$), 7,4 (s. 1H), 8,2-8,5 (m. 4H)

EXEMPLE 24

[(méthoxy-2 carboxy-5)phényl]-2 méthyl-6 hydroxy-7
dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine

R = (méthoxy-2 carboxy-5)phényl

- 5 Poudre jaune de point de fusion 277°C (Tottoli). L'analyse
élémentaire a montré une bonne correspondance avec la
formule $C_{16}H_{16}N_2O_4 \cdot HBr$ (masse moléculaire 381,22).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 2,62 (s. CH_3), 3,93 (s. OCH_3), 4,74 (s. $2CH_2$),
10 7,0-7,5 (m. 3H), 8,4 (s. 1H)

EXEMPLE 25

(cyano-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

R = cyano-3 phényl

- 15 Poudre blanc-crème de point de fusion supérieur à 310°C
(Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne
correspondance avec la formule $C_{15}H_{13}N_3O$ (masse moléculaire
251,29).

RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

- 20 2,87 (s. CH_3), 5,1-5,3 (m. $2CH_2$), 7,2-7,6 (m. 4H),
8,32 (s. 1H)

EXEMPLE 26

(cyano-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo
[3,4-c] pyridine

- 25 R = cyano-4 phényl

Poudre beige pâle de point de fusion supérieur à 310°C
(Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne
correspondance avec la formule $C_{15}H_{13}N_3O$ (masse moléculaire
251,29).

- 30 RMN- 1H (CF_3COOD/TMS) δ :

2,9 (s. CH_3), 5,2 (m. $2CH_2$), 7,3-7,6 (m. 4H), 8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 27

(méthylcarbonyl-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 35 R = méthylcarbonyl-4 phényl

Poudre jaune pâle de point de fusion 247-249°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{16}H_{16}N_2O_2$. HCl (masse moléculaire 304,78).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 5 2,7 (s. CH_3), 3,8 (s. CH_3), 5,1 (s. $2CH_2$), 7,1-7,4 (m. 4H),
8,1 (s. 1H)

EXEMPLE 28

(éthylcarbonyl-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 10 R = éthylcarbonyl-4 phényl

Poudre jaune de point de fusion 288-289°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (masse moléculaire 282,34).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 15 1,2 (t. CH_3), 2,7 (s. CH_3), 4,1 (q. CH_2), 5,2 (s. $2CH_2$),
7,3 (s. 4H), 8,1 (s. 1H)

EXEMPLE 29

(méthoxycarbonyl-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 20 R = méthoxycarbonyl-4 phényl

Poudre beige de point de fusion 233-235°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (masse moléculaire 284,31).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 25 2,8 (s. CH_3), 3,6 (s. CH_3), 5,1 (s. $2CH_2$), 7,1-7,5 (m. 4H),
8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 30

(éthoxycarbonyl-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3
pyrrolo [3,4-c] pyridine

- 30 R = éthoxycarbonyl-4 phényl

Poudre beige pâle de point de fusion 226-227°C (Tottoli).
L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance
avec la formule $C_{17}H_{18}N_2O_3$ (masse moléculaire 298,34).

RMN- 1H (DMSO/TMS) δ :

- 35 1,3 (t. CH_3), 2,8 (s. CH_3), 4,3 (q. CH_2), 5,2 (s. $2CH_2$),
7,1-7,4 (m. 4H), 8,4 (s. 1H)

TOXICITE

Pour aucun des composés de l'invention, l'administration per os de 1000 mg/kg à des souris n'est mortelle.

PHARMACOLOGIE

- 5 L'intérêt pharmacologique des composés de l'invention a été établi, avec le kétotifène comme composés de référence, par les expériences pharmacologiques suivantes: le test d'Anaphylaxie Cutanée Passive (ACP) sur le rat, associé à l'hyperméabilité à l'histamine:
- 10 Cette expérience a été conduite comme décrit dans la fiche technique N° 48 de J. Pharm. Paris 1979 10 (1) pages 69-72 (adaptation de la méthode de BITTEAU E. et HERTZ F.) La méthode est résumée comme suit:
- 15 . Douze lots contenant chacun 8 rats mâle Sprague Dawley (180-200 g) - un pour le contrôle, un pour le composé référencé, à la dose de 1 mg/kg, et un pour chacun des composés de l'exemple, à la dose de 50 mg/kg - ont été utilisés.
- 20 . En deux endroits du dos, préalablement rasés, on effectue deux injections d'un immun-sérum homologue (0.1 ml) dilué au quart.
- 25 . 48 heures plus tard, les rats reçoivent une injection intravéneuse de 1 ml d'un mélange d'ovalbumine (0.5 %) et de bleu d'Evans (0,5 %) dans un sérum physiologique. La conséquence de la formation du complexe anticorps-antigène est l'exudation des protéines plasmatiques et la formation de papules cutanées, phénomène pouvant être quantifié par la mesure de leur surface et de leur coloration, (après
- 30 65°C): la densité optique du surnageant est déterminée à 620 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

. Les animaux sont mis à jeun 18 heures avant l'injection d'antigène. Les produits sont administrés PO une heure avant l'administration du colorant.

5 . Juste avant l'injection IV du colorant, les animaux reçoivent deux injections intradermiques de chlorhydrate d'histamine (50 mcg/0.1 ml), en deux points du dos, opposées à celles d'immun-sérum.

. Au temps 30 minutes, les papules formées sont traitées comme celles obtenues avec l'immun-sérum.

10 Les résultats de l'expérience sont résumés dans le tableau suivant.

POSOLOGIE

15 Dans la thérapie humaine les doses usuelles de l'administration per os sont de 1 à 10 mg par jour, sous forme de comprimés, de gélules ou suspension, pendant au moins un mois. Pour la voie IV, les doses usuelles sont de 0,5 à 2 mg par jour.

	papules immun sérum		papules histamine	
	surface mm ²	coloration (DO)	surface mm ²	coloration (DO)
rémoins	113.2 ± 8.47	0.634 ± 0.0774	125.2 ± 6.87	0.959 ± 0.0858
Kétotifène	73.8 ± 7.51 - 34.8 ***	0.347 ± 0.0646 - 45.3 ***	78.6 ± 6.67 - 37.2 ***	0.333 ± 0.0672 - 65.3 ***
ex 1	58.6 ± 4.15 - 48.2 ***	0.314 ± 0.0348 - 50.5 ***	103.2 ± 4.18 - 17.6 NS	0.777 ± 0.0677 - 19 NS
ex 4	70.2 ± 8.9 - 38 ***	0.353 ± 0.0694 - 44.3 ***	110 ± 5.75 - 12.1 NS	0.975 ± 0.1151 + 1.7 NS
ex 9	58.8 ± 6.2 - 48.1 ***	0.304 ± 0.0436 - 52 ***	116.2 ± 5.66 - 7 NS	0.868 ± 0.0884 - 9.5 NS
ex 11	53.8 ± 3.3 - 52.5 ***	0.284 ± 0.0421 - 55.2 ***	117.7 ± 6.23 - 6 NS	0.826 ± 0.0912 - 13.9 NS
ex 15	79.3 ± 7.54 - 30 **	0.391 ± 0.059 - 38.3 ***	118.8 ± 9.35 - 5 NS	0.791 ± 0.093 - 18 NS
ex 17	62.2 ± 5.77 - 45 **	0.337 ± 0.0412 - 47 **	109.8 ± 6.39 - 12 NS	0.820 ± 0.095 - 14.5 NS
ex 20	67.8 ± 7.38 - 40 **	0.391 ± 0.0723 - 38.3 **	125.1 ± 6.95 0 NS	0.912 ± 0.078 - 5 NS
ex 22	71.3 ± 4.91 - 37 ***	0.398 ± 0.0269 - 37.2 ***	121.2 ± 7.17 - 3 NS	0.854 ± 0.092 - 11 NS
ex 26	64.7 ± 5.6 - 43 **	0.384 ± 0.065 - 39 **	119.2 ± 5.53 - 5 NS	0.803 ± 0.106 - 16 NS
ex 29	73.6 ± 7.1 - 35 **	0.398 ± 0.044 - 37 **	112.7 ± 7.26 - 10 NS	0.896 ± 0.835 - 6.5 NS

NS : non significatif

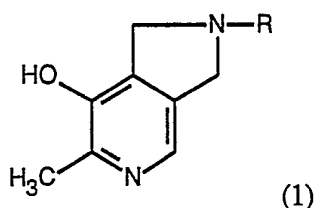
* : significatif

** : très significatif

*** : hautement significatif

REVENDICATIONS

1- Dérivés de la pyrrolo-pyridine de formule:



dans laquelle R représente un groupe phényl, optionnellement substitué par un ou plusieurs des groupes sélectionnés parmi des atomes de chlore ou de fluore; des
5 groupes carboxy, hydroxy ou cyano; des groupes alcoyl à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 10 atomes de carbone et pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy et/ou cyano et/ou carboxy; des groupes alcoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone; des
10 groupes alcoylcarbonyl de 1 à 8 atomes de carbone et leurs sels thérapeutiquement acceptables.

2- Procédé de préparation des dérivés de la pyrrolo-pyridine selon la revendication 1, le procédé consistant à faire réagir, sous atmosphère inerte, la
15 méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5 pyridine, avec un excès stoechiométrique du composé de formule $\text{NH}_2\text{-R}$ dans laquelle R est comme défini ci-dessus, dans un solvant protique, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel.

20 3- Les compositions thérapeutiques comprenant un dérivé de la pyrrolo-pyridine selon la revendication 1, ou des sels thérapeutiquement acceptables d'un tel composé, associé à un diluant ou excipient thérapeutiquement acceptable.