(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
8 mars 2007 (08.03.2007)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/026097 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/18 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/050818

(22) Date de dépôt international : 29 août 2006 (29.08.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0508858 30 août 2005 (30.08.2005) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LABORATOIRES FOURNIER S.A.** [FR/FR]; 42 Rue de Longvic, F-21300 Chenove (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BINET, Jean** [FR/FR]; 13 Rue du Faubourg St. Nicolas, F-21121 Fontaine Les Dijon (FR). **BOUBIA, Benaïssa** [FR/FR]; 5 Rue aux Grands Journaux, F-21850 Saint Apollinaire (FR). **DODEY, Pierre** [FR/FR]; 10 Rue des Champs d'Aloux, F-21121 Fontaine Les Dijon (FR). **LEGENDRE, Christiane** [FR/FR]; 3 Rue des Trois Ponts, F-21370 Velard Sur Ouche (FR). **BARTH, Martine** [FR/FR]; 20 Rue Claude Deschault, F-21380 Asnieres Les Dijon (FR). **POUPARDIN-OLIVIER, Olivia** [FR/FR]; 11 Promenade du Fort, F-21490 Varois et Chaignot (FR).

(74) Mandataires : **HUBERT, Philippe** etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158 Rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

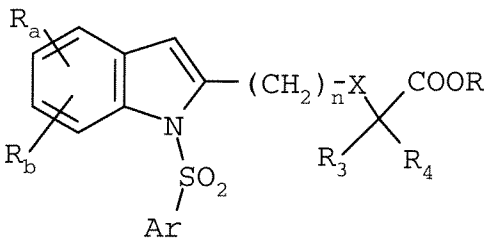
(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

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

(54) **Title:** NOVEL INDOLE COMPOUNDS

(54) **Titre :** NOUVEAUX COMPOSES DE L'INDOLE



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to indole derivative compounds having general formula (I) as defined in the claims and to the pharmaceutically-acceptable addition salts thereof. The invention also relates to the method of preparing the aforementioned compounds, to pharmaceutical compositions containing same and to the use thereof as a pharmacologically-active substance, for example in the treatment of hypertriglyceridaemias, hyperlipidemias, hypercholesterolemias, diabetes, endothelial dysfunction, cardiovascular and inflammatory diseases and neurodegeneration.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne des composés dérivés d'indole de formule générale (I) : telle que définie dans les revendications, et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptable. Elle concerne également leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant, et leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active, notamment dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hyperlipidémies, des hypercholestérolémies, du diabète, de la dysfonction endothéliale, des maladies cardiovasculaires, inflammatoires et des neurodégénérescences.

WO 2007/026097 A1

NOUVEAUX COMPOSES DE L'INDOLE

La présente invention concerne de nouveaux composés indoliques, leur procédé de fabrication ainsi que leur utilisation en thérapeutique pour la prévention ou le traitement de pathologies impliquant un dysfonctionnement des récepteurs nucléaires de type PPAR.

Art antérieur

En thérapeutique, il est connu que les maladies du système cardiovasculaire sont un facteur de risque important pour la santé. Ces maladies sont fréquemment la conséquence de taux élevé de cholestérol et/ou de triglycéride et il est donc important de maintenir ces taux inférieurs à des valeurs couramment admises par le corps médical.

Dans le cas du cholestérol, il est en particulier nécessaire d'évaluer les quantités de cholestérol liées aux différentes lipoprotéines afin d'adapter les traitements pour éliminer le cholestérol lié aux LDL. Parmi les familles de composés utilisés pour réguler ces paramètres on connaît les statines, qui sont des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase et qui permettent essentiellement de traiter des taux trop élevés en LDL-cholestérol, et les composés de la famille des fibrates, qui agissent en activant les récepteurs nucléaires PPARα (peroxisome proliferator activated receptor alpha) et qui permettent de baisser les taux de triglycérides et de cholestérol.

L'étude des récepteurs nucléaires PPAR a conduit à l'identification de 3 sous-types appelés PPARα, PPARγ et PPARδ. Ces différents récepteurs, en se liant à certains fragments précis de l'ADN, régulent l'expression de gènes cibles qui codent pour des protéines intervenant dans les mécanismes de régulation du métabolisme lipidique.

Ainsi :

- le PPARα est exprimé essentiellement dans le foie et est impliqué dans le catabolisme des acides gras en régulant la β- et la ω-oxydation;

- le PPARδ est exprimé de façon ubiquitaire, mais est présent principalement au niveau des reins, des muscles squelettiques, du cœur et de l'intestin.

Comme les autres récepteurs de type PPAR, le PPARδ forme un hétérodimère avec le RXR (retinoïd X receptor) et est alors capable de se lier à certains éléments des gènes cibles du noyau et contrôler les facteurs de transcription. Parmi les différentes études consacrées à ce récepteur nucléaire, il a été par exemple démontré que l'activation du PPARδ permet d'augmenter le taux

de HDL-cholesterol chez la souris db/db (FEBS letters (2000), 473, 333-336) et le singe rhésus obèse insulino-dépendant et favorise l'efflux de cholestérol via l'Apo A1 dans les cellules THP-1-humaines, (Proc. Nat. Ac. Sci. USA (2001), 98, 5306-5311).

Suite à l'étude de ces différents récepteurs nucléaires, il apparaît que des composés qui sont capables d'activer soit les récepteurs PPAR α, soit les récepteurs PPAR δ, soit encore simultanément ces deux récepteurs, pourraient présenter un profil pharmacologique extrêmement intéressant pour traiter des pathologies telles que les hyperlipidémies, les hypercholestérolémies ainsi que les différentes maladies du système cardiovasculaire qui sont la conséquence d'un syndrome métabolique.

Parmi les documents de l'art antérieur citant de tels composés, on connaît par exemple le document WO 97/28149 qui décrit des agonistes des récepteurs PPAR δ, le document WO 01/60807 qui décrit des agonistes des récepteurs PPAR α ou encore les documents WO 05/009958 et WO06/060535 qui proposent des composés de l'indole actifs sur les récepteurs PPAR. .

On citera encore les documents WO 02/071827 et Bioorg. Med. Chem. Lett., 14 (11) p.2759-2763 (06/2004), qui décrivent des dérivés modulateurs des récepteurs RXR et leur utilisation en thérapeutique pour traiter les pathologies impliquées dans le syndrome métabolique.

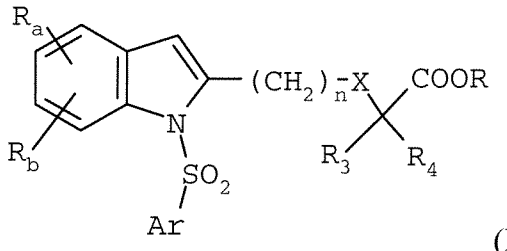
Par ailleurs, divers composés indoliques ont été décrits dans l'art antérieur. Ainsi :

- les documents WO 00/46196 et WO 99/07678 divulguent des composés dérivés de l'acide indole-2-carboxylique pour leur activité anti-inflammatoire ;

- le document WO 98/41092 décrit des dérivés d'indole-2-carboxamide actifs contre la douleur.

Objet de l'invention

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de l'indole qui sont des activateurs des PPAR, et sont choisis parmi
i) les composés de formule :



(I)

dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2 ou un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;

R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

n= 1, 2, ou 3 ;

X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre.

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,

ii) leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Des composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) précitée dans laquelle l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- l'un au moins de R_a et R_b est différent d'un atome d'hydrogène.
- Ar représente un groupe phényle ou hétéroaromatique azoté choisi parmi les groupes quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzo-thiadiazolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle ou

benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle ;
n est égal à 1 ou 2.

Une première famille particulière de composés selon l'invention est constituée des composés de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Une seconde famille particulière de composés selon l'invention est constituée des composés de formule I dans laquelle X représente une liaison simple et l'un au moins de R_3 et R_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Une troisième famille particulière de composés selon l'invention est constituée des composés de formule I dans laquelle X représente une liaison simple, R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne les composés précités pour leur utilisation en tant que substances pharmacologiquement actives, ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

En outre, 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 à une utilisation en thérapeutique, notamment pour lutter contre les hypercholestérolémies, les hyperlipidémies, les hypertriglycéridémies, les dyslipidémies, l'insulinorésistance, le diabète ou l'obésité ainsi que les maladies cardiovasculaires qui sont la conséquence d'un déséquilibre des lipoprotéines sériques. Les composés selon l'invention sont également utiles comme principes actifs de médicaments destinés à prévenir ou traiter les maladies liées à un dysfonctionnement endothélial, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'hypertension, les problèmes cérébrovasculaires, certaines maladies inflammatoires comme par exemple l'arthrite rhumatoïde, et les neuro-dégénérescences comme notamment la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Description détaillée

Dans la présente description, on entend par groupe alkyle en C_1-C_n (n étant un nombre entier) une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à n atomes de carbone linéaire, ramifiée ou cyclique. Par exemple et sans limitation, un groupe alkyle en

C_1-C_6 peut être un groupe linéaire ou ramifié de formule générale C_nH_{2n+1} tel que méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, 1-méthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle ou un groupe comportant un cycle, de formule générale C_nH_{2n-1} tel que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cyclopentylméthyle. Par halogène, on entend un atome de fluor, chlore, brome ou iode, les atomes de fluor et de chlore étant préférés.

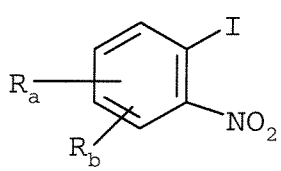
Les composés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène sont des acides carboxyliques qui peuvent être utilisés sous la forme d'acides libres ou sous la forme de sels, lesdits sels étant obtenus par combinaison de l'acide avec une base minérale ou organique non toxique pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases minérales, on peut utiliser par exemple les hydroxydes de 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 bétaïne ou la choline.

Les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R_3 et R_4 sont différents présentent un centre d'asymétrie. Pour ces composés, l'invention couvre aussi bien le composé racémique que chacun des isomères optiques considérés séparement.

Parmi les composés selon l'invention, on préfère ceux dans lesquels Ar représente un groupe phényle ou un hétérocycle azoté. On préfère également les composés dans lesquels R_a représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, ainsi que ceux dans lesquels n est égal à 1 ou 2.

Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon un premier procédé consistant à :

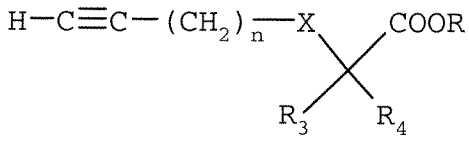
a) faire réagir selon la réaction dite de SONOGASHIRA (voir par exemple : Tet. Lett., 1975, 4467), un composé de formule



(II)

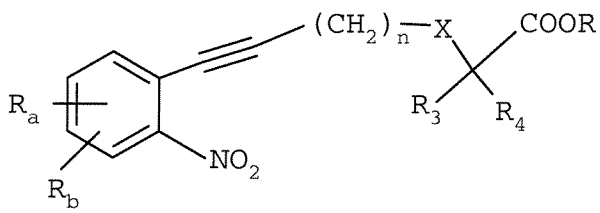
dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ;
R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;
avec un dérivé acétylénique de formule



(III)

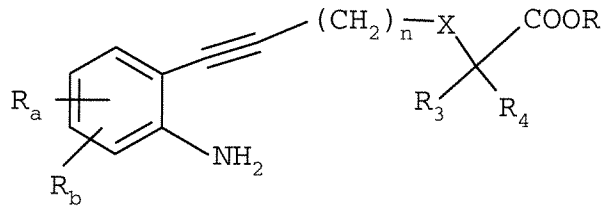
dans laquelle :
n = 1, 2, ou 3 ;
R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;
R représente un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
en présence d'iodure cuivreux, d'un catalyseur à base de palladium tel que par exemple le tetrakis(triphénylphosphine) palladium et d'une base organique comme par exemple la triéthylamine, dans un solvant comme par exemple le diméthylformamide (DMF) à une température comprise entre 0 et 60 °C pendant 2 à 24 heures, pour obtenir le composé de formule



(IV)

dans laquelle :
R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) effectuer une réduction du groupe « nitro » porté par le composé de formule IV ci-dessus, par exemple par action de chlorure stanneux en présence d'éthanol et dans un solvant tel que par exemple l'acétate d'éthyle, à une température proche de la température ambiante et pendant 1 à 24 heures, pour obtenir l'aniline de formule

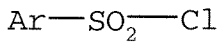


(V)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans le composé de départ ;

c) faire réagir le composé de formule V avec un chlorure d'arylsulfonyle de formule

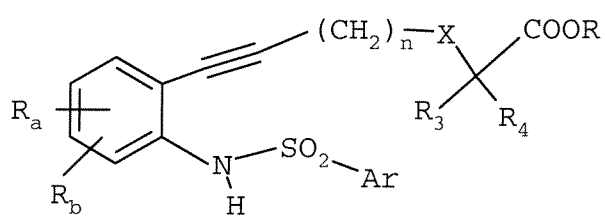


(VI)

dans laquelle :

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, SR_2, OR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle

en présence de pyridine, à température ambiante, pendant 10 à 120 mn, pour obtenir le composé de formule

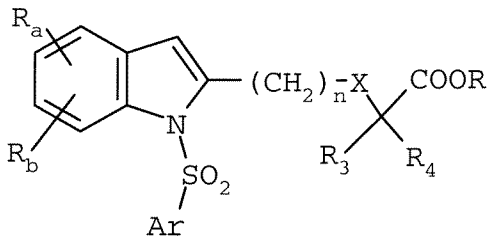


(VII)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ ;

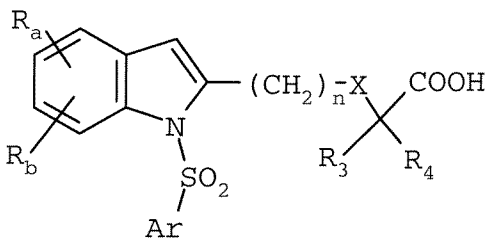
d) effectuer une cyclisation du composé de formule VII, par exemple par action de l'acétate de cuivre II (voir par exemple J. Org. Chem., 2004, ***69*** (4), 1126-1136), dans un solvant tel que le 1,2-dichloroéthane à une température proche de la température de reflux du solvant, pendant 4 à 24 heures, pour obtenir le composé de formule



(Ia)

dans laquelle :
R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ ;

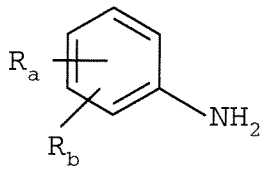
e) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule Ia, par exemple par action d'une base minérale telle que la soude ou la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule I sous sa forme d'acide libre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



(Ib)

Selon une première variante du procédé de préparation, les composés de formule I peuvent être obtenus par une série de réactions consistant à :

a) effectuer une réaction d'halogénation, préférentiellement une iodation, d'une aniline de formule



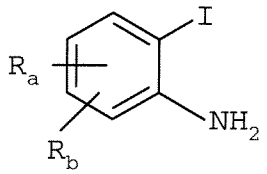
(VIII)

dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2,

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3, phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3,

à l'aide d'un agent halogénant tel que par exemple le dichloroiodate de benzyltriméthylammonium, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le méthanol, à température ambiante, pendant 5 à 24 heures pour obtenir le composé de formule

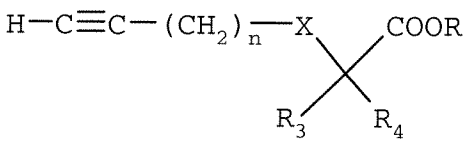


(IX)

dans laquelle :

R_a et R_b conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) faire réagir le composé de formule IX avec un dérivé acétylénique de formule



(III)

dans laquelle :

n= 1, 2, ou 3 ;

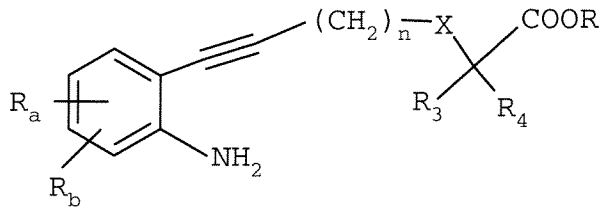
R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R représente un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

dans des conditions analogues à celles décrites pour l'étape a) du procédé général précédent,

pour obtenir le composé de formule

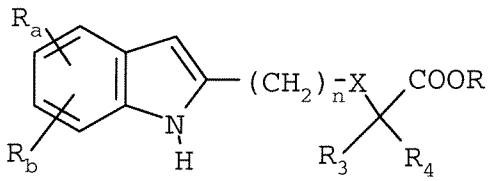


(V)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans le composé de départ ;

c) cycliser le composé de formule V ci-dessus, dans des conditions analogues à celles décrites pour réaliser l'étape (d) du procédé général précédent, pour obtenir le composé indolique de formule

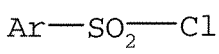


(X)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans le composé de départ;

d) faire réagir le composé de formule (X) ci-dessus avec un chlorure de arylsulfonyle de formule

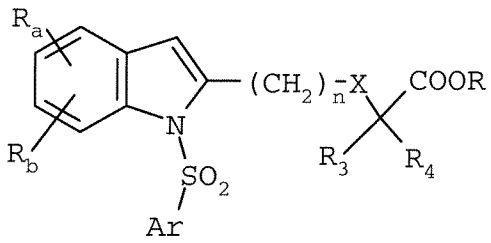


(VI)

dans laquelle :

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes

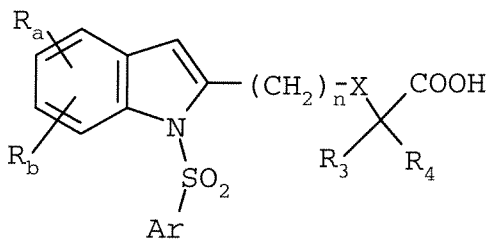
d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, SR_2, OR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,
dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide, à température ambiante et pendant 1 à 12 heures, généralement après activation des composés indolique de formule (X) par l'hydrure de sodium, pour obtenir le composé de formule (Ia)



(Ia)

dans laquelle :
R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ ;

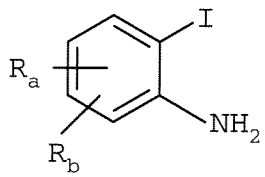
e) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule Ia, par exemple par action d'une base minérale telle que la soude ou la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule I sous sa forme d'acide libre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



(Ib)

Selon une seconde variante du procédé de préparation, les composés de formule I peuvent être obtenus par une série de réactions consistant à :

a) faire réagir le composé de formule IX



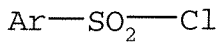
(IX)

dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ,

avec un chlorure de arylsulfonyle de formule

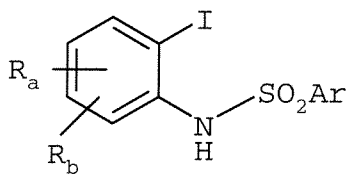


(VI)

dans laquelle :

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzo-dioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,

dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide, à température ambiante et pendant 1 à 12 heures, , pour obtenir le composé de formule

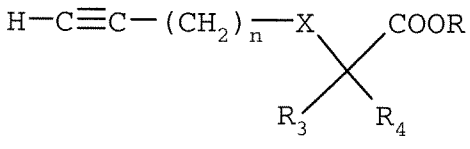


(XI)

dans laquelle :

R_a , R_b et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ,

b) faire réagir le composé de formule XI avec un dérivé acétylénique de formule



(III)

dans laquelle :

n= 1, 2, ou 3 ;

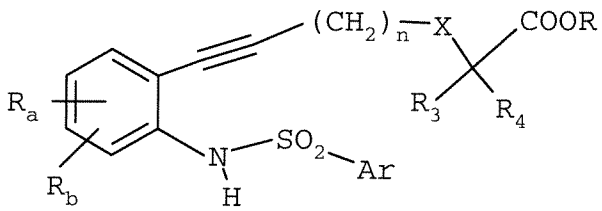
R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

R représente un groupe alkyle en C_1-C_3 ,

X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

dans des conditions analogues à celles décrites pour l'étape a) du procédé général précédent,

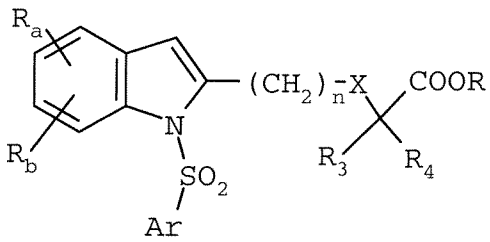
pour obtenir le composé de formule



(VII)

dans laquelle R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ,

c) cycliser le composé de formule VII ci-dessus, dans des conditions analogues à celles décrites pour réaliser l'étape (d) du procédé général précédent, pour obtenir le composé indolique de formule



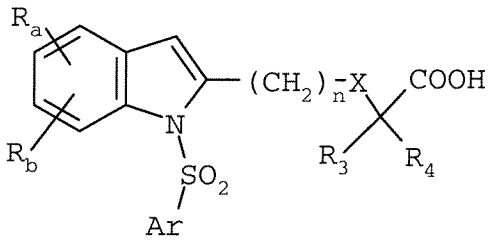
(Ia)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar 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 soude ou la lithine selon des

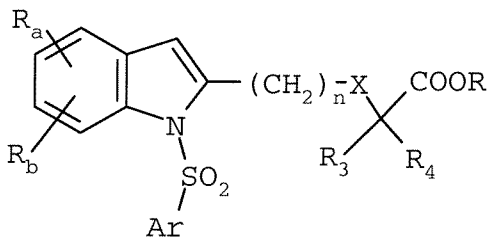
modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule I sous sa forme d'acide libre :



(Ib)

Au cours de ce dernier procédé, il est possible de réaliser les deux étapes b) et c) en une seule opération.

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle Ra (ce procédé convient également pour R_b) représente un noyau phényle éventuellement substitué peuvent être obtenus au départ du composé halogéné de formule



(Ic)

dans laquelle :

R_a représente un atome d'halogène, préférentiellement l'atome de brome, Rb représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;

R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

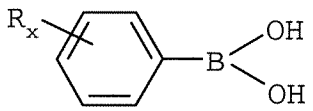
R représente un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

n = 1, 2, ou 3 ;

X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

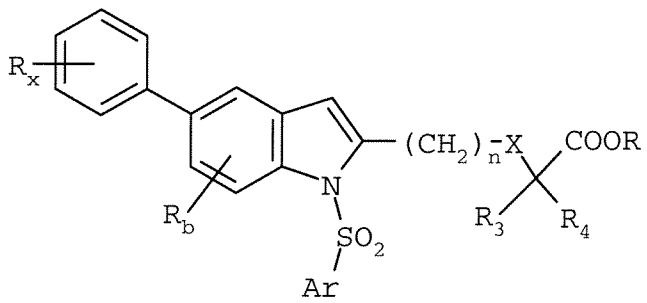
Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle,

1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes de chlore ou de fluor, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle ;
avec un acide phénylboronique de formule :



(XII)

dans laquelle :
R_x représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;
selon une réaction dite de SUZUKI (voir par exemple Chem. Rev.,1995, ***95***, 2457) en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et d'une base comme par exemple le carbonate de sodium, dans un solvant tel que par exemple un mélange de tétrahydrofurane, méthanol et eau, à une température comprise entre 30 °C et la température de reflux du solvant, pendant 5 à 24 heures pour obtenir le composé de formule Id



(Id)

dans laquelle :
R, R_b, R_x, X, R_3, R_4, n et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ.

Les composés de l'invention sous forme de sels d'un acide de formule Ib 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 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 bien connues de l'homme de métier, 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. Parmi les abréviations, « mM » signifie millimole. Les points de fusion sont mesurés au banc Kofler ou à l'aide d'un appareil Mettler et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire sont caractérisées par le déplacement chimique calculé par rapport au TMS, par le nombre de protons associés au signal et par la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, dd pour doublet dédoublé, t pour triplet, q pour quadruplet, quin pour quintuplet, m pour multiplet). La fréquence de travail et le solvant utilisé sont indiqués pour chaque composé. La température ambiante est de 20°C $\pm$ 5°C. Dans certains cas, la structure des composés a été confirmée par spectroscopie de masse après chromatographie en phase liquide (couplage LC/MS) ; les mesures ont été faites sur colonne UPTISPHERE HDO avec phase HDO (colonne 50 x 2 mm x 3µm), débit 0,6 ml/mn (split 1/3), phase mobile : A = H_2O + 0,5 % TFA (acide trifluoroacétique), B = Acétonitrile + 0,5 % TFA (programmation du gradient : B = 10 à 90 % en 7 mn, puis palier à 90 % pendant 2 mn, puis retour à 10 % en 1 mn et stabilisation à 10 % pendant 3 mn ; température de travail = 45 °C ; détection par UV de 210 à 260 nm. Le spectre de masse est obtenu par ionisation ESI+, spray à 3500 V, température du bloc source à 130 °C, désolvatation à 230 °C et gaz à 600 l/h, gaz de cône à 100 l/h et tension à 10V/30V/60V. Le résultat est exprimé par la masse (m/z) et par le temps de rétention (Tr).

PREPARATION 1

Acide 5-(5-chloro-2-nitrophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester

On mélange 35,5 g (125 mM) de 4-chloro-2-iodo-1-nitrobenzène, 510 ml de triéthylamine, 2,88 g (2,5 mM) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,72 g d'iodure cuivreux et 50 ml de diméthylformamide (DMF). On ajoute ensuite sous agitation, à température ambiante, 14 g (125 mM) d'ester méthylique de l'acide 4-

pentynoïque et le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. On ajoute 100 ml de toluène et chasse les solvants sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par 150 ml d'acétate d'éthyle et 80 ml d'acide chlorhydrique N. La phase organique est séparée et lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 21,5 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement : 65 %).
F = 75-78 °C.

PREPARATION 2

Acide 5-(2-amino-5-chlorophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester

On charge dans un ballon 90,6 g (400 mM) de chlorure stanneux, 70 ml d'acétate d'éthyle et 22 ml d'éthanol. Ce mélange est agité pendant 15 mn à température ambiante puis on ajoute lentement une solution de 21,5 g (80 mM) du composé obtenu selon la préparation 1. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante puis versé sur un mélange de 200 g de glace et 200 ml de soude N. Le mélange obtenu est extrait 2 fois avec 200 ml d'acétate d'éthyle ; les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On obtient ainsi 9,1 g du composé attendu sous forme d'un solide jaune orangé (rendement = 30 %).
F = 67 °C.

PREPARATION 3

Acide [5-chloro-2-(phénylsulfonylamino)-phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 1,2 g (5 mM) du composé obtenu selon la préparation 2 dans 15 ml de pyridine et on ajoute 0,77 ml (6 mM) de chlorure de benzènesulfonyle. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante puis concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 1,8 g du composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 95 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,56 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,54-7,72 (m, 5H), 9,69 (s, 1H).

Exemple 1

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 300 mg (0,79 mM) d'ester obtenu selon la préparation 3 dans 35 ml de 1,2-dichloroéthane et on ajoute 15 mg (0,08 mM) d'acétate de cuivre (cuivrique) et on porte le mélange à reflux sous agitation pendant 24 heures. On élimine ensuite le solvant sous pression réduite et purifie le solide visqueux résiduel par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient 230 mg du composé obtenu sous forme d'un solide jaune (rendement = 77 %).

F = 93-96 °C.

Exemple 2

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

On mélange 180 mg (0,46 mM) d'ester obtenu selon l'exemple 1 avec 16 ml de THF et 4 ml d'eau, et on ajoute 20 mg (0,48 mM) d'hydroxyde de lithium (LiOH, 1 H_2O). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris dans 10 ml d'eau et la solution est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité blanc est extrait par l'acétate d'éthyle et la phase organique séparée est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 160 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 93 %).

F = 165-168 °C.

Exemple 2a

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, sel de sodium

On mélange 114 mg (0,313 mM) d'acide obtenu selon l'exemple 2 avec 10 ml d'eau et 0,313 ml d'une solution de soude N. On ajoute sous agitation quelques gouttes de méthanol afin d'obtenir une solution. Le mélange est agité 15 mn à température ambiante puis concentré partiellement sous pression réduite. La solution résiduelle est ensuite filtrée et lyophilisée. On obtient ainsi 115 mg du sel attendu sous forme d'une poudre fine blanche (rendement = 95%).

F $\geq$ 250 °C.

PREPARATION 4

2-iodo-4-(trifluorométhyl)aniline

On prépare une solution de 5 g (31 mM) de 4-(trifluorométhyl)aniline dans 90 ml de méthanol et 30 ml de dichlorométhane et on ajoute 3,56 g (35,6 mM) de carbonate de calcium. On ajoute ensuite par fraction, sous agitation et à température ambiante, 14,9 g (42,7 mM) de dichloroiodure de triméthylbenzyl-ammonium. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante, puis filtré afin d'éliminer les sels minéraux. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 6,65 g du composé attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 75 %).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 5,0 (s, 2H), 6,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 5,5 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

PREPARATION 5

Acide 5-[2-amino-5-(trifluorométhyl)phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 1,5 g (5,23 mM) du composé obtenu selon la préparation 4, 0,644 g (5,75 mM) de 4-pentynoate de méthyle et 90 mg (0,13 mM) de dichloro-bis(triphénylphosphine) palladium dans 1 ml de diméthylformamide et 2 ml de diéthylamine, et on ajoute 50 mg (0,26 mM) d'iodure cuivreux. Le mélange réactionnel est irradié au four micro-ondes à 120 °C pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite chassés sous pression réduite et le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 1,16 g du composé attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 82 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,65-2,75 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H).

PREPARATION 6

Acide 5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 1,16 g (4,28 mM) d'ester obtenu selon la préparation 5 dans 5 ml de 1,2-dichloréthane et on ajoute 1,3 g (6,4 mM) d'acétate cuivrique. Le mélange réactionnel est irradié au four micro-ondes à 150 °C pendant 30 minutes, puis refroidi et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 1 g du composé attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 86 %).

F = 106-108 °C.

Exemple 3

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propa-noïque, méthyl ester

On ajoute 0,18 g (4,6 mM) d'hydrure de sodium (à 60 % dans l'huile) à une solution de 1g (3,69 mM) d'ester obtenu selon la préparation 6, à 0 °C. Ce mélange est agité pendant 15 mn et on ajoute, toujours à 0 °C, 0,98 g (5,5 mM) de chlorure de benzènesulfonyle. Le mélange est agité pendant 30 mn à température ambiante, puis on ajoute 100 ml d'une solution de chlorure d'ammonium à 15 % dans l'eau. Le mélange est extrait 3 fois par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,95 g du produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise en étoiles orangées (rendement = 62 %).

F = 81-83 °C.

Exemple 4

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 3, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 85 %).

F = 170-172 °C.

PREPARATION 7

Acide 5-(2-amino-5-bromophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de 4-bromo-2-iodoaniline, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 23 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,61-2,74 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 8,3 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H).

PREPARATION 8

Acide 5-bromo-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 7, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 98 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H) , 3,60 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 7,1 (dd, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz,1H), 7,2 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,1 (s, 1H).

Exemple 5

Acide 5-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 8, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide marron clair (rendement = 25 %).

F = 109-113 °C.

Exemple 6

Acide 5-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 81 %).

F = 188-190 °C.

Exemple 7

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole2-propanoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 0,5 g (1,18 mM) d'ester obtenu selon l'exemple 5 et 0,68 g (0,59 mM) de tétrakis-(triphénylphosphine)palladium dans 5 ml de THF et on ajoute 0,84 g (4,4 mM) d'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique en solution dans 2,5 ml de méthanol, puis 282 mg (2,6 mM) de carbonate de sodium en solution dans 1 ml d'eau. Le mélange est ensuite maintenu sous agitation à température de reflux du solvant pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué avec 20 ml de dichlorométhane et séché sur sulfate de magnésium. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite et le résidu d'évaporation est repris en solution dans 50 ml d'éther éthylique. La solution obtenue est lavée 3 fois par 15 ml d'une solution de soude 1N, puis à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (85/15 ; v/v). On obtient ainsi 57 mg du composé attendu sous forme d'une huile beige (rendement = 10 %).

^{1}H RMN (DMSOd$_6$, 250 MHz) δ = 2,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,56-7,71 (m, 5H), 7,78-7,91 (m, 6H), 8,13 (d, 1H).

Exemple 8

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 7, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 76 %).

F = 162 °C.

PREPARATION 9

Acide 5-(2-nitrophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 1, au départ de 1-iodo-2-nitrobenzène, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 53 %).

F = 44-46 °C.

PREPARATION 10

Acide 6-(5-chloro-2-nitrophényl)-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 1, au départ d'ester méthylique de l'acide 5-hexynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 73 %).

^{1}H RMN (DMSOd$_6$, 250 MHz) δ = 1,81 (m, 2H) , 2,54 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

PREPARATION 11

Acide 7-(5-chloro-2-nitrophényl)-6-heptynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 1, au départ d'ester méthylique de l'acide 6-heptynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 98 %).

^{1}H RMN (DMSOd$_6$, 250 MHz) δ = 1,34-1,73 (m, 4H), 2,36 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

PREPARATION 12

Acide 5-(2-aminophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 2, au départ du composé obtenu selon la préparation 9, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 53 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,67 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,02 (m, 2H).

PREPARATION 13

Acide 6-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 2, au départ du composé obtenu selon la préparation 10, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 41 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,83 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H).

PREPARATION 14

Acide 7-(2-amino-5-chlorophényl)-6-heptynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 2, au départ du composé obtenu selon la préparation 11, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 68 %).
F = 66°C.

PREPARATION 15

Acide 5-(2-amino-5-fluorophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de la 4-fluoro-2-iodo-aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement = 45 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,6-2,75 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,8-6,85 (m, 2H).

PREPARATION 16

Acide 5-(2-amino-4,5-dichlorophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de la 4,5-dichloro-2-iodo-aniline, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 87 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,65-2,75 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,70 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

PREPARATION 17

Acide 5-(2-amino-5,6-dichlorophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de la 3,4-dichloro-2-iodo-aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 49 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,6-2,8 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,20 (d, 1H).

PREPARATION 18

Acide 5-[2-amino-4-(trifluorométhyl)phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de la 5-(trifluorométhyl)-2-iodo-aniline, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange (rendement = 71 %).

F = 42°C.

PREPARATION 19

Acide 5-(2-amino-5-acétylphényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de la 4-amino-3-iodoacétophénone, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 39 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,39 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 6,15 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H).

PREPARATION 20

Acide 5-(2-amino-4-chloro-5-fluorophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de 5-chloro-4-fluoro-2-iodoaniline, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux marron (rendement = 81 %).

F = 67-68 °C.

PREPARATION 21

Acide 5-(2-amino-5-cyanophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de 4-amino-3-iodobenzonitrile, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 52 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,65-2,75 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,27 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,46 (d, 1 Hz, 1H).

PREPARATION 22

Acide 5-(2-amino-5-benzoylphényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de 4-amino-3-iodobenzophénone, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 54 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ =2,63-2,73 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 6,28 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,47-7,61 (m, 7H).

PREPARATION 23

Acide 5-(2-amino-3,5-dichlorophényl)-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ de 2,4-dichloro-6-iodoaniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile foncée (rendement = 87 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,6-2,8 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

PREPARATION 24

Acide 5-[2-[(phénylsulfonyl)amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 12, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 82%).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,57 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,71 (dd, 2H), 9,49 (s, 1H).

PREPARATION 25

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-méthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de p-toluènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 85 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,35 (s, 3H), 2,56 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 7,31 (m, 5H), 7,59 (d, 2H), 9,57 (s, 1H).

PREPARATION 26

Acide 5-[5-chloro-2-[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 85 %).
F = 64°C.

PREPARATION 27

Acide 5-[5-chloro-2-[[(3-méthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de m-toluènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 82 %).
F = 69°C.

PREPARATION 28

Acide 5-[5-chloro-2-[[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 2,4-dichlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 96 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,56 (s, 4H), 3,64 (s, 3H), 7,27 (dd, J = 8,4, 0,78 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).

PREPARATION 29

Acide 5-[5-chloro-2-[[[4-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-(trifluorométhyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide rose (rendement = 50 %).
F = 80°C.

PREPARATION 30

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-méthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 84 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ = 2,58 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 9,47 (s, 1H).

PREPARATION 31

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-acétylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-acétylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 59 %).

F = 88°C.

PREPARATION 32

Acide 5-[2-[([1,1'-biphényl]-4-ylsulfonyl)amino]-5-chlorophényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de (1,1'-biphényl]-4-ylsulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 81 %).

F = 93°C.

PREPARATION 33

Acide 5-[5-chloro-2-[[[2-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 2-(trifluorométhyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 73 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ = 2,56 (s, 4H), 3,63 (s, 3H), 7,27-7,42 (m, 3H), 7,83 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 9,95 (s, 1H).

PREPARATION 34

Acide 5-[5-chloro-2-[[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 3-méthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 86 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ = 2,56 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,12-7,31 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

PREPARATION 35

Acide 5-[5-chloro-2-[[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 92 %).

LC/MS : m/z= 438 ; Tr = 5,97 mn.

PREPARATION 36

Acide 5-[5-chloro-2-[[[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-*tert*-butylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 88 %).

LC/MS : m/z= 434 ; Tr = 6,89 mn.

PREPARATION 37

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-éthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-éthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 37 %).

LC/MS : m/z= 406 ; Tr = 6,40 mn.

PREPARATION 38

Acide 5-[5-chloro-2-[[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-isopropyllbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 92 %).

LC/MS : m/z= 420 ; Tr = 6,95 mn.

PREPARATION 39

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-propylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-propylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 22 %).

LC/MS : m/z= 420 ; Tr = 6,92 mn.

PREPARATION 40

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-pentylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-pentylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 88 %).

LC/MS : m/z= 448 ; Tr = 7,61 mn.

PREPARATION 41

Acide 5-[5-chloro-2-[[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 3,5-diméthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 92 %).

LC/MS : m/z= 406 ; Tr = 6,70 mn.

PREPARATION 42

Acide 5-[5-chloro-2-[[(2,4,6-triméthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 2,4,6-triméthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 23 %).

LC/MS : m/z= 420 ; Tr = 6,66 mn.

PREPARATION 43

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-chlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 56 %).

LC/MS : m/z= 412 ; Tr = 6,27 mn.

PREPARATION 44

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-fluorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 28 %).

LC/MS : m/z= 396 ; Tr = 5,99 mn.

PREPARATION 45

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-chloro-3-méthylphényl)sulfonyl] amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-chloro-3-méthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 59 %).

LC/MS : m/z= 426 ; Tr = 6,80 mn.

PREPARATION 46

Acide 5-[5-chloro-2-[[[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl] amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 3-(trifluorométhyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 50 %).

LC/MS : m/z= 446 ; Tr = 6,58 mn.

PREPARATION 47

Acide 5-[2-[[[4-(acétylamino)phényl]sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-(acétylamino)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 74 %).

LC/MS : m/z= 435 ; Tr = 5,15 mn.

PREPARATION 48

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-cyanophényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-cyanobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 87 %).

LC/MS : m/z= 403 ; Tr = 5,71 mn.

PREPARATION 49

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-phénoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-phénoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 71 %).

LC/MS : m/z= 470 ; Tr = 6,67 mn.

PREPARATION 50

Acide 5-[5-chloro-2-[(1-naphtalènylsulfonyl)amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 1-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 89 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,15 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,62 (m, 3H), 8,01 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,01 (s, 1H).

PREPARATION 51

Acide 5-[5-chloro-2-[(2-naphtalènylsulfonyl)amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 2-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 22%).

LC/MS : m/z= 428 ; Tr = 6,63 mn.

PREPARATION 52

Acide 5-[5-chloro-2-[[(4-méthyl-1-naphtalènyl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 4-méthyl-1-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 77 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,24 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 9,91 (s, 1H).

PREPARATION 53

Acide 5-[2-[[[5-(acétylamino)-1-naphtalènyl]sulfonyl]amino] 5-chloro phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 5-(acétylamino)-1-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 94 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,18 (s, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,41(t, 2H), 3,62 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,03 (s, 1H).

PREPARATION 54

Acide 5-[5-chloro-2-[(8-quinolinylsulfonyl)amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du chlorure de 8-quinoleïnesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 76 %).

LC/MS : m/z= 429 ; Tr = 5,96 mn.

PREPARATION 55

Acide 6-[5-chloro-2-[(phénylsulfonylamino)phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 13, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 66 %).

F = 90°C.

PREPARATION 56

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 87 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ =1,72 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

PREPARATION 57

Acide 6-[5-chloro-2-[[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 4-méthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 43 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,73 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 9,57 (s, 1H).

PREPARATION 58

Acide 6-[5-chloro-2-[(8-quinolinylsulfonyl)amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 8-quinoleïnesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 48 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,77 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,08 (d, 1H).

PREPARATION 59

Acide 6-[5-chloro-2-[[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 86 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,20 (d, 6H), 1,71 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 7,26-7,62 (m, 5H), 9,71 (s, 1H).

PREPARATION 60

Acide 6-[5-chloro-2-[(2-naphtalènylsulfonyl)amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 2-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 69 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,59 (m, 2H), 2,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32, (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 7,08-7,34 (m, 3H), 7,63-7,74 (m, 3H), 7,99-8,33 (m, 3H), 9,91 (s, 1H).

PREPARATION 61

Acide 6-[5-chloro-2-[[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 3,5-diméthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 71 %).

F = 92-94 °C.

PREPARATION 62

Acide 6-[5-chloro-2-[[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 3-méthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 82 %).

F = 71-76 °C.

PREPARATION 63

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 80 %).

F = 115-117 °C.

PREPARATION 64

Acide 6-[5-chloro-2-[(1-naphtalènylsulfonyl)amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 1-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 81 %).

F = 93-95 °C.

PREPARATION 65

Acide 5-fluoro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 15, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 71 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,75 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,14 (dd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,25 (dd, 4,68 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

PREPARATION 66

Acide 5,6-dichloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 16, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement = 100 %).

F = 142°C.

PREPARATION 67

Acide 4,5-dichloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 17, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement = 90 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,78 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (d, 1H) 11,49 (s, 1H).

PREPARATION 68

Acide 6-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 18, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 91 %).

F = 108-110 °C.

PREPARATION 69

Acide 5-acétyl-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 19, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 91 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,57 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 11,33 (s, 1H).

PREPARATION 70

Acide 6-chloro-5-fluoro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 20, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide gris (rendement = 92 %).

F = 138-139 °C.

PREPARATION 71

Acide 5,7-dichloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 23, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 30 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 11,47 (s, 1H).

PREPARATION 72

Acide 5-cyano-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 21, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 72 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H), 3,02 (t, 2H) , 3,60 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1,6 Hz, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 11,56 (s, 1H).

PREPARATION 73

Acide 5-benzoyl-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 22, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 44 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,45-7,75 (m, 7H), 7,86 (d, 1H), 11,42 (s, 1H).

PREPARATION 74

Acide 7-[5-chloro-2-[(phénylsulfonyl)amino]phényl]-6-heptynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 14, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 54 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,55 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,61 (m, 5H), 9,75 (s, 1H).

PREPARATION 75

Acide 6-[5-chloro-2-[[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl] amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester.

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 88 %).

F = 131-133°C.

PREPARATION 76

Acide 6-[5-chloro-2-[[[1,2,3,4-tétrahydro-2-(trifluoroacétyl)-7-isoquinolinyl]sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 1,2,3,4-tétrahydro-2-(trifluoroacétyl)-7-isoquinolinesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 89 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,70-1,75 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 4H), 3,0 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,60 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,80 (s, 1H).

PREPARATION 77

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 95 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) d = 1,70-1,81 (m, 2H), 2,37-2,51 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 4H), 6,59-7,37 (m, 6H), 9,63 (s, 1H).

PREPARATION 78

Acide 6-[5-chloro-2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 63 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,56-1,66 (m, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

PREPARATION 79

Acide 6-[5-chloro-2-[[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 6-(4-morpholinyl)-3-pyridinesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 66 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,69-1,79 (m, 2H), 2,36-2,51 (m, 4H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,64-3,68 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

PREPARATION 80

Acide 6-[5-chloro-2-[[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 3,5-diméthyl-4-isoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 62 %).

F = 107-109°C.

PREPARATION 81

Acide 6-[5-chloro-2-[[(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazole-4-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 86 %).

$_1$H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ = 1,73-1,81 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,36 (d, 2H), 2,42 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 7,31-7,41 (m, 3H), 9,38 (s, 1H).

PREPARATION 82

Acide 6-[5-chloro-2-[[(1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 1-méthyl-1*H*-imidazole-4-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 89 %).

F = 76-79°C.

PREPARATION 83

Acide 6-[2-[(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)sulfonyl]amino]-5-chloro phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2,1,3-benzothiadiazole-4-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 87 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ = 1,49-1,59 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,82(dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 9,83 (s, 1H).

PREPARATION 84

Acide 6-[2-[(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chloro phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2,1,3-benzothiadiazole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 22 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,52-1,62 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H), 10,3 (s, 1H).

PREPARATION 85

Acide 6-[5-chloro-2-[[(3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1-benzopyrane-6-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 88 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,28 (s, 6H), 1,70-1,79 (m, 4H), 2,35-2,51 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,25-7,65 (m, 5H), 9,48 (s, 1H).

PREPARATION 86

Acide 6-[5-chloro-2-[[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthalènyl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 65 %).

F = 113-115°C.

PREPARATION 87

Acide 6-[2-[[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide pâteux (rendement = 88 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,68-1,80 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,39 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,59 (s, 1H).

PREPARATION 88

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-méthyl-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 68 %).

F = 103-106°C.

PREPARATION 89

Acide 6-[2-[[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-(acétylamino)-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 80 %).

F = 138-140°C.

PREPARATION 90

Acide 6-[2-[[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-amino-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 96 %).

F = 61-65°C.

PREPARATION 91

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-méthyl-6-benzoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 93 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,65 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 7,26-7,39 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

PREPARATION 92

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2,3-dihydro-5-benzofuranesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 99 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,76 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 4H), 3.23 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,62 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).

PREPARATION 93

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-méthyl-5-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 42 %).
F = 68-72°C.

PREPARATION 94

Acide 6-[2-[[(2-amino-6-benzoxazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-amino-6-benzoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 9 %).
F = 135°C.

PREPARATION 95

Acide 6-[2-[[[2-(acétylamino)-4-méthyl-5-thiazolyl]sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-(acétylamino)-4-méthyl-5-thiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 62 %).
F = 147-149°C.

PREPARATION 96

Acide 6-[5-chloro-2-[[(1,2,3,4-tétrahydro-2-oxo-6-quinolinyl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxo-6-quinolinesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 27 %).

F = 53-57°C.

PREPARATION 97

Acide 5-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chloro phényl]-4-pentynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 92 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,44 (s, 4H), 3,63 (s, 3H), 7,26-7,39 (m, 3H), 7,25-7,65 (m, 5H), 7,80 (dd, 1H), 8,21(dd 1H), 8,62 d, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

PREPARATION 98

Acide 5-[2-[[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ de chlorure de 2-(acétylamino)-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 99 %).

F = 85°C.

PREPARATION 99

Acide 5-[2-[[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ de chlorure de 1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 84 %).

F = 154°C.

PREPARATION 100

Acide 5-[2-[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chloro phényl]-4-pentynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 3, au départ de chlorure de 1,3-benzodioxole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 98 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,60 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 6,15 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,27 (s, H), 7,30-7,38 (m, 2H).

PREPARATION 101

Acide 6-[2-[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chloro phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 1,3-benzodioxole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 89 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,76 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 6,14 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,38-7,71 (m, 5H), 9,68 (s, 1H).

PREPARATION 102

Acide 6-[5-chloro-2-[[[4-(4-morpholinylsulfonyl)phényl]sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 4-(4-morpholinylsulfonyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 66 %).

F = 135-139°C.

PREPARATION 103

Acide 6-[2-amino-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 5, au départ d'ester méthylique de l'acide 5-hexynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 84 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,86 (q, 2H), 2,45-2,54 (m, 4H), 3.6 (s,3H); 5,96 (s, NH2), 6,78 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H).

PREPARATION 104

Acide 5-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-4-pentynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 97, au départ de l'ester méthylique de l'acide 5-[2-amino-5-(trifluorométhyl)phényl]-4-pentynoique (Préparation 5), on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 83 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 500 MHz) δ = 2,53 (d, 2H), 2,55 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,90 (dd, J1H), 8,22 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,63 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

PREPARATION 105

Acide 6-[2-[[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 91, au départ de l'ester méthylique de l'acide 6-[2-amino-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-hexynoïque (préparation 103) et du chlorure de 2-méthyl-6-benzoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 54 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,65-1,75 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).

PREPARATION 106

Acide 6-[2-[[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 105, au départ de chlorure de 1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide pâteux (rendement = 56 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,74-1,83 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 4H), 8,07-8,10 (m, 1H), 9,86 (s, 1H).

PREPARATION 107

Acide 6-[2-[[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 105, au départ de chlorure de 2,3-dihydro-5-benzofuranesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 19 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,80 (t, 2H), 2,43-2,51 (m, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,62 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,60-7,67 (m, 3H), 9,77 (s, 1H).

PREPARATION 108

Acide 6-[2-[[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 105, au départ de chlorure de 2-méthyl-5-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 17 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,61-1,73 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,19 (s, 1H).

PREPARATION 109

Acide 5-[2-[[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)-phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2-amino-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 69 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,65 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,54-7,66 (m, 4H), 7,99 (s, 2H), 8,19 (d, 1H), 9,71 (s, 1H).

PREPARATION 110

Acide 5-[2-[[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2-méthyl-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 24 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,54 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,05 (s, 1H).

PREPARATION 111

Acide 5-[2-[[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2-méthyl-5-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 46 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2.55 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,09 (s, 1H).

PREPARATION 112

Acide 5-[2-[[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2-méthyl-6-benzoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 41 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ = 2,56 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 10,04 (s, 1H).

PREPARATION 113

Acide 5-[2-[[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2-méthyl-7-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 32 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ = 2,40 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 7,68 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 10,40 (s, 1H).

PREPARATION 114

Acide 5-[2-[[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-(trifluoro-méthyl)phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 32 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ = 2,63 (m, 4H), 3,16 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 9,74 (s, 1H).

PREPARATION 115

Acide 5-[2-[[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2,3-dihydro-5-benzofuranesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 53 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ = 2,66 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,63 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,59 (m, 5H), 9,65 (s, 1H).

PREPARATION 116

Acide 5-[2-[[[4-(4-morpholinylsulfonyl)phényl]sulfonyl]amino]-5-(trifluoro méthyl)phényl]-4-pentynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 4-(4-morpholinylsulfonyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 56 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,60 (s, 4H), 2,88 (t, 4H), 3,60 (t, 4H), 3,65 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,99 (dd, 2H), 10,37 (s, 1H).

PREPARATION 117

***N*-(4-chloro-2-iodophenyl)-2-pyridinesulfonamide**

On prépare une solution de 1g (3,95 mM) de 4-chloro-2-iodoaniline et 0,65 ml de pyridine dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute, à 0°C et sous agitation, 1,68 g (9,5 mM) de chlorure de 2-pyridinesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 16 heures, puis concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,74 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 48 %).
F = 112-124 °C.

PREPARATION 118

Acide 6-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)-phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 105, au départ du chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte orange (rendement = 59 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,62-1,73 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,39 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

PREPARATION 119

Acide 5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation 103, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 36 %).
F = 115 °C.

PREPARATION 120

***N*-(4-chloro-2-iodophényl)benzènesulfonamide**

On prépare une solution de 2g (7,89 mM) de 4-chloro-2-iodoaniline dans 30 ml de pyridine et on ajoute, à 0°C et sous agitation, 1,21 ml (9,5 mM) de chlorure de benzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 16 heures, puis concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise par 50 ml d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'analyse du produit brut montre la présence d'environ 12 % de *N*-(4-chloro-2-iodophényl)-N-(phénylsulfonyl)-benzènesulfonamide. Le produit brut est donc repris en solution dans 60 ml de dioxane et traité par 19 ml d'une solution de potasse 3M, à doux reflux pendant 8 heures. Le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'eau et acidifié jusqu'à pH 2 à l'aide d'une solution diluée d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau sur le filtre et séché. On obtient ainsi 2,79 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

F = 126-128 °C.

PREPARATION 121

***N*-[2-iodo-4-(trifluorométhyl)phényl]benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation 120, au départ de 2-iodo-4-(trifluorométhyl)aniline on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74%).

F = 84-86 °C.

PREPARATION 122

Acide 2-[[3-(2-amino-5-chlorophényl)-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

On prépare un mélange de 2g (7,89 mM) de 4-chloro-2-iodoaniline, 75 mg (0,395 mM) d'iodure cuivreux, 277 mg (0,39 mM) de bis(triphénylphosphine)-dichloropalladium, 221 mg (0,79 mM) de tri(cyclohexyl)phosphine, 3,08 g (19,7 mM) d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-(2-propynyloxy)propanoïque et 15 ml de *tert*-butylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à doux reflux pendant 16 heures, puis refroidi, hydrolysé sur 60 ml d'eau et extrait par 3 fois 40 ml de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à

l'aide d'un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (98/2 ; v/v). On obtient ainsi 1,84 g du produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 83 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,41 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 5,22 (s large, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H).

PREPARATION 123

Acide 2-[[3-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 117, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 53 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,63 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,62 (d, 1H); 9,61 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

PREPARATION 124

Acide 2-[[3-[2-amino-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthyl-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 122, au départ de 2-iodo-5-(trifluorométhyl)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 80 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,42 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39 (s, 1H).

PREPARATION 125

Acide 2-[[3-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 123, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 23 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,38 (s, 6H); 3,67 (s, 3H) ; 4,25 (s, 2H) ; 7,52 (d, 1H) ; 7,66 (d, 2H) ; 7,94 (dd, 1H) ; 8,24 (dd, 1H) ; 8,72 (d, 1H) ; 9,63 (s, 1H) ; 10,33 (s, 1H).

PREPARATION 126

Acide 2-[[3-[2-[[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 117, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 2-méthyl-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 58%).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,36 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,96 (s, 1H).

PREPARATION 127

Acide 2-[[3-[2-[[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 117, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 2-méthyl-5-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 45%).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,36 (s, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,01 (s, 1H).

PREPARATION 128

Acide 2-[[3-(2-amino-5-chlorophényl)-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 122, au départ l'ester éthylique de l'acide 2-(2-propynyloxy)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 69 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,19 (t, 3H), 1,31 (d, 3H), 4,13 (q, 2H), 4,25 (q, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H).

PREPARATION 129

Acide 2-[[3-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 123, au départ du composé obtenu selon la préparation 128 et de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 82 %).
F = 166-168°C.

PREPARATION 130

Acide 6-[2-[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-hexynoique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 118, au départ de chlorure de 1,3-benzodioxole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune, utilisée dans l'étape suivante sans autre purification (rendement = 73 %).

PREPARATION 131

Acide 5-[2-[[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]amino]-5-(trifluoro-méthyl)phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 104, au départ de chlorure de 2-(acétylamino)-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune, utilisée dans l'étape suivante sans autre purification (rendement = 66 %).

PREPARATION 132

Acide 2-[[3-[2-[[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluoro-méthyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 2-méthyl-5-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 16 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,30 (s, 1H) ; 8,27 (m, 2H) ; 7,76 (dd, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,53 (d, 1H) ; 4,22 (s, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 2,83 (s, 3H) ; 1,39 (s, 6H).

PREPARATION 133

Acide 2-[[3-[2-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)amino]-5-(trifluorométhyl)-phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 1,3-benzodioxole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 21 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 9,99 (s, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,47 (d, 1H) ; 7,34 (m, 2H) ; 7,04 (d, 1H) ; 6,15 (s, 2H) ; 4,37 (s, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 1,43 (s, 6H).

PREPARATION 134

Acide 2-[[3-[2-[[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 2-(acétylamino)-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 63 %).
F = 104-106°C.

PREPARATION 135

Acide 2-[[3-[2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonyl)amino]-5-(trifluoro-méthyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 2,3-dihydro-5-benzofuranesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 87 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 9,88 (s, 1H) ; 7,68 (m, 3H) ; 7,61 (m, 1H) ; 7,49 (dd, 1H) ; 6,88 (d, 1H) ; 4,63 (t, 2H) ; 4,38 (s, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 3,22 (t, 2H) ; 1,43 (s, 6H).

PREPARATION 136

Acide 2-[[3-[2-[[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluoro-méthyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 2-méthyl-7-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 44 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 10,57 (s, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 7,64 (m, 3H) ; 7,46 (d, 1H) ; 4,06 (s, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 2,79 (s, 3H) ; 1,37 (s, 6H).

PREPARATION 137

Acide 2-[[3-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte beige (rendement = 79 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 9,98 (s, 1H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,48 (d, 1H) ; 7,31 (m, 2H) ; 7,02 (d, 1H) ; 4,37 (s, 2H) ; 4,29 (m, 4H) ; 3,68 (s, 3H) ; 1,43 (s, 6H).

PREPARATION 138

Acide 2-[[3-[2-[[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]-amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 69 %).

F = 98-100°C.

PREPARATION 139

Acide 2-[[3-[2-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 44 %).

F 134-136°C.

PREPARATION 140

Acide 2-[[3-[2-[[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 3,5-diméthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 70 %).

F = 128-130°C.

PREPARATION 141

Acide 2-[[3-[2-[[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)-phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 76 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,13 (s, 1H) ; 7,13 (s, 1H) ; 7,66 (d, 1H) ; 7,56 (d, 1H) ; 7,32 (d, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; 4,42 (s, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,68 (s, 3H) ; 1,42 (s, 6H).

PREPARATION 142

Acide 2-[[3-[2-[[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 124 et de chlorure de 4-(1-méthyléthyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 77 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 10,08 (s, 1H) ; 8,23 (d, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 7,92 (dd, 1H) ; 7,76 (d, 2H) ; 7,67 (m, 2H) ; 7,46 (m, 4H) ; 4,33 (s, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 2,96 (hep, 1H) ; 1,42 (s, 6H) ; 1,19 (d, 6H).

PREPARATION 143

Acide 2-[[3-[2-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 1,3-benzodioxole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 55 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 9,71 (s, 1H) ; 7,39 (m, 2H) ; 7,23 (m, 3H) ; 7,02 (d, 1H) ; 6,15 (s, 2H) ; 4,30 (s, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 1,42 (s, 6H).

PREPARATION 144

Acide 2-[[3-[2-[[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 2-(acétylamino)-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 50 %).

F = 80°C.

PREPARATION 145

Acide 2-[[3-[2-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 44 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,68 (s, 1H) ; 8,08 (d, 1H) ; 7,54 (m, 2H) ; 7,38 (m, 2H) ; 7,27 (dd, 1H) ; 4,30 (s, 2H) ; 4,13 (t, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 2,17 (s, 3H) ; 1,41 (s, 6H).

PREPARATION 146

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonyl)amino] phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 2,3-dihydro-5-benzofuranesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 49 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,59 (s, 1H) ; 7,61 (d, 1H) ; 7,48 (dd, 1H) ; 7,39 (m, 2H) ; 7,27 (d, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 4,62 (t, 2H) ; 4,28 (s, 2H) ; 3,64 (s, 3H) ; 3,21 (t, 2H) ; 1,42 (s, 6H).

PREPARATION 147

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 2-méthyl-7-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 33 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,30 (s, 1H) ; 8,14 (dd, 1H) ; 7,64 (m, 2H) ; 7,41 (dd, 1H) ; 7,32 (d, 1H) ; 7,26 (d, 1H) ; 3,91 (s, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 2,79 (s, 3H) ; 1,34 (s, 6H).

PREPARATION 148

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]amino] phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 94 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 9,70 (s, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,24 (m, 3H) ; 6,97 (d, 1H) ; 4,28 (m, 6H) ; 3,67 (s, 3H) ; 1,41 (s, 6H).

PREPARATION 149

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 69 %).
F = 98-100°C.

PREPARATION 150

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 4-(1-méthyléthyl)benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 86 %).
F = 65-67°C.

PREPARATION 151

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 3,5-diméthylbenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 62 %).
F = 78-80°C.

PREPARATION 152

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 90 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 8,93 (s, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,17 (m, 2H) ; 4,36 (s, 2H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,68 (s, 3H) ; 1,41 (s, 6H).

PREPARATION 153

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 122 et de chlorure de 4-méthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 83 %).
F = 98-100°C.

PREPARATION 154

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 128 et de chlorure de 2-méthyl-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 49 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 10,04 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H) ; 8,03 (d, 1H) ; 7,78 (dd, 1H) ; 7,41 (m, 2H) ; 7,27 (dd, 1H) ; 4,34 (d, 1H) ; 4,16 (m, 4H) ; 2,83 (s, 3H) ; 1,29 (d, 3H) ; 1,19 (t, 3H).

PREPARATION 155

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]amino]-phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 128 et de chlorure de 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 65 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 9,78 (s, 1H) ; 7,43 (dd, 2H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,19 (m, 2H) ; 6,97 (d, 1H) ; 4,45 (d, 1H) ; 4,29 (m, 6H) ; 4,14 (m, 2H) ; 1,33 (d, 3H) ; 1,21 (t, 3H).

PREPARATION 156

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 128 et de chlorure de 3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 63 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,57 (s, 1H) ; 7,41 (m, 2H) ; 7,26 (d, 1H) ; 6,93 (m, 2H) ; 6,74 (d, 1H) ; 4,45 (d, 1H) ; 4,26 (m, 4H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,26 (m, 2H) ; 2,79 (s, 3H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,21 (t, 3H).

PREPARATION 157

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 128 et de chlorure de 3,5-diméthyl-4-isoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 30 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,29 (s, 1H) ; 7,52 (m, 2H) ; 7,37 (d, 1H) ; 4,43 (d, 1H) ; 4,26 (m, 2H) ; 4,15 (m, 2H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,16 (s, 3H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,22 (t, 3H).

PREPARATION 158

Acide 2-[[3-[5-chloro-2-[[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 128 et de chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 62%).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,11 (s, 1H) ; 7,46 (d, 1H) ; 7,37 (d, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,24 (m, 1H) ; 7,16 (m, 2H) ; 4,49 (d, 1H) ; 4,36 (d, 1H) ; 4,24 (q, 1H) ; 4,16 (m, 2H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 1,31 (d, 3H) ; 1,21 (t, 3H).

PREPARATION 159

Acide 2-[[3-[2-amino-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 122, au départ du composé obtenu selon la préparation 4 et de l'ester éthylique de l'acide 2-(2-propynyloxy)-

propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 82 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 7,42 (d, 1H) ; 7,35 (dd, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 6,11 (s, 2H) ; 4,54 (d, 1H) ; 4,43 (d, 1H) ; 4,27 (q, 1H) ; 4,11 (m, 2H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,20 (t, 3H).

PREPARATION 160

Acide 2-[[3-[2-[[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluoro-méthyl)phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 159 et de chlorure de 2-méthyl-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 44 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,33 (s, 1H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,06 (d, 1H) ; 7,87 (dd, 1H) ; 6,68 (m, 2H) ; 7,50 (d, 1H) ; 4,43 (d, 1H) ; 4,26 (m, 2H) ; 4,15 (m, 2H) ; 2,84 (s, 3H) ; 1,31 (d, 3H) ; 1,20 (t, 3H).

PREPARATION 161

Acide 2-[[3-[2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)-phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 159 et de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 28 %).
F = 112-114°C.

PREPARATION 162

Acide 2-[[3-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 159 et de chlorure de (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 68 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,07 (s, 1H) ; 7,70 (m, 2H) ; 7,48 (d, 1H) ; 7,29 (m, 2H) ; 7,00 (d, 1H) ; 4,51 (d, 1H) ; 4,38 (d, 1H) ; 4,31 (m, 5H) ; 4,16 (m, 2H) ; 1,34 (d, 3H) ; 1,20 (t, 3H).

PREPARATION 163

Acide 2-[[3-[2-[[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]-amino]-5-(trifluorométhyl)phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 159 et de chlorure de 3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 57 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 9,88 (s, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,49 (d, 1H) ; 7,02 (m, 2H) ; 7,78 (d, 1H) ; 4,51 (d, 1H) ; 4,37 (d, 1H) ; 4,28 (m, 3H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,27 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,33 (d, 3H) ; 1,20 (t, 3H).

PREPARATION 164

Acide 2-[[3-[2-[[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]amino]-5-(trifluorométhyl)-phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 159 et de chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 65 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 9,29 (s, 1H) ; 7,74 (s, 1H) ; 7,67 (d, 1H) ; 7,56 (d, 1H) ; 7,31 (d, 1H) ; 7,18 (m, 2H) ; 4,55 (d, 1H) ; 4,41 (d, 1H) ; 4,25 (q, 1H) ; 4,13 (m, 2H) ; 3,74 (s, 6H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,20 (t, 3H).

PREPARATION 165

Acide (2S)-2-[[3-[2-amino-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

a)- Ester éthylique de l'acide (2S)-2-(2-propynyloxy)propanoïque : ce composé est obtenu, avec un rendement de 24%, par réaction du bromure de propargyle sur l'ester éthylique de l'acide (S)-(-)-lactique préalablement sodé par l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane (Eb = 70-73°C sous 13 hPa).

b)- En opérant de façon analogue à la préparation 122, au départ de l'ester éthylique de l'acide (2S)-2-(2-propynyloxy)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 99 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 7,14 (d, 1H) ; 7,08 (dd, 1H) ; 6,69 (d, 1H) ; 5,56 (s, 2H) ; 4,53 (d, 1H) ; 4,42 (d, 1H) ; 4,25 (q, 1H) ; 4,13 (m, 2H) ; 1,30 (d, 3H) ; 1,21 (t, 3H).

PREPARATION 166

Acide (2S)-2-[[3-[5-chloro-2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 165 et de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 43 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,11 (s, 1H) ; 9,61 (s, 1H) ; 8,60 (d, 1H) ; 8,22 (d, 1H) ; 7,84 (dd, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 4,32 (d, 1H) ; 4,15 (m, 4H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,21 (t, 3H).

PREPARATION 167

Acide (2R)-2-[[3-[2-amino-5-chlorophényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, méthyl ester

a)- Ester méthylique de l'acide (2R)-2-(2-propynyloxy)propanoïque : ce composé est obtenu, avec un rendement de 9,5%, par réaction du bromure de propargyle sur l'ester méthylique de l'acide (R)-(+)-lactique préalablement sodé par l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane (Eb = 81-88°C à pression atmosphérique)
b)- En opérant de façon analogue à la préparation 122, au départ de l'ester méthylique de l'acide (2R)-2-(2-propynyloxy)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (Rendement = 89 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 7,14 (d, 1H) ; 7,08 (dd, 1H) ; 6,69 (d, 1H) ; 5,57 (s, 2H) ; 4,53 (d, 1H) ; 4,41 (d, 1H) ; 4,25 (q, 1H) ; 3,66 (s, 3H) ; 1,31 (d, 3H).

PREPARATION 168

Acide (2R)-2-[[3-[5-chloro-2-[[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]phényl]-2-propynyl]oxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 167 et de chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 65 %).
F = 136°C.

PREPARATION 169

Acide 6-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]amino] phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ de chlorure de 2-méthyl-7-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 97 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ :10,21 (s, 1H) ; 8,13 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,38 (dd, 1H) ; 7,28 (m, 2H) ; 3,61 (s, 3H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,33 (t, 2H) ; 2,04 (t, 2H) ; 1,55 (quin, 2H).

PREPARATION 170

Acide 6-[2-[[(1-acétyl-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la prépparation 55, au départ de chlorure de 1-acétyl-1*H*-indole-5-sulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune (rendement = 79 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 9,72 (s, 1H) ; 8,42 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 7,62 (dd, 1H) ; 7,33 (m, 3H) ; 6,87 (d, 1H) ; 3,59 (s, 3H) ; 2,67 (s, 3H) ; 2,35 (t, 2H) ; 2,27 (y, 2H) ; 1,64 (quin, 2H).

PREPARATION 171

Acide 5-[5-chloro-2-[[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]amino] phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 2 et du chlorure de 2-méthyl-7-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 45 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 10,15 (s, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 7,31 (d, 1H) ; 7,23 (d, 1H) ; 3,63 (s, 3H) ; 2,79 (s, 3H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,25 (m, 2H).

PREPARATION 172

Acide 5-[2-[[(2-amino-6-benzoxazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 2 et du chlorure de 2-amino-6-benzoxazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 9 %).

F = 170-171°C.

PREPARATION 173

Acide 5-[5-chloro-2-[[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]amino]phényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 2 et du chlorure de 2,3-dihydro-5-benzofuranesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 98 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,39 (s, 1H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,44 (dd, 1H) ; 7,31 (m, 3H) ; 6,85 (d, 1H) ; 4,62 (t, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,60 (m, 4H).

PREPARATION 174

Acide 5-[2-[[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]amino]-5-chlorophényl]-4-pentynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 2 et du chlorure de 2-amino-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).
F = 175°C.

PREPARATION 175

***N*-(2-bromo-4-méthylphényl)-6-benzothiazolesulfonamide**

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ de la 2-bromo-4-méthylaniline et du chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 76 %).
F = 171-174 °C.

PREPARATION 176

***N*-(2-bromo-4-méthylphényl)benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation 120, au départ de la 2-bromo-4-méthylaniline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 95 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 9,75 (s, 1H) ; 7,69 (m, 3H) ; 7,63 (m, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,09 (d, 1H) ; 7,02 (d, 1H) ; 2,23 (s, 3H).

PREPARATION 177

***N*-(4-chloro-2-iodophényl)-6-benzothiazolesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation 120, au départ du chlorure de 6-benzothiazolesulfonyle, et en utilisant le fluorure de tétrabutylammonium en réaction dans le THF pour éliminer le composé di-condensé, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 91 %).
F = 162°C.

PREPARATION 178

Acide 6-[5-chloro-2-[[(4-fluoro-3-nitrophényl)sulfonyl]amino]phényl]-5-hexynoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 55, au départ du chlorure de 4-fluoro-3-nitrobenzènesulfonyle, et en utilisant la triéthylamine comme agent basique, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 98 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 10,31 (s, 1H) ; 8,38 (dd, 1H) ; 8,00 (m, 1H) ; 7,81 (dd, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,23 (m, 1H) ; 3,60 (s, 3H) ; 2,41 (t, 2H) ; 2,34 (t, 2H) ; 1,68 (quin, 2H).

Exemple 9

Acide 1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 24, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 75 %).

F = 95-99 °C.

Exemple 10

Acide 1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 9, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

F = 180-185 °C.

Exemple 11

Acide 5-chloro-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 25, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 89 %).

F = 100-103 °C.

Exemple 12

Acide 5-chloro-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 11, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 93 %).

F = 165-168 °C.

Exemple 13

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 26, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 96 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ = 2,77 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H).

Exemple 14

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 13, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).

F = 163-166 °C.

Exemple 15

Acide 5-chloro-1-[(3-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 27, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 68 %).

F = 105-108 °C.

Exemple 16

Acide 5-chloro-1-[(3-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple **15**, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 92 %).

F = 161-165 °C.

Exemple 17

Acide 5-chloro-1-[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 28, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 83 %.

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,76 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,94 (m, 2H).

Exemple 18

Acide 5-chloro-1-[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 17, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).

F = 179-181 °C.

Exemple 19

Acide 5-chloro-1-[[4-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 29, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 97 %).

F = 82-86 °C.

Exemple 20

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 19, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 78 %).

F = 179-182 °C.

Exemple 21

Acide 5-chloro-1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 30, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 68 %).

F = 98-99 °C.

Exemple 22

Acide 5-chloro-1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 21, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 86 %).

F = 95-98 °C.

Exemple 23

Acide 1-[(4-acétylphényl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 31, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 93 %).

F = 83-87 °C.

Exemple 24

Acide 1-[(4-acétylphényl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 23, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 70 %).

F = 159-161 °C.

Exemple 25

Acide 5-chloro-1-[(4-phénylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 32, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 58 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,84 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,88 (d, 4H), 8,07 (d, 1H).

Exemple 26

Acide 5-chloro-1-[(4-phénylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 25, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 78 %).

F = 160-162 °C.

Exemple 27

Acide 5-chloro-1-[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 34, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 63 %).

F = 106-109 °C.

Exemple 28

Acide 5-chloro-1-[(3-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 27, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 62 %).

F = 182-184 °C.

Exemple 29

Acide 5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 35, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 85 %).

F = 120-124°C.

Exemple 30

Acide 5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 29, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 88 %).

F = 185-189 °C.

Exemple 31

Acide 5-chloro-1-[[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 36, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 87 %).

F = 130-133 °C.

Exemple 32

Acide 5-chloro-1-[[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 31, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 169-171 °C.

Exemple 33

Acide 5-chloro-1-[(4-éthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 37, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 86 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ =1,12 (t, J = 7,56 Hz, 3H), 2,63 (q, 2H), 2,81 (t, J = 7,62 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 4,08 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,9 Hz, 2,22 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 7,59 (s,1H), 7,74 (d, J = 12,78 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,91, 1H).

Exemple 34

Acide 5-chloro-1-[(4-éthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 33, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 70 %).

F = 130-133 °C.

Exemple 35

Acide 5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 38, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 58 %).

F = 90-94 °C.

Exemple 36

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 35, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 70 %).

F = 150-154 °C.

Exemple 37

Acide 5-chloro-1-[(4-propylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 39, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

F = 85-88 °C.

Exemple 38

Acide 5-chloro-1-[(4-propylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 37, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 92 %).

F = 144-148 °C.

Exemple 39

Acide 5-chloro-1-[(4-pentylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 40, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 76 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 0,81 (t, 3H), 1,22 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,02 (d, 1H).

Exemple 40

Acide 5-chloro-1-[(4-pentylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 39, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).

F = 131-134 °C.

Exemple 41

Acide 5-chloro-1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 41, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

F = 146-150 °C.

Exemple 42

Acide 5-chloro-1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 41, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 88 %).

F = 189-193 °C.

Exemple 43

Acide 5-chloro-1-[(2,4,6-triméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 42, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 75 %).

F = 145-148 °C.

Exemple 44

Acide 5-chloro-1-[(2,4,6-triméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 43, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 50 %).

F = 132-134 °C.

Exemple 45

Acide 5-chloro-1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 43, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 89-92 °C.

Exemple 46

Acide 5-chloro-1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 45, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 158-160 °C.

Exemple 47

Acide 5-chloro-1-[(4-fluorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 44, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).

F = 129-131 °C.

Exemple 48

Acide 5-chloro-1-[(4-fluorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 47, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 78 %).

F = 145-148 °C.

Exemple 49

Acide 5-chloro-1-[(4-chloro-3-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 45, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 59 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ = 2,35 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,48, 1H).

Exemple 50

Acide 5-chloro-1-[(4-chloro-3-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 49, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 160-164 °C.

Exemple 51

Acide 5-chloro-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 46, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 39 %).

F = 98-100 °C.

Exemple 52

Acide 5-chloro-1-[[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 51, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 203-206 °C.

Exemple 53

Acide 1-[[4-(acétylamino)phényl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 47, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 71 %).

F = 154-157 °C.

Exemple 54

Acide 5-chloro-1-[(4-cyanophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 48, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 72 %).

F = 155-159 °C.

Exemple 55

Acide 5-chloro-1-[(4-phénoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 49, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 80 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,81 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,02-7,13 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,01 (d, 1H).

Exemple 56

Acide 5-chloro-1-[(4-phénoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 55, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

F = 70-75 °C.

Exemple 57

Acide 5-chloro-1-[(1-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 50, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 80 %).

F = 88-93 °C.

Exemple 58

Acide 5-chloro-1-[(1-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 57, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 165-175 °C.

Exemple 59

Acide 5-chloro-1-[(2-naphtalényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 51, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 90 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,84 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,99-8,2(m, 4H), 8,72 (s, 1H).

Exemple 60

Acide 5-chloro-1-[(2-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 59, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 48 %).

F = 160 °C.

Exemple 61

Acide 5-chloro-1-[(4-méthyl-1-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 52, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 94 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,72 (t, 5H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,37 (m 1H).

Exemple 62

Acide 5-chloro-1-[(4-méthyl-1-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 61, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 95 %).

F = 190-196 °C.

Exemple 63

Acide 5-chloro-1-[[5-(aminoacétyl)-1-naphtalènyl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 53, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 66 %).

F = 206-210 °C.

Exemple 64

Acide 5-chloro-1-[[5-(aminoacétyl)-1-naphtalènyl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 63, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 96 %).

F = 130-135 °C.

Exemple 65

Acide 5-chloro-1-[(8-quinolinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 54, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 78 %).

F = 157-161 °C.

Exemple 66

Acide 5-chloro-1-[(8-quinolinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 65, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 80 %).

F = 215-222 °C.

Exemple 67

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 55, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 109-112 °C.

Exemple 68

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 67, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide rose pâle (rendement = 92 %).

F = 198-202 °C.

Exemple 69

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 56, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 72 %).

F = 115-117 °C.

Exemple 70

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 69, on obtient le produit attendu sous forme d'un poudre blanche (rendement = 93 %).

F = 195-197 °C.

Exemple 71

Acide 5-chloro-1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 57, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 98 %).

F = 97-98 °C.

Exemple 72

Acide 5-chloro-1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 71, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 96 %).

F = 138-142 °C.

Exemple 73

Acide 5-chloro-1-[(8-quinolinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 58, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 93 %).

F = 120-124 °C.

Exemple 74

Acide 5-chloro-1-[(8-quinolinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 73, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 64 %).

F = 217-219°C.

Exemple 75

Acide 5-chloro-1-[[4-(1-méthyléthyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 59, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 81 %).

F = 95-97 °C.

Exemple 76

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 75, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 95 %).

F = 148 °C.

Exemple 77

Acide 5-chloro-1-[(2-naphtalényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 60, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 71 %).

F = 116-118 °C.

Exemple 78

Acide 5-chloro-1-[(2-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 77, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 90 %).

F = 166 °C.

Exemple 79

Acide 5-chloro-1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 61, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 81 %).

F = 140-143 °C.

Exemple 80

Acide 5-chloro-1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 79, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 91 %).

F = 204-206 °C.

Exemple 81

Acide 5-chloro-1-[(3-méthoxylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 62, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 87 %).

F = 107-109 °C.

Exemple 82

Acide 5-chloro-1-[(3-méthoxylphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 81, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 79 %).

F = 170-172 °C.

Exemple 83

Acide 5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 63, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 92 %).

F = 152-154°C.

Exemple 84

Acide 5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 83, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 92 %).

F = 201-209 °C.

Exemple 85

Acide 5-chloro-1-[(1-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 64, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre crème (rendement = 44 %).

F = 94-97 °C.

Exemple 86

Acide 5-chloro-1-[(1-naphtalènyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 85, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 89 %).

F = 206-210 °C.

Exemple 87

Acide 5-fluoro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 65, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 58 %).

F = 79-80 °C.

Exemple 88

Acide 5,6-dichloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 66, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 23 %).

F = 280 °C.

Exemple 89

Acide 5,6-dichloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 88, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre fine rose (rendement = 61 %).

F = 192-198 °C.

Exemple 90

Acide 4,5-dichloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 67, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 68 %).

F = 142 °C.

Exemple 91

Acide 4,5-dichloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 90, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 52 %).

F = 220 °C.

Exemple 92

Acide 1-(phénylsulfonyl)-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 68, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 38 %).

F = 112-114 °C.

Exemple 93

Acide 1-(phénylsulfonyl)-6-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 92, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 72 %).

F = 168-169 °C.

Exemple 94

Acide 5-acétyl-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 69, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 41 %).

F = 122-127 °C.

Exemple 95

Acide 5-acétyl-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 94, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 83 %).

F = 175-181 °C.

Exemple 96

Acide 6-chloro-5-fluoro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 70, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 51 %).

F = 127-130 °C.

Exemple 97

Acide 6-chloro-5-fluoro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 96, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide marron (rendement = 94 %).

F = 199-204 °C.

Exemple 98

Acide 5,7-dichloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 71, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 74 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,65-7,8 (m, 3H).

Exemple 99

Acide 5,7-dichloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 98, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 73 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ= 2,63 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,55-7,85 (m, 6H).

Exemple 100

Acide 5-cyano-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 72, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 12 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,84 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,55-7,9 (m 6H), 8,07 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Exemple 101

Acide 5-cyano-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 100, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67 %).

F = 187-190 °C.

Exemple 102

Acide 5-benzoyl-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 73, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 43 %).

F = 37-51 °C.

Exemple 103

Acide 5-benzoyl-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 102, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 83 %).

F = 138 °C.

Exemple 104

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-pentanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation 74, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 75 %).

F = 95-98 °C.

Exemple 105

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-pentanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 104, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).

F = 144-148 °C.

Exemple 106

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhoxy)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue aux préparations 1, 2, 3 et à l'exemple 1, au départ de 2-iodo-4-(trifluorométhoxy)-1-nitrobenzène, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement de l'étape finale = 64%).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,82 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

Exemple 107

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhoxy)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 106, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 98 %).

F = 138-146 °C.

Exemple 108

Acide 5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, 1-méthyléthyl ester

On porte à reflux pendant 40 heures un mélange de 130 mg (0,34 mM) d'ester méthylique obtenu selon l'exemple 1, 3 ml d'isopropanol (1-méthyléthanol) et 8,6 mg (0,34 mM) d'oxyde de dibutylétain. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et l'huile résiduelle est reprise dans 10 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée par une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau et enfin séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 96 mg de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 69 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ =1,14 (d, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 4,89 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,02 (d, 1H).

Exemple 109

Acide 5-chloro-1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 75, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 90 %).

F = 139-140 °C.

Exemple 110

Acide 5-chloro-1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 109, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 94 %).

F = 164-166 °C.

Exemple 111

Acide 5-chloro-1-[[1,2,3,4-tétrahydro-2-(trifluoroacétyl)-7-isoquinolinyl] sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 76, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 89 %).

F = 111-114 °C.

Exemple 112

Acide 5-chloro-1-[[1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinolinyl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 111, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 74 %).

F = 176-182°C.

Exemple 113

Acide 5-chloro-1-[[1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinolinyl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, en utilisant 1,6 équivalent d'hydroxyde de lithium, au départ du composé obtenu selon l'exemple 112, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 63 %).
F > 250 °C.

Exemple 114

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 77, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide rose (rendement = 87 %).
F = 101-104 °C.

Exemple 115

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 114, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 95 %).
F = 131-134 °C.

Exemple 116

Acide 5-chloro-1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 78, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 61 %).
F = 121-123 °C.

Exemple 117

Acide 5-chloro-1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 116, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 83 %).

F = 74-80 °C.

Exemple 118

Acide 5-chloro-1-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 79, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 89 %).

F = 130-132 °C.

Exemple 119

Acide 5-chloro-1-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 118, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 99 %).

F = 78-82 °C.

Exemple 120

Acide 5-chloro-1-[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 80, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 91 %).

F = 96-98 °C.

Exemple 121

Acide 5-chloro-1-[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 120, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 98 %).

F = 150-154 °C.

Exemple 122

Acide 5-chloro-1-[(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 81, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 73 %).

F = 125-127 °C.

Exemple 123

Acide 5-chloro-1-[(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 122, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre légèrement rose (rendement = 98 %).

F = 142-145 °C.

Exemple 124

Acide 5-chloro-1-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 82, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 42 %).

F = 163-165 °C.

Exemple 125

Acide 5-chloro-1-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 124, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 87 %).

F = 222-225 °C.

Exemple 126

Acide 5-chloro-1-[(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 83, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 89 %).

F = 123-126 °C.

Exemple 127

Acide 5-chloro-1-[(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 126, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 89 %).

Exemple 128

Acide 5-chloro-1-[(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 84, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 83 %).

F = 103-106 °C.

Exemple 129

Acide 5-chloro-1-[(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 128, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre marron (rendement = 92 %).

F = 172-175°C.

Exemple 130

Acide 5-chloro-1-[(3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 85, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 94 %).

F = 126-129 °C.

Exemple 131

Acide 5-chloro-1-[(3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 130, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 88 %).

F = 166-169°C.

Exemple 132

Acide 5-chloro-1-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthalényl) sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 86, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 89 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,12 (s, 6H), 1,17(s, 6H), 1,58 (s, 4H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,46-7,62 (m, 4H), 8,09(d, 1H).

Exemple 133

Acide 5-chloro-1-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthalenyl) sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 132, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 95 %).

F = 64-66°C.

Exemple 134

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 87, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 82 %).

F = 162-165 °C.

Exemple 135

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 134, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 94 %).

F = 115-117°C.

Exemple 136

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 88, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 74 %).

F = 151-153 °C.

Exemple 137

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 136, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 85 %).

F = 163-165°C.

Exemple 138

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 89, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 63 %).

F = 120 °C.

Exemple 139

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 138, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 70 %).
F > 250 °C.

Exemple 140

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 91, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 83 %).
F = 100-110 °C.

Exemple 141

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 92, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 85 %).
F = 132-137 °C.

Exemple 142

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 141, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).
F = 174-179°C.

Exemple 143

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 93, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 77 %).
F = 136-138°C.

Exemple 144

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 143, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 98 %).

F = 164°C.

Exemple 145

Acide 1-[(2-amino-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 94, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 46 %).

F = 238 °C.

Exemple 146

Acide 1-[(2-amino-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 145, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 76 %).

F = 220°C.

Exemple 147

Acide 1-[[2-(acétylamino)-4-méthyl-5-thiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 95, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 36 %).

F = 156-160 °C.

Exemple 148

Acide 1-[[2-(acétylamino)-4-méthyl-5-thiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 147, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 74 %).

F = 231-233°C.

Exemple 149

Acide 5-chloro-1-[(1,2,3,4-tétrahydro-2-oxo-6-quinolinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 96, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 19 %).

F = 198-205°C.

Exemple 150

Acide 1-[(2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinolinyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 1,25 g (2,8 mM) du composé obtenu selon l'exemple 112 dans 12 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,860 ml (6,17 mM) de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,2 ml de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis versé dans 15 ml d'eau glacée. Le mélange est décanté, la phase aqueuse extraite par 20 ml de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (99/1 ; v/v).

On obtient ainsi 0,93 g du composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 67 %).

F = 50-52°C.

Exemple 151

Acide 1-[(2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinolinyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 150, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 98 %).

F = 95-97°C.

Exemple 152

Acide 5-chloro-1-[(2-pyridinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 350 mg (0,89 mM) de N-(4-chloro-2-iodophényl)-2-pyridinesulfonamide (préparation 117) dans 6 ml de diméthylformamide et on ajoute 10 ml de diéthylamine, 8 mg (0,042mM) d'iodure cuivreux, 16 mg (0,02 mM) de bis(triphénylphosphine)dichloropalladium et enfin, 134 mg (1,06 mM) d'ester méthylique de l'acide 5-hexynoïque. Le mélange est agité à température de reflux des solvants pendant 1 heure, puis à température ambiante pendant une nuit. Après hydrolyse sur 20 ml d'eau, le mélange est extrait par 40 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée par une solution d'acide chlorhydrique N, puis par une solution de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On obtient ainsi 0,23 g du composé attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 84 %).
F = 94°C.

Exemple 153

Acide 5-chloro-1-[(2-pyridinyl)sulfonyl]- 1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 152, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 97 %).
F = 192°C.

Exemple 154

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 97, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 73 %).
F = 134-138 °C.

Exemple 155

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 154, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 96 %).

F = 96-100 °C.

Exemple 156

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 98, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 60 %).

F = 217-221 °C.

Exemple 157

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 156, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 88 %).

F > 250 °C.

Exemple 158

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 99, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 89 %).

F = 129 °C.

Exemple 159

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 158, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 94 %).

F = 220-223°C.

Exemple 160

Acide 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 100, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 90 %).

F = 122-129 °C.

Exemple 161

Acide 1-[(-1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 160, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 98 %).

F = 207 °C.

Exemple 162

Acide 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 101, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 97 %).

F = 98-103 °C.

Exemple 163

Acide 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 162, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 96 %).

F = 154-156 °C.

Exemple 164

Acide 5-chloro-1-[[4-(4-morpholinylsulfonyl)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 102, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 94 %).

F = 54 °C.

Exemple 165

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 164, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 93 %).

F = 181 °C.

Exemple 166

Acide 5-chloro-1-[(2-pyridinyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 152, au départ d'ester méthylique de l'acide 4-pentynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 72 %).

F = 121 °C.

Exemple 167

Acide 5-chloro-1-[(2-pyridinyl)sulfonyl]- 1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 166, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 90 %).

F = 189°C.

Exemple 168

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 118, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 49 %).

F = 117-121 °C.

Exemple 169

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 168, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 97 %).

F = 175-181 °C.

Exemple 170

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 104, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 64 %).

F = 130-132 °C.

Exemple 171

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 170, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 97 %).

Exemple 172

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 105, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 90 %).

F = 78-82 °C.

Exemple 173

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 172, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (Rendement = 31 %).
F = 214-220 °C.

Exemple 174

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 106, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 70 %).
F = 135-139 °C.

Exemple 175

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 174, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 45 %).
F = 183 °C.

Exemple 176

Acide 1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 107, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 47 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ =1,95-2,03 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,60 (t, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

Exemple 177

Acide 1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 176, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 144-149 °C.

Exemple 178

Acide 1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 108, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte marron (rendement = 70 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,99 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Exemple 179

Acide 1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 178, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 98 %).

F = 171-178°C.

Exemple 180

Acide 1-[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 109, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 62 %).

F = 135-136 °C.

Exemple 181

Acide 1-[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 180, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 19 %).

F > 250°C.

Exemple 182

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 110, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 44 %).

F = 214-215 °C.

Exemple 183

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 182, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 62 %).

F = 186-187 °C.

Exemple 184

Acide 1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 111, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 53 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ =2,81 (s, 3H), 2,85 (d, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,27-8,31 (m, 2H), 8,35 (d, 1H).

Exemple 185

Acide 1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 184, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 80 %).

F = 235-236 °C.

Exemple 186

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 112, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 56 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,63 (s, 3H), 2,84 (d, 2H), 3,33 (d, 2H), 353 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,78-7,93 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Exemple 187

Acide 1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 113, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 83 %).

F = 106-108 °C.

Exemple 188

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 114, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 66 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,1 (s, 3H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,1 (t, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

Exemple 189

Acide 1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 188, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 40 %).

F = 205-207 °C.

Exemple 190

Acide 1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 115, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 79 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,83 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,61 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H).

Exemple 191

Acide 1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 190, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 34 %).

F = 161-164 °C.

Exemple 192

Acide 1-[[4-(4-morpholinylsulfonyl)phényl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 116, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 78 %).

F = 186-187 °C.

Exemple 193

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 192, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 36 %).

F = 238-239 °C.

Exemple 194

Acide 1-[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 90, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 44 %).

F = 235-239 °C.

Exemple 195

Acide 1-[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 194, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige (Rendement = 49 %).

F = 155-162°C.

Exemple 196

Acide 1-[(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, mais en utilisant 4 équivalents de lithine, au départ du composé obtenu selon l'exemple 174, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 36 %).

F = 175°C.

Exemple 197

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon la préparation 119 et de chlorure de 2-(acétylamino)-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 14 %).

F = 215°C.

Exemple 198

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 197, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 57 %).

F > 250 °C.

Exemple 199

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 197, au départ de chlorure de 2-méthyl-6-benzothiazolesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 12 %).

F = 163-168°C.

Exemple 200

Acide 1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 199, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 87 %).

F = 184-187°C.

Exemple 201

Acide 2-[[5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

Dans un tube pour réaction sous micro-ondes, on prépare un mélange de 600 mg (1,52 mM) de N-(4-chloro-2-iodophényl)-benzènesulfonamide (préparation 120) dans 0,5 ml de diméthylformamide et on ajoute 14 mg (0,076 mM) d'iodure cuivreux, 27 mg (0,038 mM) de bis(triphénylphosphine)dichloropalladium, 357 mg (2,3 mM) d'ester éthylique de l'acide 2-(2-propynyloxy)propanoïque et enfin 0,5 ml de diéthylamine. Le mélange est chauffé sous micro-ondes à 130°C pendant 15 mn puis refroidi et hydrolysé par 10 ml d'eau. Le mélange est extrait 3 fois par 15 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à

l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 0,44 g du composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 69 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,17 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 4,13 (q, 2H), 4,22 (q, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,70 (t, 1H) , 7,96 (d, 2H), 7,99 (d, 1H).

Exemple 202

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 201, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide pâteux blanc (rendement = 85 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,31 (d, 3H), 4,14 (q, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,70 (tt, 1H), 7,96 (dt, 2H), 7,99 (d, 1H), 12,80 (m large, 1H).

Exemple 203

Acide [[5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]acétique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ d'ester méthylique de l'acide (2-propynyloxy)acétique, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 71 %).
F = 98-100 °C.

Exemple 204

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 203, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).
F = 140-142 °C.

Exemple 205

Acide 2-[[5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthyl-propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-(2-propynyloxy)propanoïque, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 59 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,45 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,96 (dt, 2H), 8,01 (d, 1H).

Exemple 206

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 205, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide pâteux blanc (rendement = 83 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,43 (s, 6H), 4,86 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,94 (dt, 2H), 7,99 (d, 1H), 12,80 (m large, 1H).

Exemple 207

Acide [[1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy] acétique, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 203, au départ de la sulfonamide obtenue selon la préparation 121, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 50 %).

F = 90-92 °C.

Exemple 208

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 207, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (Rendement = 85 %).

F = 158-160 °C.

Exemple 209

Acide 2-[[1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy] propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ de la sulfonamide obtenue selon la préparation 121, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 74 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,19 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 4,13 (q, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,01 (dt, 2H), 8,21 (d, 1H).

Exemple 210

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 209, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 50 %).

F = 72-74 °C.

Exemple 211

Acide 2-méthyl-2-[[1-(phénylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 205, au départ de la sulfonamide obtenue selon la préparation 121, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 46 %).

F = 62-64 °C.

Exemple 212

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 211, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 50 %).

F = 134-136 °C.

Exemple 213

Acide [2-[5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]éthoxy]acétique, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ d'ester éthylique de l'acide (3-butynyloxy)acétique, on obtient le composé attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 79 %).

F = 60-62 °C.

Exemple 214

Acide [2-[5-chloro-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indol-2-yl]éthoxy]acétique

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 213, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 97 %).

F = 135-137 °C.

Exemple 215

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

Dans un tube-réacteur pour micro-ondes, on prépare un mélange de 126 mg (0,26 mM) d'ester obtenu selon la préparation 123 dans 1 ml de 1,2-dichloroéthane et on ajoute 48 mg (0,26 mM) d'acétate de cuivre (cuivrique). Le mélange est chauffé sous micro-ondes à 150°C pendant 15 minutes, puis refroidi, dilué avec 6 ml de dichlorométhane et filtré sur papier Whatman. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (97/3 ; v/v). On obtient 79 mg du composé attendu sous forme d'un solide pâteux jaune (rendement = 63 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,46 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemple 216

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 215, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 94 %).

F = 74 °C.

Exemple 217

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 125, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 72 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,46 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,26 (t, 2H), 9,12 (d, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemple 218

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 217, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 98-100 °C.

Exemple 219

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 126, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte blanche (rendement = 73 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,46 (s, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,92 (d, 1H).

Exemple 220

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 219, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 86 %).

F = 172-174 °C.

Exemple 221

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 127, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 71 %).

F = 132-134 °C.

Exemple 222

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 221, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 86 %).

F = 134-136 °C.

Exemple 223

Acide 2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy] propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 129, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 89 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,17 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 4,11 (q, 2H), 4,22 (q, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,66 (s, 1H).

Exemple 224

Acide 2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy] propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 223, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 102-104 °C.

Exemple 225

Acide 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 130, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte beige (rendement = 43 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,95-2,03 (m, 2H), 2,4 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,14 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H),7,59 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

Exemple 226

Acide 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 225, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre rose (rendement = 59 %).

F = 171-175 °C.

Exemple 227

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation 6, au départ du composé obtenu selon la préparation 131, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 20 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 500 MHz) δ = 2,24 (s, 3H), 2,87(t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,68 (s, 1H).

Exemple 228

Acide 1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 227, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 73 %).

F > 290-292 °C.

Exemple 229

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluoro-méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 132, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 57 %).

F = 164-166 °C.

Exemple 230

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-5-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluoro-méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 229, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 97 %).
F = 188-190 °C.

Exemple 231

Acide 2-[[1-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 133, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 71 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 8,19 (d, 1H) ; 8,02 (d, 1H) ; 7,64 (m, 2H) ; 7,57 (d, 1H) ; 7,08 (d, 1H) ; 6,97 (d, 1H) ; 6,14 (s, 2H) ; 4,85 (s, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 1,49 (s, 6H).

Exemple 232

Acide 2-[[1-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 231, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 94 %).
F = 130-132 °C.

Exemple 233

Acide 2-[[1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 134, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 52 %).
F = 212-214 °C.

Exemple 234

Acide 2-[[1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 233, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 86 %).

F = 144-146 °C.

Exemple 235

Acide 2-[[1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 135, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 75 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 8,19 (d, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 7,92 (d, 1H) ; 7,83 (dd, 1H) ; 7,63 (dd, 1H) ; 6,94 (s, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 4,87 (s, 2H) ; 4,61 (t, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 3,19 (t, 2H) ; 1,48 (s, 6H).

Exemple 236

Acide 2-[[1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 235, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

F = 92-94 °C.

Exemple 237

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluoro-méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 136, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 75 %).

F = 118-120 °C.

Exemple 238

Acide 2-méthyl-2-[[1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluoro-méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 237, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 91 %).

F = 98-100 °C.

Exemple 239

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 137, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 128-130 °C.

Exemple 240

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 239, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 95 %).

F = 75°C.

Exemple 241

Acide 2-[[1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 138, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 85 %).

F = 96-98°C.

Exemple 242

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 241, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

F = 148-150°C.

Exemple 243

Acide 2-[[1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 139, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).
F = 154-156°C.

Exemple 244

Acide 2-[[1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-(trifluoro-méthyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 243, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 61 %).
F = 176-178°C.

Exemple 245

Acide 2-[[1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 140, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 86 %).
F = 132-134°C.

Exemple 246

Acide 2-[[1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 245, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 82 %).
F = 150-152°C.

Exemple 247

Acide 2-[[1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 141, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).
F = 130-132°C.

Exemple 248

Acide 2-[[1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 247, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 50 %).

F = 186-188°C.

Exemple 249

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 142, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 86 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 8,23 (d, 1H) ; 8,02 (d, 1H) ; 7,91 (dt, 2H) ; 7,65 (dd, 1H) ; 7,49 (dt, 2H) ; 6,96 (d, 1H) ; 4,86 (s, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 2,92 (hep, 1H) ; 1,46 (s, 6H) ; 1,15 (d, 6H).

Exemple 250

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 249, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).

F = 132-134°C.

Exemple 251

Acide 2-[[1-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 143, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 83 %).

F = 90-92°C.

Exemple 252

Acide 2-[[1-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 251, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).
F = 174-176 °C.

Exemple 253

Acide 2-[[1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 144, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 34%).
F = 112-114 °C.

Exemple 254

Acide 2-[[1-[[2-(acétylamino)-6-benzothiazolyl]sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 253, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).
F = 162-164 °C.

Exemple 255

Acide 2-[[1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 145, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 90 %).
F = 128-130°C.

Exemple 256

Acide 2-[[1-[(1-acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 255, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 95 %).
F = 142-144°C.

Exemple 257

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 146, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 80 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 8,10 (d, 1H) ; 7,86 (d, 1H) ; 7,77 (dd, 1H) ; 7,66 (d, 1H) ; 7,33 (dd, 1H) ; 7,89 (d, 1H) ; 6,79 (s, 1H) ; 4,83 (s, 2H) ; 4,60 (t, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 3,18 (t, 2H) ; 1,47 (s, 6H).

Exemple 258

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 257, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 94 %).

F = 130-132 °C.

Exemple 259

Acide 2-méthyl-2-[[5-chloro-1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]- 1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 147, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 78 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 8,24 (dd, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,84 (dd, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,33 (dd, 1H) ; 6,87 (d, 1H) ; 4,81 (s, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 2,85 (s, 3H) ; 1,34 (s, 6H).

Exemple 260

Acide 2-méthyl-2-[[5-chloro-1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]- 1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 259, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 94 %).

F = 128-130 °C.

Exemple 261

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 148, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 87 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 8,02 (d, 1H) ; 7,88 (d, 2H) ; 7,67 (d, 1H) ; 7,46 (d, 2H) ; 7,36 (dd, 1H) ; 6,81 (s, 1H) ; 4,82 (s, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 2,97 (hep, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,15 (d, 6H).

Exemple 262

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 261, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 88 %).

F = 156-158°C.

Exemple 263

Acide 2-[[5-chloro-1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 149, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 85 %).

F = 96-98°C.

Exemple 264

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 263, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 148-150°C.

Exemple 265

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 150, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 94 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 8,02 (d, 1H) ; 7,88 (d, 2H) ; 7,67 (d, 1H) ; 7,46 (d, 2H) ; 7,36 (dd, 1H) ; 6,81 (s, 1H) ; 4,82 (s, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 2,97 (hep, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,15 (d, 6H).

Exemple 266

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 265, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 95 %).
F = 60°C.

Exemple 267

Acide 2-[[5-chloro-1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 151, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 94 %).
F = 110-112°C.

Exemple 268

Acide 2-[[5-chloro-1-[(3,5-diméthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 267, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 97 %).
F = 162-164°C.

Exemple 269

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 152, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 70 %).

F = 132-134°C.

Exemple 270

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 269, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 96 %).

F = 156-158°C.

Exemple 271

Acide 2-[[5-chloro-1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 153, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 92 %).

F = 96-98°C.

Exemple 272

Acide 2-[[5-chloro-1-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]-2-méthylpropanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 271, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

F = 150-152°C.

Exemple 273

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 154, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 78 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 8,93 (s, 1H) ; 8,00 (m, 3H) ; 7,66 (d, 1H) ; 7,35 (dd, 1H) ; 6,85 (s, 1H) ; 5,03 (d, 1H) ; 4,92 (d, 1H) ; 4,24 (d, 1H) ; 4,13 (d, 2H) ; 2,83 (s, 3H) ; 1,32 (d, 3H) ; 1,19 (t, 3H).

Exemple 274

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 273, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 95 %).

F = 106-108°C.

Exemple 275

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 155, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 86 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 7,98 (d, 1H) ; 7,68 (d, 1H) ; 7,46 (m, 2H) ; 7,35 (dd, 1H) ; 7,01 (d, 1H) ; 6,83 (s, 1H) ; 4,97 (d, 1H) ; 4,84 (d, 1H) ; 4,27 (m, 5H) ; 4,20 (q, 2H) ; 1,35 (d, 3H) ; 1,19 (t, 3H).

Exemple 276

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 275, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 97 %).

F = 70°C.

Exemple 277

Acide 2-[[5-chloro-1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 156, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 85 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 8,01 (d, 1H) ; 7,66 (d, 1H) ; 7,34 (dd, 1H) ; 7,13 (dd, 1H) ; 6,99 (d, 1H) ; 6,78 (m, 2H) ; 4,98 (d, 1H) ; 4,85 (d, 1H) ; 4,23 (m, 3H) ; 4,18 (q, 2H) ; 3,24 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,34 (d, 3H) ; 1,19 (t, 3H).

Exemple 278

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 277, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 68°C.

Exemple 279

Acide 2-[[5-chloro-1-[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 157, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 91 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 7,84 (d, 1H) ; 7,78 (d, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 6,92 (s, 1H) ; 4,91 (d, 1H) ; 4,77 (d, 1H) ; 4,12 (q, 1H) ; 4,08 (q, 2H) ; 2,63 (s, 3H) ; 2,03 (s, 3H) ; 1,18 (m, 6H).

Exemple 280

Acide 2-[[5-chloro-1-[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 279, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 92 %).

F = 110-112°C.

Exemple 281

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 158, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 88 %).

F = 118-120°C.

Exemple 282

Acide 2-[[5-chloro-1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 281, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).
F = 196-198°C.

Exemple 283

Acide 2-[[1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 160, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 83 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 8,98 (m, 1H) ; 8,26 (d, 1H) ; 8,04 (m, 3H) ; 7,65 (dd, 1H) ; 7,01 (s, 1H) ; 5,07 (d, 1H) ; 4,95 (d, 1H) ; 4,26 (q, 1H) ; 4,14 (q, 2H) ; 2,83 (s, 3H) ; 1,34 (d, 3H) ; 1,16 (t, 3H).

Exemple 284

Acide 2-[[1-[(2-méthyl-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 283, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).
F = 146-148 °C.

Exemple 285

Acide 2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 161, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 76 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ : 9,67 (s, 1H) ; 9,13 (d, 1H) ; 8,21 (m, 2H) ; 8,14 (dd, 1H) ; 8,11 (m, 1H) ; 7,68 (dd, 1H) ; 7,01 (s, 1H) ; 5,08 (d, 1H) ; 4,96 (d, 1H) ; 4,26 (q, 1H) ; 4,11 (q, 2H) ; 1,31 (d, 3H) ; 1,16 (t, 3H).

Exemple 286

Acide 2-[[1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 285, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide pâteux beige (rendement = 57 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 9,67 (s, 1H) ; 9,15 (d, 1H) ; 8,24 (m, 2H) ; 8,11 (dd, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 7,66 (dd, 1H) ; 7,02 (s, 1H) ; 5,10 (d, 1H) ; 4,94 (d, 1H) ; 4,18 (q, 1H) ; 1,32 (d, 3H).

Exemple 287

Acide 2-[[1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 162, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 84 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 250 MHz) δ : 8,19 (d, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 7,66 (dd, 1H) ; 7,53 (m, 2H) ; 7,04 (dd, 1H) ; 6,98 (s, 1H) ; 5,01 (d, 1H) ; 4,88 (d, 1H) ; 4,27 (m, 5H) ; 4,21 (q, 2H) ; 1,36 (d, 3H) ; 1,19 (t, 3H).

Exemple 288

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 287, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 99 %).
F = 70°C.

Exemple 289

Acide 2-[[1-[(3,4-dihydro-4-méthyl-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 163, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 88 %).
^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 8,22 (d , 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 7,65 (dd, 1H) ; 7,19 (dd, 1H) ; 7,04 (d, 1H) ; 6,96 (s, 1H) ; 6,78 (d, 1H) ; 5,03 (d, 1H) ; 4,89 (d, 1H) ; 4,24 (m, 3H) ; 4,14 (q, 2H) ; 3,24 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,36 (d, 3H) ; 1,19 (t, 3H).

Exemple 290

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 289, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

F = 118-120°C.

Exemple 291

Acide 2-[[1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 164, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 89 %).

F = 130-132°C.

Exemple 292

Acide 2-[[1-[(2,5-diméthoxyphényl)sulfonyl]-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 291, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 97 %).

F = 212-214°C.

Exemple 293

Acide (2S)-2-[[5-chloro-1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 166, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 77 %).

^{1}H RMN (DMSOd_6, 300 MHz) δ : 9,66 (s, 1H) ; 9,08 (d, 1H) ; 8,21 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 7,67 (d, 1H) ; 7,36 (dd, 1H) ; 6,86 (s, 1H) ; 5,03 (d, 1H) ; 4,93 (d, 1H) ; 4,23 (q, 1H) ; 4,10 (q, 2H) ; 1,31 (d, 3H) ; 1,17 (t, 3H).

Exemple 294

Acide (2S)-2-[[5-chloro-1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 293, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 66 %).
F = 82°C.
$[\alpha]_D^{28}$ = - 41° (c = 0,39; MeOH).

Exemple 295

Acide (2R)-2-[[5-chloro-1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indol-2-yl]-méthoxy]propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 168, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 80 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 9,66 (s, 1H) ; 9,08 (d, 1H) ; 8,22 (d, 1H) ; 8,03 (m, 2H) ; 7,67 (d, 1H) ; 7,36 (dd, 1H) ; 6,86 (s, 1H) ; 5,03 (d, 1H) ; 4,92 (d, 1H) ; 4,27 (q, 1H) ; 3,66 (s, 3H) ; 1,32 (d, 3H).

Exemple 296

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 169, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 76 %).
F = 129 °C.

Exemple 297

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 296, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 93 %).
F = 177-181°C.

Exemple 298

Acide 1-[(1-acétyl-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 170, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 89 %).

F = 127-131 °C.

Exemple 299

Acide 1-[(1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 298, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 52 %).

F = 213°C.

Exemple 300

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 171, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 70 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 8,25 (dd, 1H) ; 7,93 (d, 1H) ; 7,76 (d, 1H) ; 7,68 (d, 1H) ; 7,63 (m, 1H) ; 7,30 (dd, 1H) ; 6,64 (s, 1H) ; 3,59 (s, 3H) ; 3,24 (t, 2H) ; 2,83 (s, 3H) ; 2,77 (t, 2H).

Exemple 301

Acide 5-chloro-1-[(2-méthyl-7-benzothiazolyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 300, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 86 %).

F = 188-189°C.

Exemple 302

Acide 1-[(2-amino-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 172, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 50 %).

F = 190-195 °C.

Exemple 303

Acide 1-[(2-amino-6-benzoxazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 302, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 53 %).

F = 242-249°C.

Exemple 304

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 173, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 88 %).

^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 8,02 (d, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,63 (dd, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 7,30 (dd, 1H) ; 6,89 (d, 1H) ; 6,56 (s, 1H) ; 4,60 (t, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 3,28 (t, 2H) ; 3,18 (t, 2H); 2,81 (t, 2H).

Exemple 305

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 304, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 91 %).

F = 170-171°C.

Exemple 306

Acide 1-[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 174, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 47 %).

F = 217-222 °C.

Exemple 307

Acide 1-[(2-amino-6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 306, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 45 %).

F = 250-255 °C.

Exemple 308

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 120 et d'acide 2-méthyl-2-(2-propynylthio)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 14 %).

F = 150-152 °C.

Exemple 309

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

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 120 et d'acide 2-(2-propynylthio)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 17 %).

F = 138 °C.

Exemple 310

Acide 2-[[[1-(phénylsulfonyl) –5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]thio]-2-méthyl-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 121 et d'acide 2-méthyl-2-(2-propynylthio)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 8 %).
F = 90 °C.

Exemple 311

Acide 2-[[[1-(phénylsulfonyl) –5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-2-yl]méthyl]thio]propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 121 et d'acide 2-(2-propynylthio)propanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 15 %).
F = 120 °C.

Exemple 312

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-méthyl-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 175 et d'ester méthylique de l'acide 5-hexynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 47 %).
F = 128-130 °C.

Exemple 313

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-méthyl-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 312, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 70 %).
F = 128 °C

Exemple 314

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-méthyl-1*H*-indole-2-propanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 176 et d'ester méthylique de l'acide 4-pentynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 13 %).
F = 98-102 °C.

Exemple 315

Acide 1-(phénylsulfonyl)-5-méthyl-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 314, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 59 %).

F = 176-182 °C

Exemple 316

Acide 1-[(6-benzothiazolyl)sulfonyl]-5-chloro-α,α-diméthyl-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 177 et de l'acide 2,2-diméthyl-5-hexynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 46 %).

F = 151 °C.

Exemple 317

Acide 5-chloro-α,α-diméthyl-1-(phénylsulfonyl)-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 201, au départ du composé obtenu selon la préparation 120 et de l'acide 2,2-diméthyl-5-hexynoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 32 %).

F = 242 °C

Exemple 318

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 158, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun (rendement = 37 %).

F = 157°C.

Exemple 319

Acide 5-chloro-1-[(1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-propanoïque

On prépare une solution de 40 mg (0,1 mM) du composé obtenu selon l'exemple 318 dans 4 ml de toluène et on ajoute, à température de reflux du solvant, une solution de 22 mg (0,1 mM) de DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) dans 4 ml de toluène. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à température de reflux du solvant puis refroidi , acidifié par addition d'une

solution d'acide chlorhydrique M, et dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium, puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie HPLC en éluant à l'aide d'un mélange en gradient acétonitrile-eau. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement : 28 %).
F = 79 °C.

Exemple 320

Acide 5-chloro-1-[[4-amino-3-(méthylthio)phényl]sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

On prépare une solution de 1g (2,27 mM) du composé obtenu selon l'exemple 117 dans 16 ml d'éthanol et 16 ml d'une solution aqueuse de potasse 3,5 M. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures, puis on ajoute 0,9 ml d'iodure de méthyle et on agite à nouveau le mélange réactionnel pendant 1 heure à température ambiante . Le milieu est ensuite dilué par 100 ml d'eau et acidifié doucement par une solution d'acide chlorhydrique N. Le précipité formé est extrait par du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient le produit attendu sous forme d'un solide cristallin blanc (rendement = 95 %).
F = 158 °C.

Exemple 321

Acide 5-chloro-1-[(4-fluoro-3-nitrophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

En opérant de façon analogue l'exemple 215, au départ du composé obtenu selon la préparation 178, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 96 %).
F = 93°C.

Exemple 322

Acide 1-[(4-amino-3-nitrophényl)sulfonyl]-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

On prépare une solution de 100 mg (0,22 mM) du composé obtenu selon l'exemple 321 dans 1 ml de dioxanne et on ajoute 0,77 ml d'ammoniaque à 32%. Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 mn, puis dilué par 8 ml d'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré sous

pression réduite. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 95 %).
F = 157 °C.

Exemple 323

Acide 5-chloro-1-[(3,4-diaminophényl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

On prépare une suspension de 604 mg (1,33 mM) du composé obtenu selon l'exemple 322 dans 8 ml d'acide acétique et on ajoute, sous agitation, 390 mg (7 mM) de poudre de fer. Le mélange est agité à 60°C pendant 1 heure, puis dilué par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, filtrée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 70 %).
F = 158-160 °C.

Exemple 324

Acide 1-(1*H*-benzimidazol-5-ylsulfonyl)-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque, méthyl ester

On prépare une suspension de 498 mg (1,18 mM) du composé obtenu selon l'exemple 323 dans 1,5 ml d'acide formique. Le mélange est agité à 60°C pendant 2 heures, puis dilué par de l'eau, neutralisé par 10 ml de soude N et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/isopropanol/ammoniaque (85/15/1 ; v/v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une mousse beige (rendement = 83 %).
^{1}H RMN ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ : 12,95 (s, 1H) ; 8,46 (s, 1H) ; 8,10 (m, 2H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,56 (m, 2H) ; 7,32 (dd, 1H) ; 7,19 (m, 2H) ; 6,58 (s, 1H) ; 3,58 (s, 3H) ; 3,05 (t, 2H) ; 2,45 (t, 2H) ; 1,99 (quin, 2H).

Exemple 325

Acide 1-(1*H*-benzimidazol-5-ylsulfonyl)-5-chloro-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 324, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 66 %).

F = 212°C.

Exemple 326

Acide 5-chloro-1-[(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)sulfonyl]-1*H*-indole-2-butanoïque

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 134, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 19 %).

F = 203°C.

Les composés selon l'invention décrits ci-dessus ont été reportés dans les tableaux suivants:

Le tableau I regroupe des composés selon l'invention dans lesquels X est une liaison simple et R_3 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène.

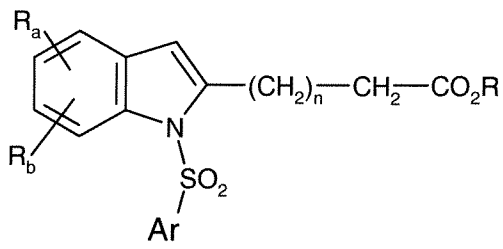
Le tableau II regroupe des exemples de composés de formule I selon l'invention dans lesquels X représente un atome d'oxygène.

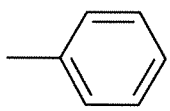
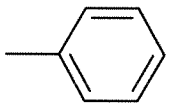
Le tableau III regroupe des exemples de composés de formule I selon l'invention dans lesquels X représente un atome de soufre.

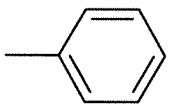
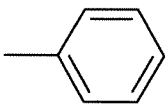
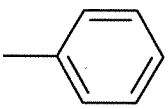
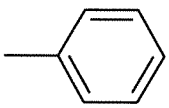
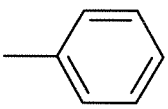
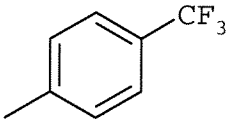
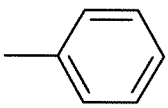
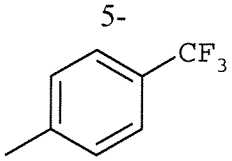
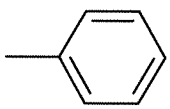
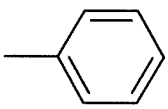
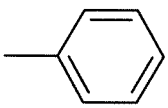
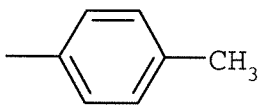
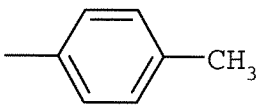
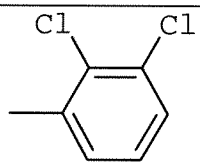
Le tableau IV rassemble les composés dans lesquels X est une liaison simple et R3 ou R4 sont différents d'un atome d'hydrogène.

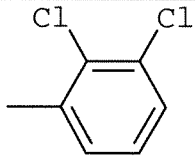
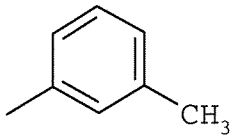
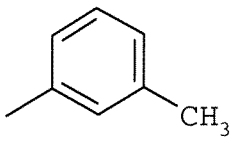
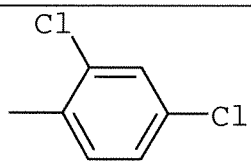
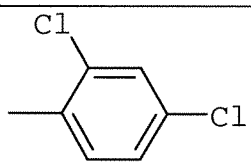
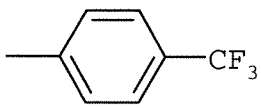
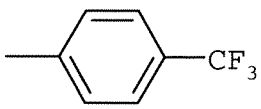
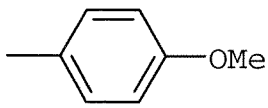
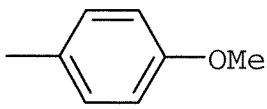
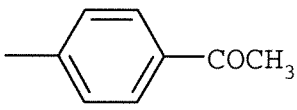
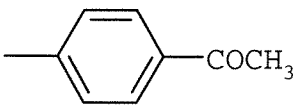
Dans ces tableaux, Ac représente le groupe acétyle.

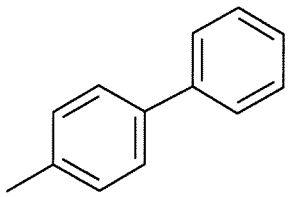
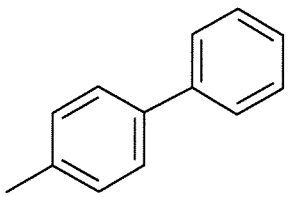
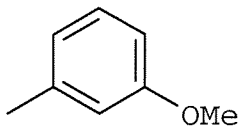
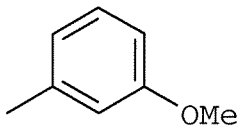
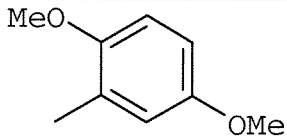
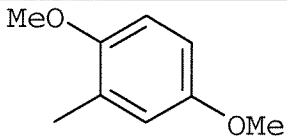
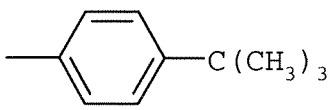
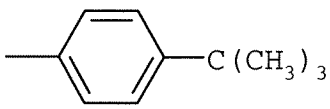
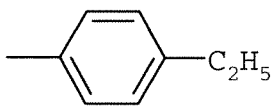
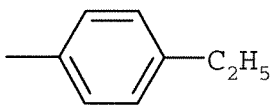
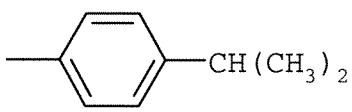
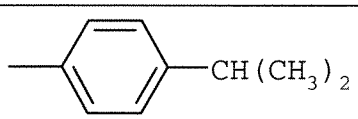
TABLEAU I

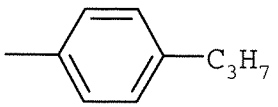
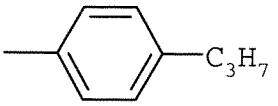
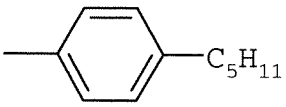
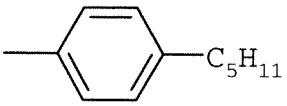
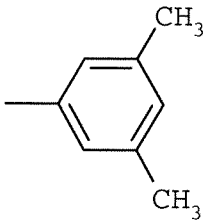
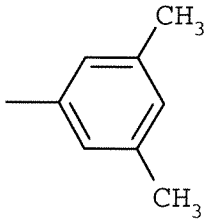
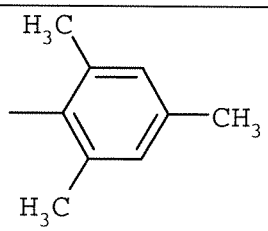
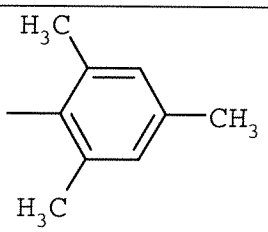
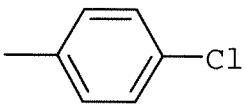
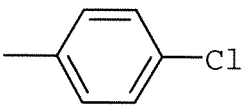


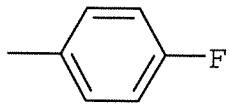
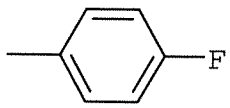
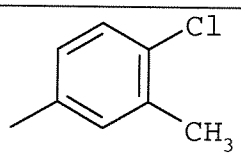
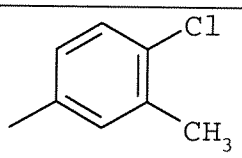
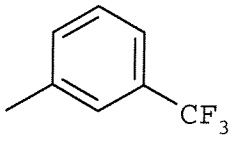
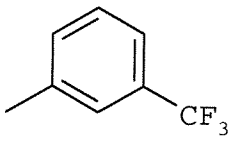
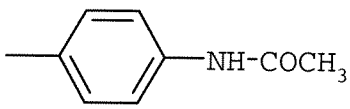
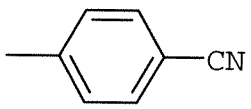
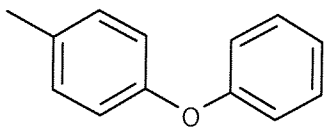
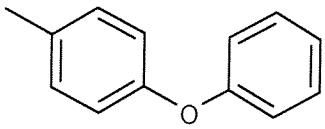
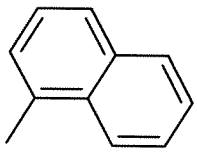
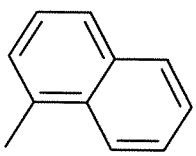
Ex	Ra	Rb	Ar	n	R
1	5-Cl	H		1	CH_3
2	5-Cl	H		1	H

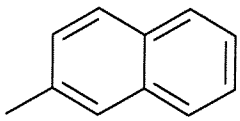
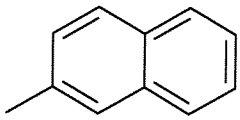
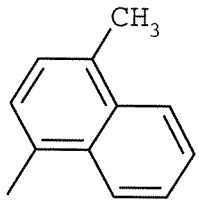
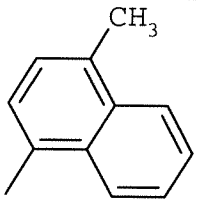
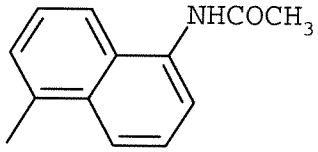
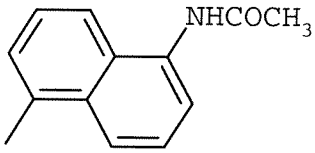
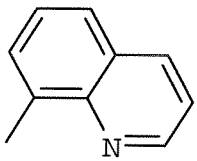
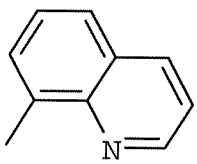
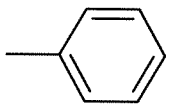
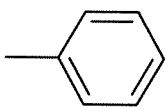
2a	5-Cl	H		1	Na
3	5-CF_3	H		1	CH_3
4	5-CF_3	H		1	H
5	5-Br	H		1	CH_3
6	5-Br	H		1	H
7	5-	H		1	CH_3
8	5-	H		1	H
9	H	H		1	CH_3
10	H	H		1	H
11	5-Cl	H		1	CH_3
12	5-Cl	H		1	H
13	5-Cl	H		1	CH_3

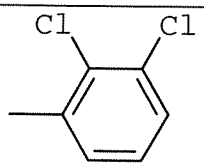
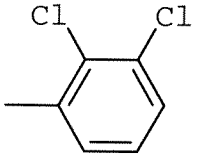
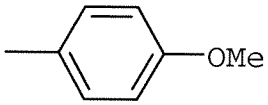
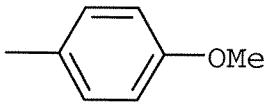
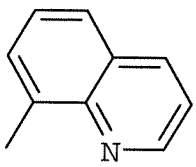
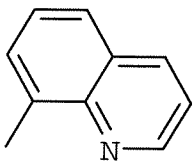
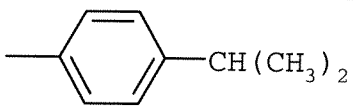
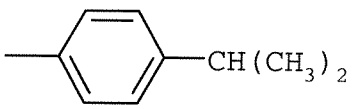
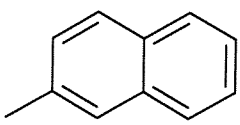
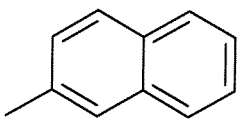
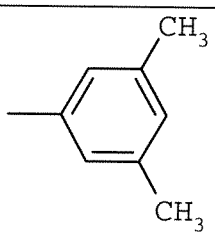
14	5-Cl	H		1	H
15	5-Cl	H		1	CH_3
16	5-Cl	H		1	H
17	5-Cl	H		1	CH_3
18	5-Cl	H		1	H
19	5-Cl	H		1	CH_3
20	5-Cl	H		1	H
21	5-Cl	H		1	CH_3
22	5-Cl	H		1	H
23	5-Cl	H		1	CH_3
24	5-Cl	H		1	H

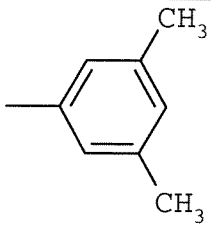
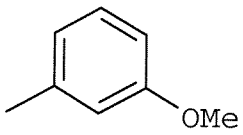
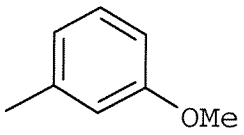
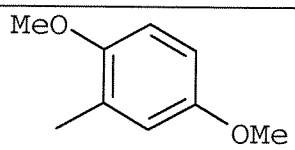
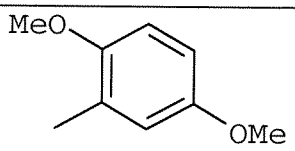
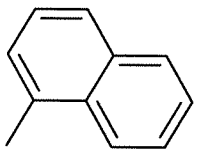
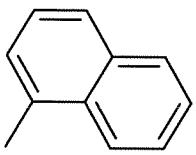
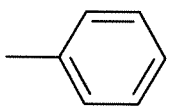
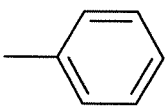
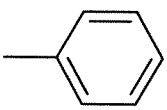
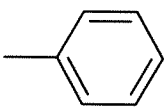
25	5-Cl	H		1	CH_3
26	5-Cl	H		1	H
27	5-Cl	H		1	CH_3
28	5-Cl	H		1	H
29	5-Cl	H		1	CH_3
30	5-Cl	H		1	H
31	5-Cl	H		1	CH_3
32	5-Cl	H		1	H
33	5-Cl	H		1	CH_3
34	5-Cl	H		1	H
35	5-Cl	H		1	CH_3
36	5-Cl	H		1	H

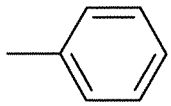
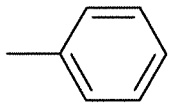
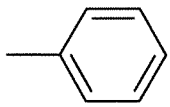
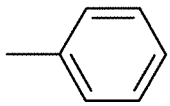
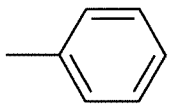
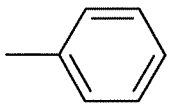
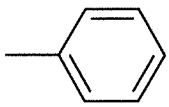
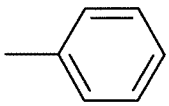
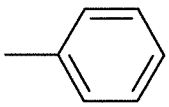
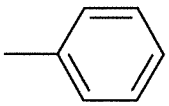
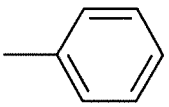
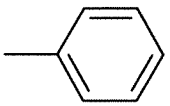
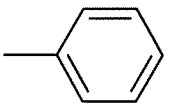
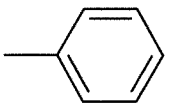
37	5-Cl	H		1	CH_3
38	5-Cl	H		1	H
39	5-Cl	H		1	CH_3
40	5-Cl	H		1	H
41	5-Cl	H		1	CH_3
42	5-Cl	H		1	H
43	5-Cl	H		1	CH_3
44	5-Cl	H		1	H
45	5-Cl	H		1	CH_3
46	5-Cl	H		1	H

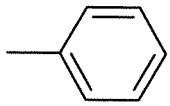
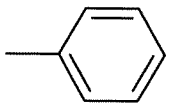
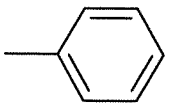
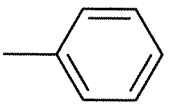
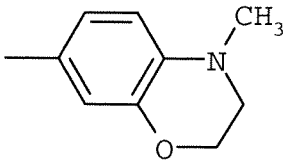
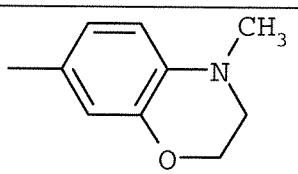
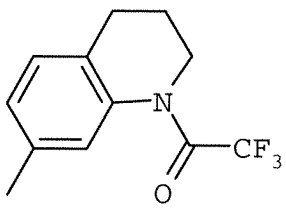
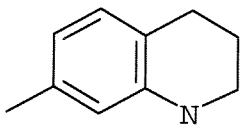
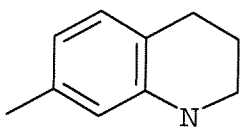
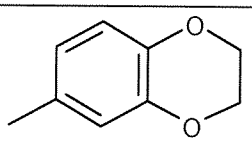
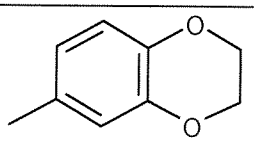
47	5-Cl	H		1	CH_3
48	5-Cl	H		1	H
49	5-Cl	H		1	CH_3
50	5-Cl	H		1	H
51	5-Cl	H		1	CH_3
52	5-Cl	H		1	H
53	5-Cl	H		1	CH_3
54	5-Cl	H		1	CH_3
55	5-Cl	H		1	CH_3
56	5-Cl	H		1	H
57	5-Cl	H		1	CH_3
58	5-Cl	H		1	H

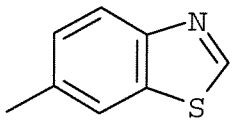
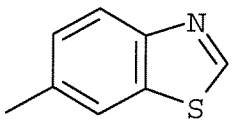
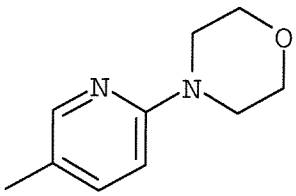
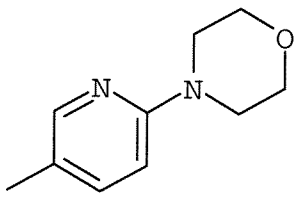
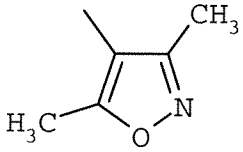
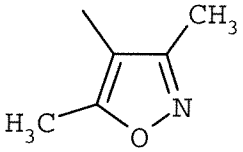
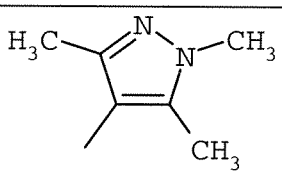
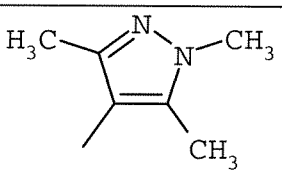
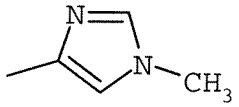
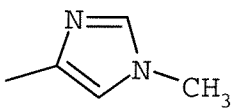
59	5-Cl	H		1	CH_3
60	5-Cl	H		1	H
61	5-Cl	H		1	CH_3
62	5-Cl	H		1	H
63	5-Cl	H		1	CH_3
64	5-Cl	H		1	H
65	5-Cl	H		1	CH_3
66	5-Cl	H		1	H
67	5-Cl	H		2	CH_3
68	5-Cl	H		2	H

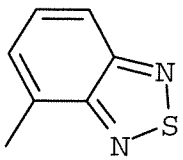
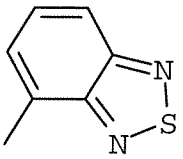
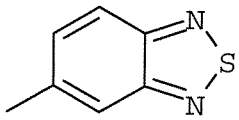
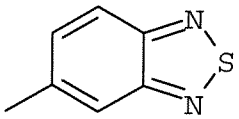
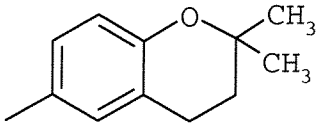
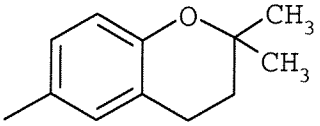
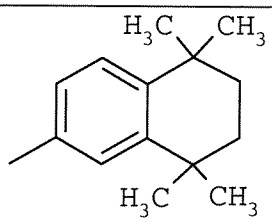
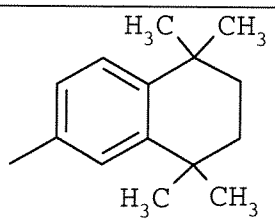
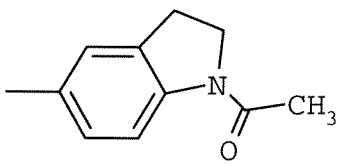
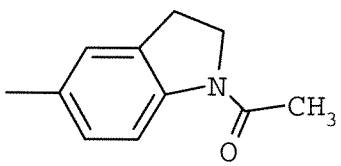
69	5-Cl	H		2	CH_3
70	5-Cl	H		2	H
71	5-Cl	H		2	CH_3
72	5-Cl	H		2	H
73	5-Cl	H		2	CH_3
74	5-Cl	H		2	H
75	5-Cl	H		2	CH_3
76	5-Cl	H		2	H
77	5-Cl	H		2	CH_3
78	5-Cl	H		2	H
79	5-Cl	H		2	CH_3

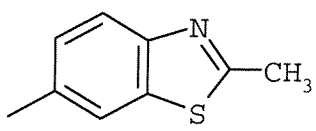
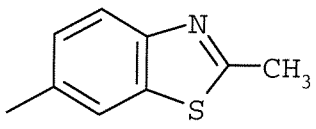
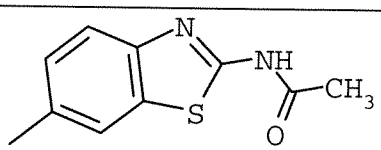
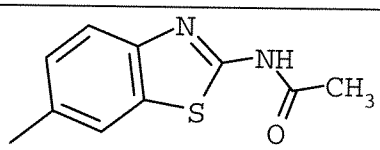
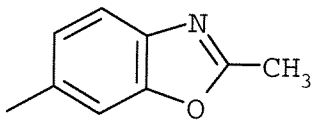
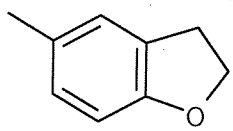
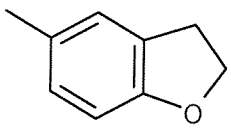
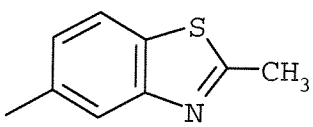
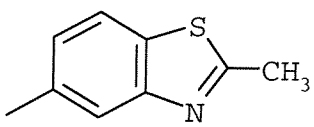
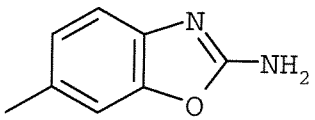
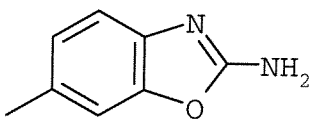
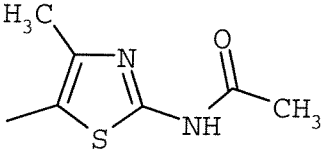
80	5-Cl	H		2	H
81	5-Cl	H		2	CH_3
82	5-Cl	H		2	H
83	5-Cl	H		2	CH_3
84	5-Cl	H		2	H
85	5-Cl	H		2	CH_3
86	5-Cl	H		2	H
87	5-F	H		1	CH_3
88	5-Cl	6-Cl		1	CH_3
89	5-Cl	6-Cl		1	H
90	4-Cl	5-Cl		1	CH_3

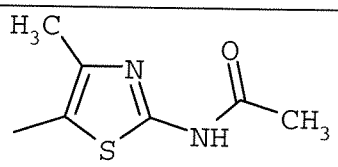
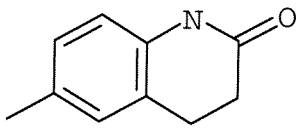
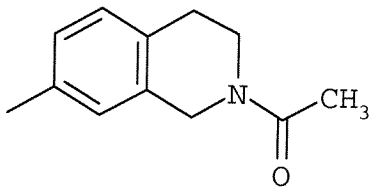
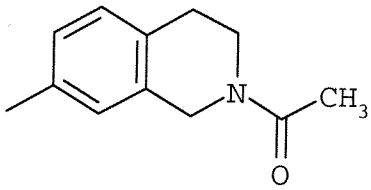
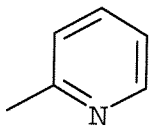
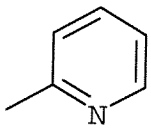
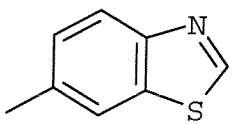
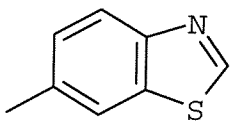
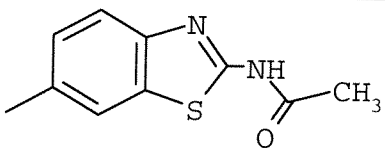
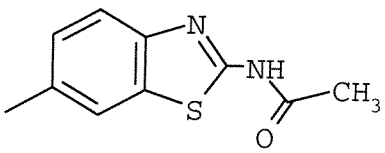
91	4-Cl	5-Cl		1	H
92	6-CF_3	H		1	CH_3
93	6-CF_3	H		1	H
94	5-$COCH_3$	H		1	CH_3
95	5-$COCH_3$	H		1	H
96	5-F	6-Cl		1	CH_3
97	5-F	6-Cl		1	H
98	5-Cl	7-Cl		1	CH_3
99	5-Cl	7-Cl		1	H
100	5-CN	H		1	CH_3
101	5-CN	H		1	H
102	5-benzoyl	H		1	CH_3
103	5-benzoyl	H		1	H
104	5-Cl	H		3	CH_3

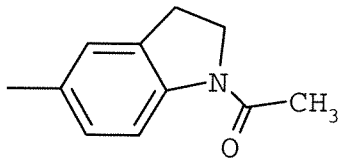
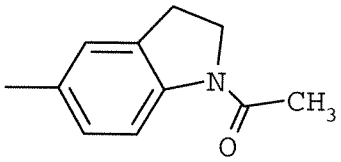
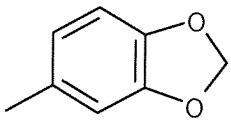
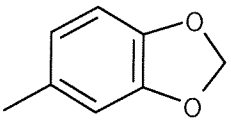
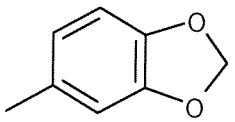
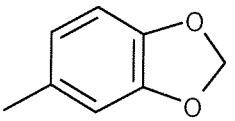
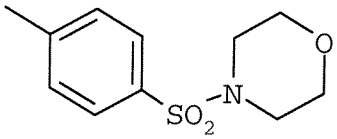
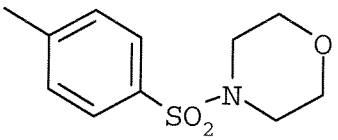
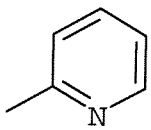
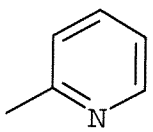
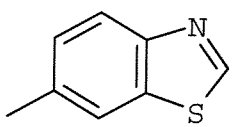
105	5-Cl	H		3	H
106	5-OCF_3	H		1	CH_3
107	5-OCF_3	H		1	H
108	5-Cl	H		1	- $CH(CH_3)_2$
109	5-Cl	H		2	CH_3
110	5-Cl	H		2	H
111	5-Cl	H		2	CH_3
112	5-Cl	H		2	CH_3
113	5-Cl	H		2	H
114	5-Cl	H		2	CH_3
115	5-Cl	H		2	H

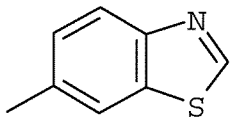
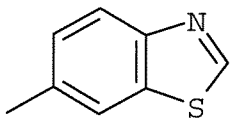
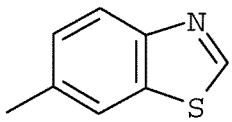
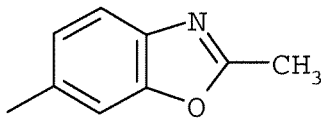
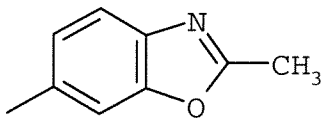
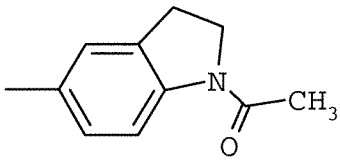
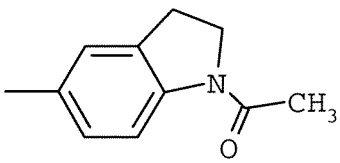
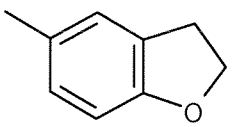
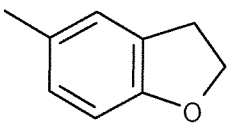
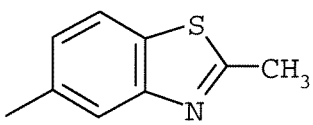
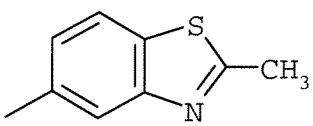
116	5-Cl	H		2	CH_3
117	5-Cl	H		2	H
118	5-Cl	H		2	CH_3
119	5-Cl	H		2	H
120	5-Cl	H		2	CH_3
121	5-Cl	H		2	H
122	5-Cl	H		2	CH_3
123	5-Cl	H		2	H
124	5-Cl	H		2	CH_3
125	5-Cl	H		2	H

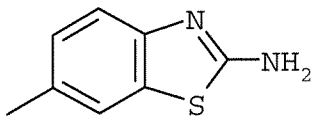
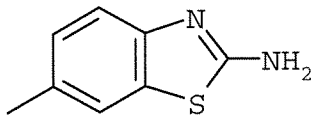
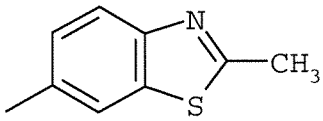
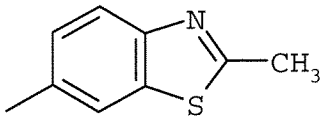
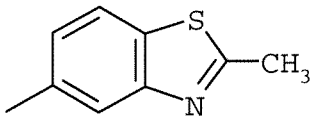
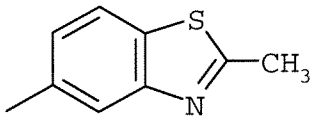
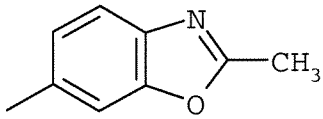
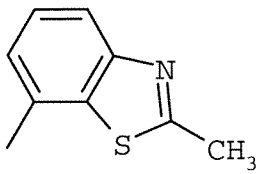
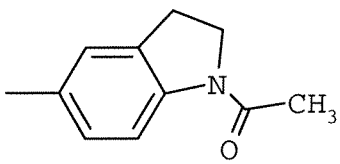
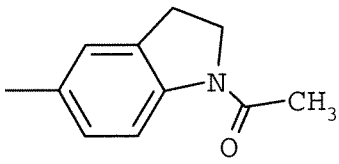
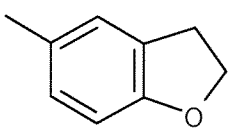
126	5-Cl	H		2	CH_3
127	5-Cl	H		2	H
128	5-Cl	H		2	CH_3
129	5-Cl	H		2	H
130	5-Cl	H		2	CH_3
131	5-Cl	H		2	H
132	5-Cl	H		2	CH_3
133	5-Cl	H		2	H
134	5-Cl	H		2	CH_3
135	5-Cl	H		2	H

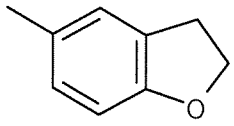
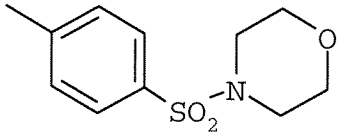
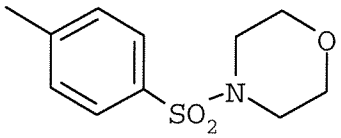
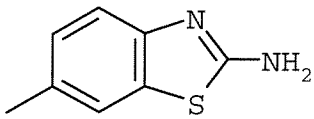
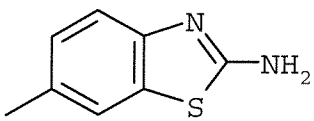
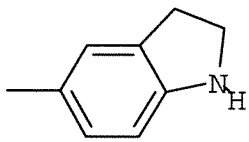
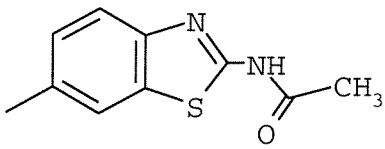
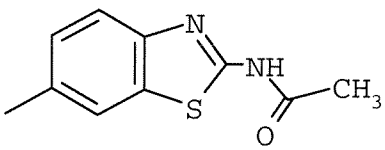
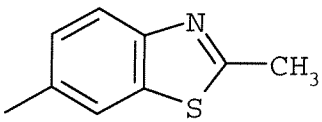
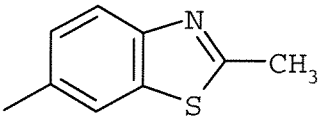
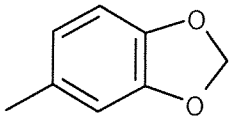
136	5-Cl	H		2	CH_3
137	5-Cl	H		2	H
138	5-Cl	H		2	CH_3
139	5-Cl	H		2	H
140	5-Cl	H		2	CH_3
141	5-Cl	H		2	CH_3
142	5-Cl	H		2	H
143	5-Cl	H		2	CH_3
144	5-Cl	H		2	H
145	5-Cl	H		2	CH_3
146	5-Cl	H		2	H
147	5-Cl	H		2	CH_3

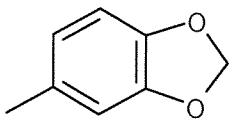
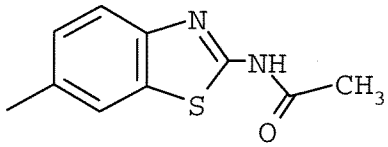
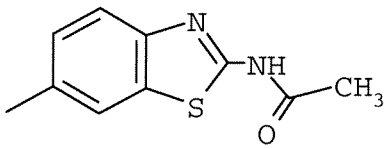
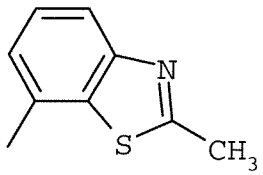
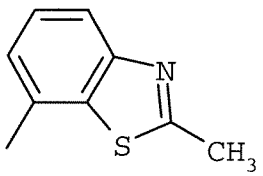
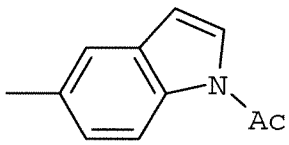
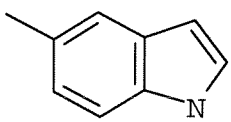
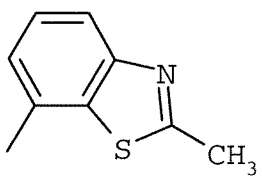
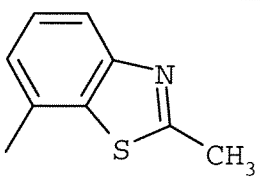
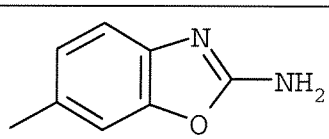
148	5-Cl	H		2	H
149	5-Cl	H		2	CH_3
150	5-Cl	H		2	CH_3
151	5-Cl	H		2	H
152	5-Cl	H		2	CH_3
153	5-Cl	H		2	H
154	5-Cl	H		1	CH_3
155	5-Cl	H		1	H
156	5-Cl	H		1	CH_3
157	5-Cl	H		1	H

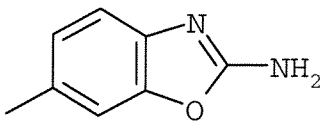
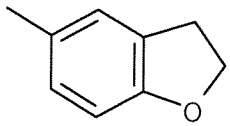
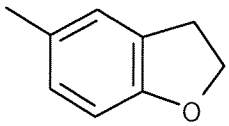
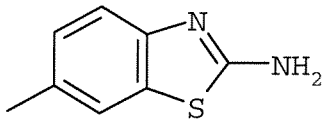
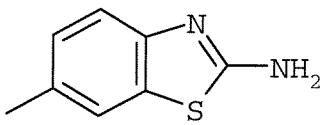
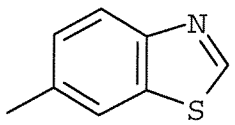
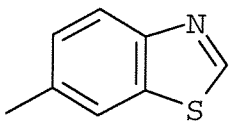
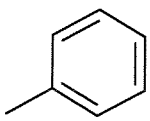
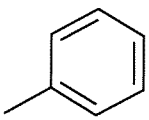
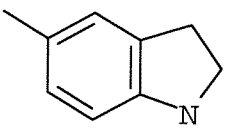
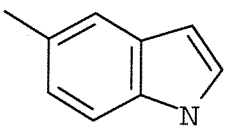
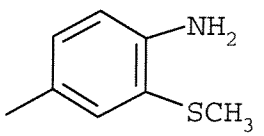
158	5-Cl	H		1	CH_3
159	5-Cl	H		1	H
160	5-Cl	H		1	CH_3
161	5-Cl	H		1	H
162	5-Cl	H		2	CH_3
163	5-Cl	H		2	H
164	5-Cl	H		2	CH_3
165	5-Cl	H		2	H
166	5-Cl	H		1	CH_3
167	5-Cl	H		1	H
168	5-CF_3	H		2	CH_3

169	5-CF_3	H		2	H
170	5-CF_3	H		1	CH_3
171	5-CF_3	H		1	H
172	5-CF_3	H		2	CH_3
173	5-CF_3	H		2	H
174	5-CF_3	H		2	CH_3
174	5-CF_3	H		2	H
176	5-CF_3	H		2	CH_3
177	5-CF_3	H		2	H
178	5-CF_3	H		2	CH_3
179	5-CF_3	H		2	H

180	5-CF_3	H		1	CH_3
181	5-CF_3	H		1	H
182	5-CF_3	H		1	CH_3
183	5-CF_3	H		1	H
184	5-CF_3	H		1	CH_3
185	5-CF_3	H		1	H
186	5-CF_3	H		1	CH_3
187	5-CF_3	H		1	CH_3
188	5-CF_3	H		1	CH_3
189	5-CF_3	H		1	H
190	5-CF_3	H		1	CH_3

191	5-CF_3	H		1	H
192	5-CF_3	H		1	CH_3
193	5-CF_3	H		1	H
194	5-Cl	H		2	CH_3
195	5-Cl	H		2	H
196	5-CF_3	H		2	H
197	5-CF_3	H		2	CH_3
198	5-CF_3	H		2	H
199	5-CF_3	H		2	CH_3
200	5-CF_3	H		2	H
225	5-CF_3	H		2	CH_3

226	5-CF_3	H		2	H
227	5-CF_3	H		1	CH_3
228	5-CF_3	H		1	H
296	5-Cl	H		2	CH_3
297	5-Cl	H		2	H
298	5-Cl	H		2	CH_3
299	5-Cl	H		2	H
300	5-Cl	H		1	CH_3
301	5-Cl	H		1	H
302	5-Cl	H		1	CH_3

303	5-Cl	H		1	H
304	5-Cl	H		1	CH_3
305	5-Cl	H		1	H
306	5-Cl	H		1	CH_3
307	5-Cl	H		1	H
312	5-CH_3	H		1	CH_3
313	5-CH_3	H		1	H
314	5-CH_3	H		1	CH_3
315	5-CH_3	H		1	H
318	5-Cl	H		1	H
319	5-Cl	H		1	H
320	5-Cl	H		2	H

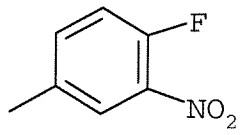
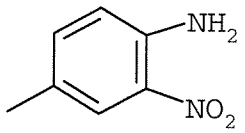
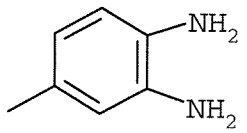
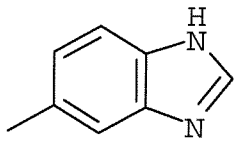
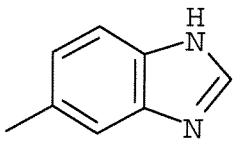
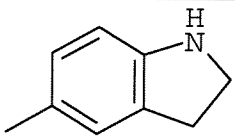
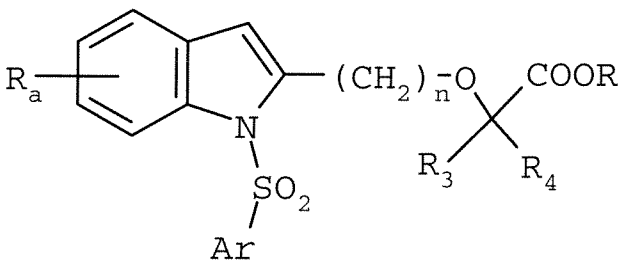
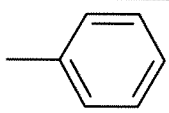
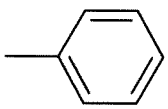
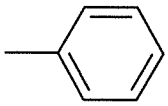
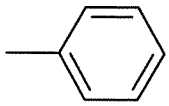
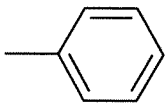
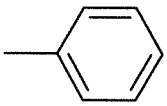
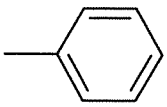
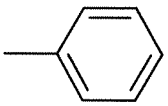
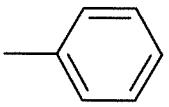
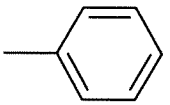
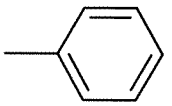
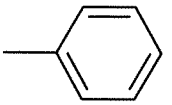
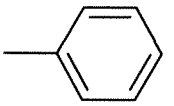
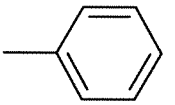
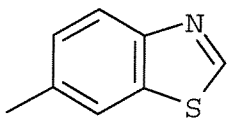
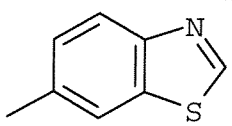
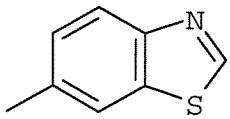
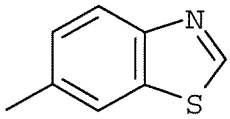
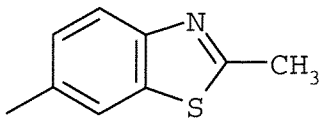
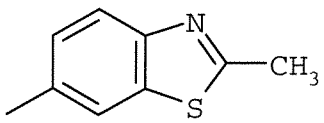
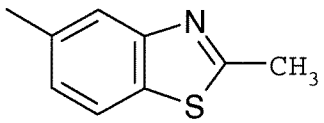
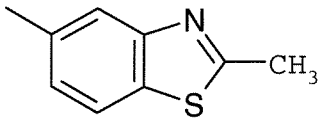
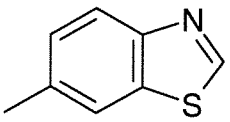
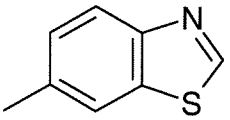
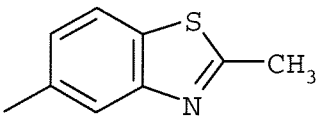
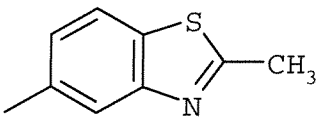
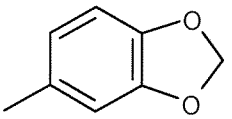
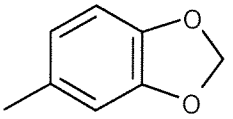
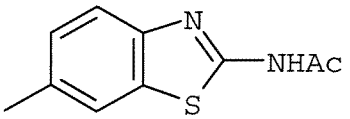
321	5-Cl	H		2	CH_3
322	5-Cl	H		2	CH_3
323	5-Cl	H		2	CH_3
324	5-Cl	H		2	CH_3
325	5-Cl	H		2	H
326	5-Cl	H		2	H

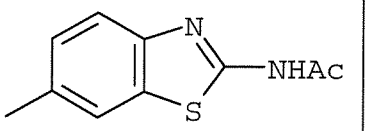
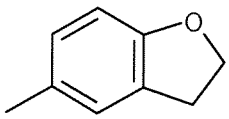
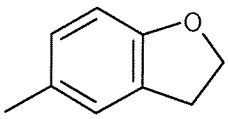
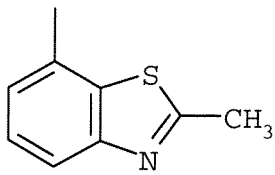
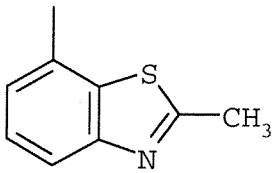
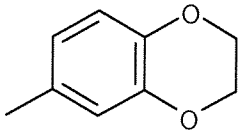
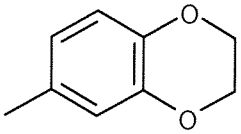
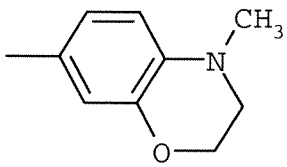
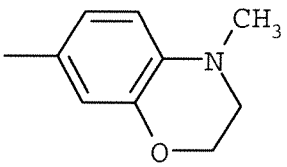
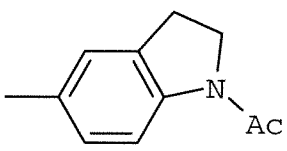
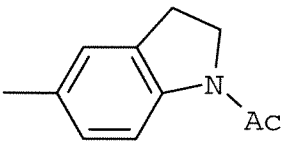
TABLEAU II

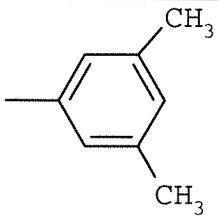
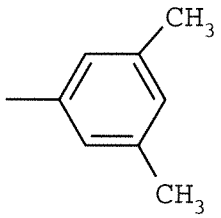
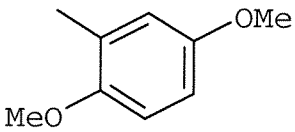
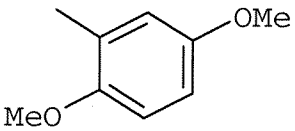
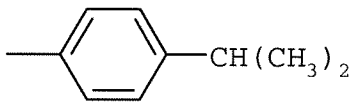
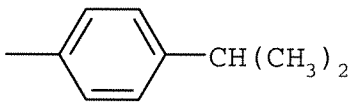
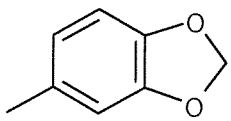
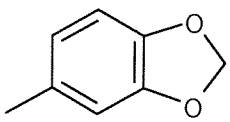
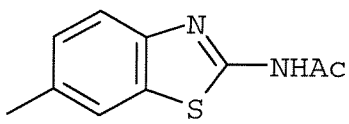
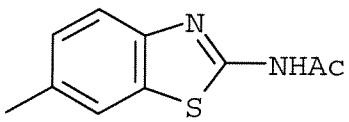
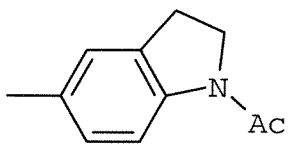


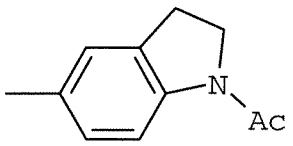
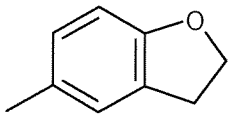
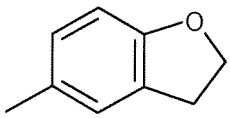
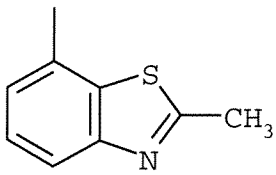
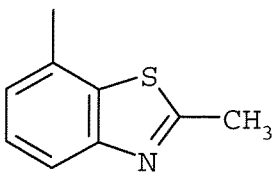
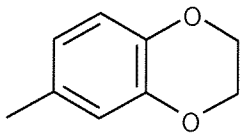
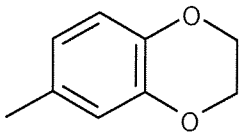
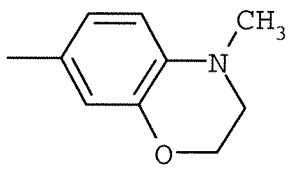
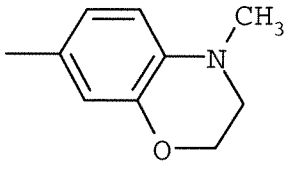
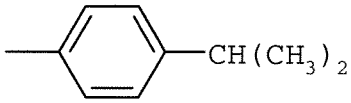
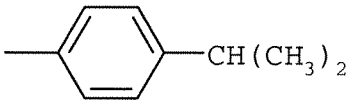
Ex	Ra	n	R_3	R_4	Ar	R
201	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
202	5-Cl	1	CH_3	H		H

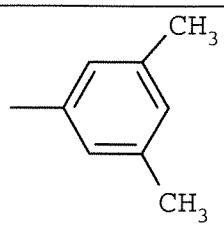
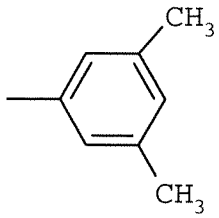
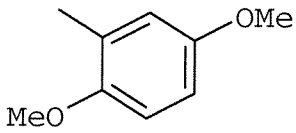
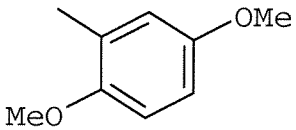
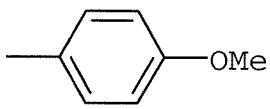
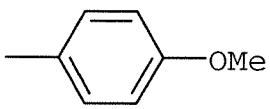
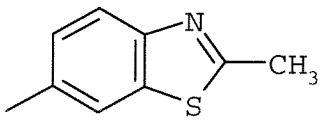
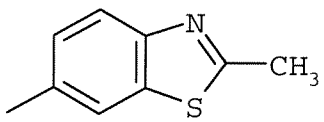
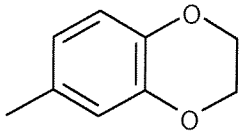
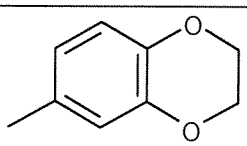
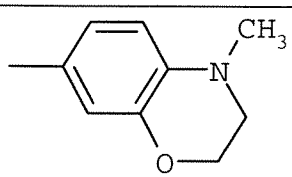
203	5-Cl	1	H	H		CH_3
204	5-Cl	1	H	H		H
205	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
206	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
207	5-CF_3	1	H	H		CH_3
208	5-CF_3	1	H	H		H
209	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
210	5-CF_3	1	CH_3	H		H
211	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
212	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
213	5-Cl	2	H	H		C_2H_5
214	5-Cl	2	H	H		H
215	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
216	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H

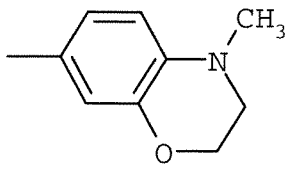
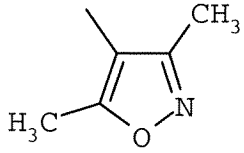
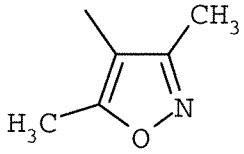
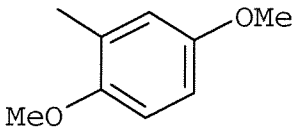
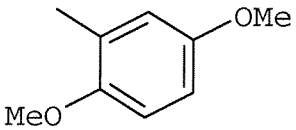
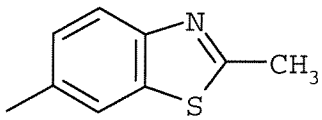
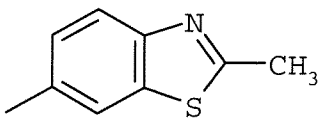
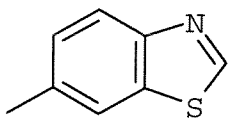
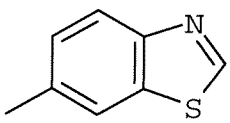
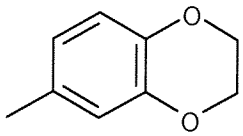
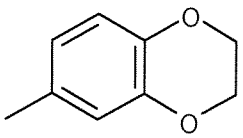
217	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
218	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
219	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
220	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
221	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
222	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
223	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
224	5-Cl	1	CH_3	H		H
229	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
230	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
231	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
232	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
233	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3

234	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
235	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
236	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
237	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
238	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
239	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
240	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
241	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
242	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
243	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
244	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H

245	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
246	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
247	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
248	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
249	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
250	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
251	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
252	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
253	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
254	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
255	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3

256	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
257	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
258	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
259	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
260	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
261	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
262	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
263	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
264	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
265	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
266	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H

267	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
268	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
269	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
270	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
271	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
272	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
273	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
274	5-Cl	1	CH_3	H		H
275	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
276	5-Cl	1	CH_3	H		H
277	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5

278	5-Cl	1	CH_3	H		H
279	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
280	5-Cl	1	CH_3	H		H
281	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
282	5-Cl	1	CH_3	H		H
283	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
284	5-CF_3	1	CH_3	H		H
285	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
286	5-CF_3	1	CH_3	H		H
287	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
288	5-CF_3	1	CH_3	H		H

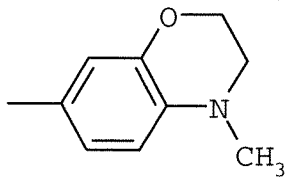
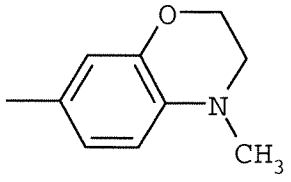
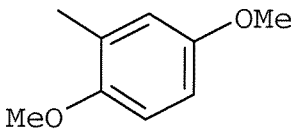
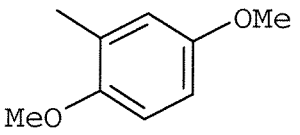
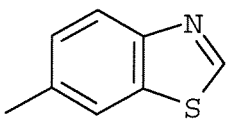
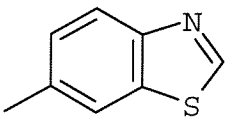
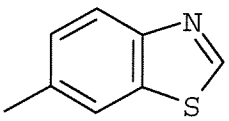
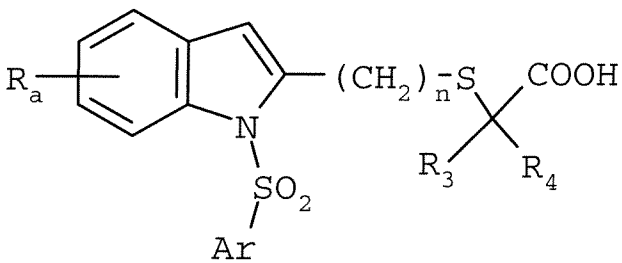
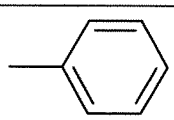
289	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
290	5-CF_3	1	CH_3	H		H
291	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
292	5-CF_3	1	CH_3	H		H
293	5-Cl	1	CH_3 (S)	H		C_2H_5
294	5-Cl	1	CH_3 (S)	H		H
295	5-Cl	1	CH_3 (R)	H		C_2H_5

TABLEAU III



Ex	Ra	n	R_3	R_4	Ar
308	5-Cl	1	CH_3	CH_3	

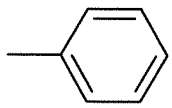
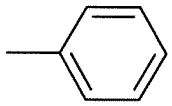
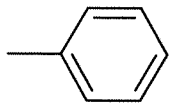
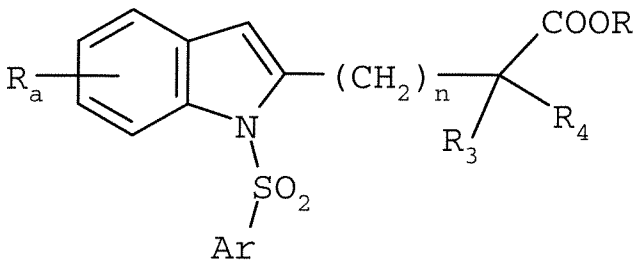
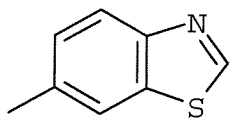
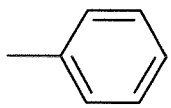
309	5-Cl	1	CH_3	H	
310	5-CF_3	1	CH_3	CH_3	
311	5-CF_3	1	CH_3	H	

TABLEAU IV



Ex	Ra	n	R_3	R_4	Ar	R
316	5-Cl	2	CH_3	CH_3		H
317	5-Cl	2	CH_3	CH_3		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. Dans un premier temps, on a mesuré l'aptitude des composés à se comporter en activateur des récepteurs nucléaires PPAR.

Un test de transactivation est utilisé comme test de screening primaire. Des cellules Cos-7 sont transfectées avec un plasmide exprimant une chimère d'un récepteur murin ou humain PPAR-Gal4 (récepteur PPARα-Gal4 ou PPARδ-Gal4 ou PPARγ-Gal4) et d'un plasmide rapporteur 5Gal4pGL3 TK Luc. Les transfections sont réalisées à l'aide d'un agent chimique (Jet PEI).

Les cellules transfectées sont distribuées dans des plaques 384 puits et laissées au repos pendant 24 heures.

Au temps 24 heures le milieu de culture est changé. Les produits à tester sont ajoutés (concentration finale comprise entre 3.10^{-5} et 3.10^{-10} M) dans le milieu de culture. Après une nuit d'incubation, l'expression de luciférase est mesurée après addition de « SteadyGlo » selon les instructions du fabricant (Promega).

L'acide fénofibrique à 10^{-5} M (PPARα agoniste), le GW501516 à 10^{-8} M (PPARδ agoniste) et la rosiglitazone à 10^{-6} M (PPARγ agoniste) sont utilisés comme références.

Les résultats sont exprimés en taux d'induction (nombre de fois) comparativement au niveau basal en pourcentage d'activité de la référence adéquate (référence = 100 %). Les courbes effet-concentration et les EC_{50} sont calculées à l'aide du logiciel Assay Explorer (MDL).

A la concentration micromolaire, les composés selon l'invention présentent un taux d'induction allant jusqu'à 154 % (PPARα), 127 % (PPARδ) et 100 % (PPAR γ). Certains composés selon l'invention présentent une EC 50 inférieure à 50 nM, notamment sur le récepteur hPPARδ.

Une seconde série de tests a été pratiquée avec les composés selon l'invention, dans le but de confirmer l'activité déduite de leur affinité pour les récepteurs précédemment cités. Ce test consiste en une mesure de la β-oxydation sur cellules d'origine hépatique humaine HuH7 et cellules d'origine musculaire murine C2C12 après différenciation en myotubes.

Les cellules sont ensemencées dans des boîtes de Pétri comportant un puits central. Les produits sont ajoutés dans le milieu de culture et incubés pendant 48 heures à différentes concentrations. Après 22 heures d'incubation, de l'oléate radiomarqué au C14 (oléate 1-C14) est ajouté dans le milieu de culture. La réaction de β-oxydation est arrêtée 2 heures plus tard par addition d'acide perchlorique à 40%.

Le CO_2 dégagé au cours de l'oxydation de l'oléate est piégé par une solution de KOH puis compté.

Chaque essai est réalisé trois fois.

Les résultats sont exprimés en % de variation par rapport aux boîtes contrôles (boîtes sans composés).

Suivant cet essai, les composés selon l'invention augmentent la β-oxydation jusqu'à + 148% à une concentration de 10 µM sur cellules HuH7. La β-oxydation est également augmentée de 82% en présence, par exemple, du

composé selon l'exemple 4 utilisé à une concentration de 100 µM lors d'un essai sur cellules C2C12.

Certains composés selon l'invention ont été testés dans un modèle de souris db/db afin de confirmer leur potentiel de principe actif. Le protocole de l'essai est le suivant :

Des souris mâles C57BL/Ks-db homozygotes (souris db/db), âgées de 11-13 semaines à l'initiation des études, sont réparties par groupe de 9-10 animaux. Les produits sont administrés par voie orale, 1 fois par jour pendant 5 jours. Un groupe de souris reçoit le véhicule seul (solution de méthylcellulose à 0,5 ou 1%). Un prélèvement sanguin est réalisé au sinus rétro-orbitaire avant traitement et 4 heures après le dernier gavage.

Après centrifugation, le sérum est collecté et les taux de cholestérol, triglycérides et glucose sont mesurés à l'aide d'un analyseur multiparamétrique avec des kits commerciaux.

Les résultats sont exprimés en % de variation au jour final par rapport au groupe témoin.

A titre d'exemple parmi les composés selon l'invention, on obtient les résultats comparatifs suivants :

Composé	Dose (mg/kg)	Glucose	Triglycérides	Cholestérol
Fénofibrate	100	-9	-7	+32
Rosiglitazone	3	-41	-52	-30
Ex 2	30	0	-7	+30
Ex 4	30	-30	-12	+41
Ex 155	30	-35	-41	+38
Ex 163	30	-38	-35	-15
Ex 202	30	-52	-48	+25

Ces résultats, qui sont en accord avec les modifications attendues d'activateurs des récepteurs nucléaires PPARα et/ou PPARδ, confirment l'intérêt des composés selon l'invention pour leur utilisation en tant que principes actifs de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et, d'une façon plus générale, au rétablissement de paramètres normaux lors d'une perturbation du métabolisme lipidique et glucidique. Les composés selon l'invention trouvent encore leur utilité dans le cas

du traitement de la dysfonction endothéliale, de maladies inflammatoires ou de neurodégénérescences.

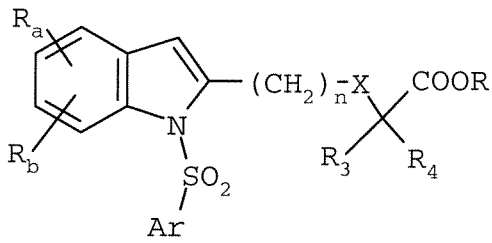
L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques destinées à la prévention ou au traitement des maladies précédemment citées lorsqu'elles contiennent en tant que principe actif au moins l'un des composés de formule I selon l'invention.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être préparées de façon classique, à l'aide d'excipients pharmaceutiquement acceptables afin d'obtenir des formes administrables de préférence par voie orale, par exemple des comprimés ou des gélules.

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. Nouveau dérivé de l'indole caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
i) les composés de formule :



(I)

dans laquelle :
R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2 ou un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;
R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;
R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;
R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
n= 1, 2, ou 3 ;
X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre;
Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzo-dioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,
ii) leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un au moins des substituants R_a et R_b n'est pas un atome d'hydrogène.

3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar représente un groupe phényle ou hétéroaromatique azoté.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que n est égal à 1 ou 2.

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour son utilisation en tant que substance pharmacologiquement active.

6. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter les hypertriglycéridémies, les hyperlipidémies, les hypercholestérolémies, l'obésité et le diabète.

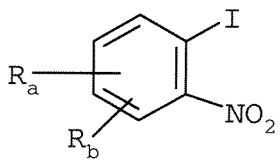
7. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter la dysfonction endothéliale.

8. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des maladies cardiovasculaires, des maladies inflammatoires et des neurodégénérescences comme notamment la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 4 en tant que substance active.

10. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

a) faire réagir selon la réaction dite de SONOGASHIRA, un composé de formule



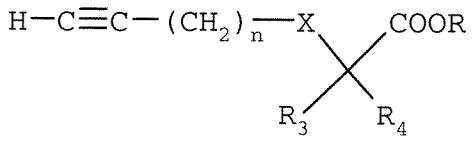
(II)

dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;

avec un dérivé acétylénique de formule



(III)

dans laquelle :

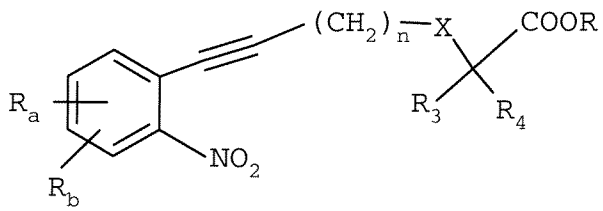
n= 1, 2, ou 3,

R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4,

R représente un groupe alkyle en C_1-C_3,

X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

en présence d'iodure cuivreux, d'un catalyseur à base de palladium tel que par exemple le tetrakis(triphénylphosphine) palladium et d'une base organique, dans un solvant à une température comprise entre 0 et 60 °C pendant 2 à 24 heures, pour obtenir le composé de formule

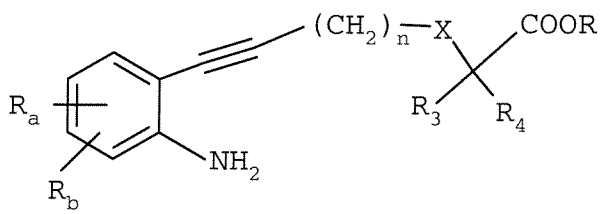


(IV)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) effectuer une réduction du groupe « nitro » porté par le composé de formule IV ci-dessus, par exemple par action de chlorure stanneux en présence d'éthanol et dans un solvant, à une température proche de la température ambiante et pendant 1 à 24 heures, pour obtenir l'aniline de formule

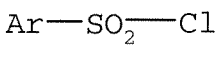


(V)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans le composé de départ ;

c) faire réagir le composé de formule V avec un chlorure d'arylsulfonyle de formule

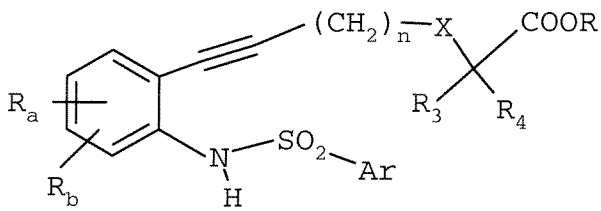


(VI)

dans laquelle :

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalénYle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzo-dioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,

en présence de pyridine, à température ambiante, pendant 10 à 120 mn, pour obtenir le composé de formule

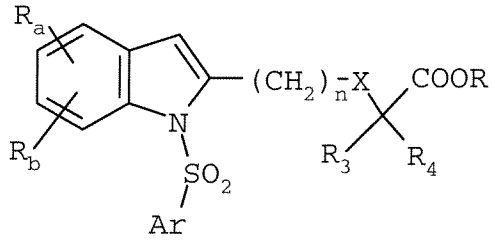


(VII)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ ;

d) effectuer une cyclisation du composé de formule VII, par exemple par action de l'acétate de cuivre II, dans un solvant à une température proche de la température de reflux du solvant, pendant 4 à 24 heures, pour obtenir le composé de formule

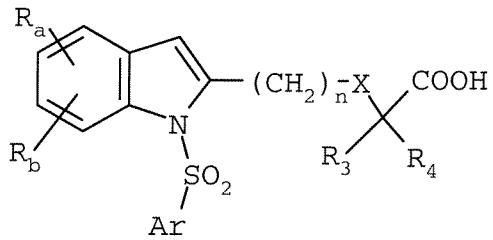


(Ia)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ ;

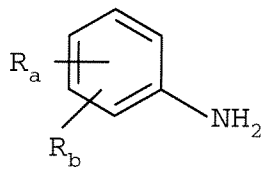
e) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule Ia, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule I sous sa forme d'acide libre :



(Ib)

11. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

a) effectuer une réaction d'halogénation, préférentiellement une iodation, d'une aniline de formule



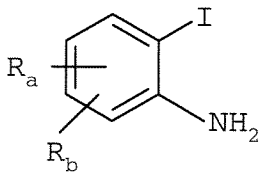
(VIII)

dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;

à l'aide d'un agent halogénant tel que par exemple le dichloroiodate de benzyltriméthylammonium, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le méthanol, à température ambiante, pendant 5 à 24 heures pour obtenir le composé de formule

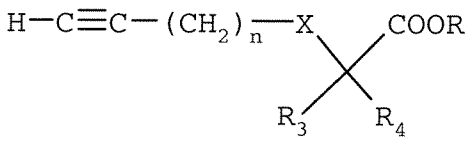


(IX)

dans laquelle :

R_a et R_b conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) faire réagir le composé de formule IX avec un dérivé acétylénique de formule



(III)

dans laquelle :

n= 1, 2, ou 3,

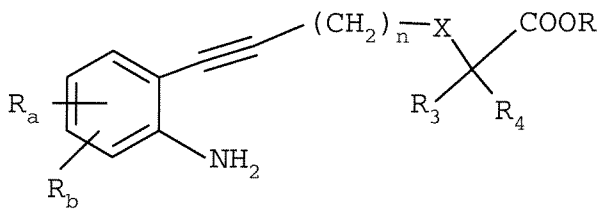
R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4,

R représente un groupe alkyle en C_1-C_3,

X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

dans des conditions analogues à celles décrites pour l'étape a) du procédé décrit à la revendication 10,

pour obtenir le composé de formule

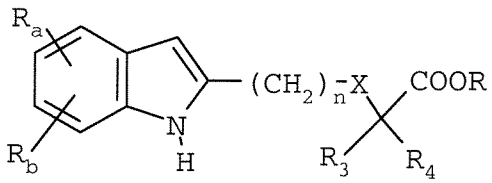


(V)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans le composé de départ ;

c) cycliser le composé de formule V ci-dessus, dans des conditions analogues à celles décrites pour réaliser l'étape (d) du procédé décrit à la revendication 10, pour obtenir le composé indolique de formule

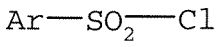


(X)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 et R conservent la même signification que dans le composé de départ;

d) faire réagir le composé de formule (X) ci-dessus avec un chlorure de arylsulfonyle de formule

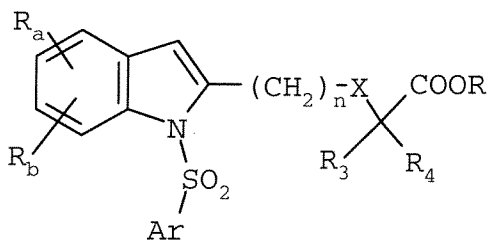


(VI)

dans laquelle :

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle, 2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,

dans un solvant, à température ambiante et pendant 1 à 12 heures, généralement après activation des composés indolique de formule (X) par l'hydrure de sodium, pour obtenir le composé de formule (Ia)

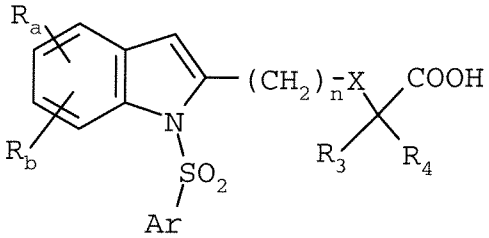


(Ia)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ ;

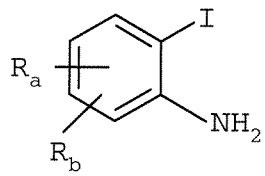
e) si nécessaire, hydrolyser la fonction ester du composé de formule Ia, par exemple par action d'une base minérale telle que la soude ou la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule I sous sa forme d'acide libre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



(Ib)

12. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

a) faire réagir le composé de formule IX



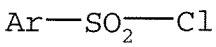
(IX)

dans laquelle :

R_a et R_b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle en C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ;

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, CF_3 ou phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ;

avec un chlorure de arylsulfonyle de formule

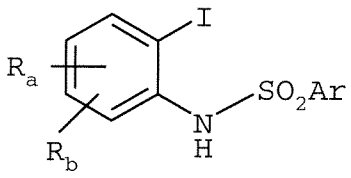


(VI)

dans laquelle :

Ar représente un noyau aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, 2,1,3-benzothiadiazolyle, 3,4-dihydro-1,4-benzoxazinyle, 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalényle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinolinyle, 3,4-dihydro-2H-benzopyranyle, indolyle,

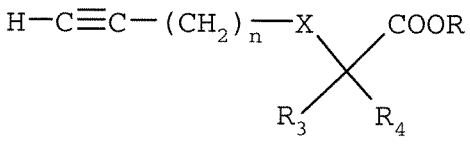
2,3-dihydroindolyle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,4-benzodioxanyle ou benzoxazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupe d'atomes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle en C_1-C_6, phényle, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morpholinyle, amino ou 4-morpholinosulfonyle,
dans un solvant, à température ambiante et pendant 1 à 12 heures, , pour obtenir le composé de formule



(XI)

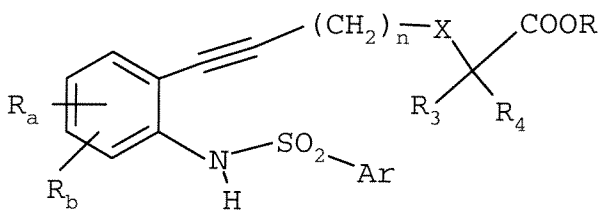
dans laquelle :
R_a , R_b et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ,

b) faire réagir le composé de formule XI avec un dérivé acétylénique de formule



(III)

dans laquelle :
n= 1, 2, ou 3,
R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4,
R représente un groupe alkyle en C_1-C_3,
X représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
dans des conditions analogues à celles décrites pour l'étape a) du procédé décrit à la revendication 10,
pour obtenir le composé de formule

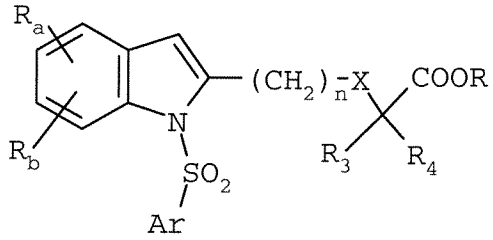


(VII)

dans laquelle :

R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar conservent la même signification que dans les composés de départ,

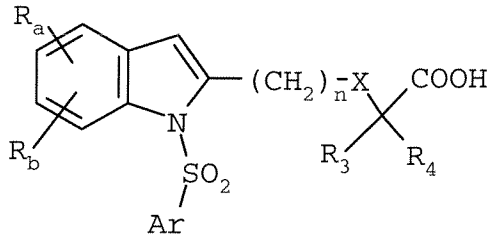
c) cycliser le composé de formule VII ci-dessus, dans des conditions analogues à celles décrites pour réaliser l'étape (d) du procédé décrit à la revendication 10, pour obtenir le composé indolique de formule



(Ia)

dans laquelle :
R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R et Ar 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 soude ou la lithine selon des modes opératoires bien connus de l'homme du métier, pour obtenir, après traitement acide, le composé de formule I sous sa forme d'acide libre :



13. Procédé de préparation selon la revendication 12, d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les deux étapes b) et c) sont réalisées en une seule opération.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/050818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/18 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 A61K31/405
A61K31/4155 A61K31/4178 A61P3/00 A61P25/00 C07D413/12
C07D413/14 C07D417/12 A61K31/422 A61K31/427 A61K31/433

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 288 103 B1 (FAULL ALAN WELLINGTON [GB] ET AL) 11 September 2001 (2001-09-11) claim 1	1-13
A	WO 2005/009958 A (PLEXXIKON INC [US]; ARNOLD JAMES [US]; ARTIS DEAN R [US]; HURT CLARENC) 3 February 2005 (2005-02-03) paragraph [0001] - paragraph [0069]; claim 1	1-13

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 January 2007	12/02/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	MORIGGI, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/050818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2006/050818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6288103 B1	11-09-2001	AT 251610 T	15-10-2003
		AU 748091 B2	30-05-2002
		AU 8638098 A	01-03-1999
		CA 2295535 A1	18-02-1999
		CN 1265649 A	06-09-2000
		DE 69818831 D1	13-11-2003
		DE 69818831 T2	29-07-2004
		EP 1001935 A1	24-05-2000
		WO 9907678 A1	18-02-1999
		JP 2001512716 T	28-08-2001
		NO 20000572 A	04-04-2000
		NZ 501920 A	01-02-2002
		ZA 9807087 A	08-02-1999
WO 2005009958 A	03-02-2005	AU 2004259738 A1	03-02-2005
		BR PI0412684 A	03-10-2006
		CA 2532403 A1	03-02-2005
		EP 1648867 A1	26-04-2006
		KR 20060112710 A	01-11-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/050818

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D209/18 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 A61K31/405
A61K31/4155 A61K31/4178 A61P3/00 A61P25/00 C07D413/12
C07D413/14 C07D417/12 A61K31/422 A61K31/427 A61K31/433

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 288 103 B1 (FAULL ALAN WELLINGTON [GB] ET AL) 11 septembre 2001 (2001-09-11) revendication 1	1-13
A	WO 2005/009958 A (PLEXXIKON INC [US]; ARNOLD JAMES [US]; ARTIS DEAN R [US]; HURT CLARENC) 3 février 2005 (2005-02-03) alinéa [0001] - alinéa [0069]; revendication 1	1-13

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
31 janvier 2007	12/02/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	MORIGGI, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/050818

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2006/050818

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6288103 B1	11-09-2001	AT 251610 T	15-10-2003
		AU 748091 B2	30-05-2002
		AU 8638098 A	01-03-1999
		CA 2295535 A1	18-02-1999
		CN 1265649 A	06-09-2000
		DE 69818831 D1	13-11-2003
		DE 69818831 T2	29-07-2004
		EP 1001935 A1	24-05-2000
		WO 9907678 A1	18-02-1999
		JP 2001512716 T	28-08-2001
		NO 20000572 A	04-04-2000
		NZ 501920 A	01-02-2002
		ZA 9807087 A	08-02-1999
WO 2005009958 A	03-02-2005	AU 2004259738 A1	03-02-2005
		BR PI0412684 A	03-10-2006
		CA 2532403 A1	03-02-2005
		EP 1648867 A1	26-04-2006
		KR 20060112710 A	01-11-2006