(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 686 878**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **92 01034**

(51) Int Cl[5] : C 07 D 209/34, 209/90, A 61 K 31/40

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 30.01.92.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 06.08.93 Bulletin 93/31.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche :** *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *ELF SANOFI Société anonyme* — FR.

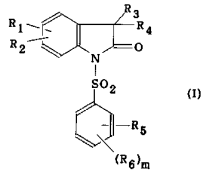
(72) **Inventeur(s) :** Foulon Loïc, Nisato Dino, Serradeil-Legal Claudine, Wagnon Jean, Garcia Georges et Valette Gérard.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :** Cabinet Beau de Loménie.

(54) Dérivés du N-sulfonyl oxo-2 indole, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.

(57) L'invention concerne des dérivés du N-sulfonyl oxo-2 indole de formule (I):



(I)

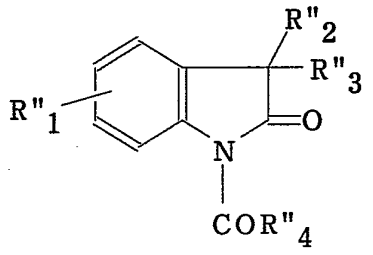
ainsi que leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant. Ces dérivés présentent une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine.

Application: traitement ou prévention d'affections vasopressine-dépendantes.

FR 2 686 878 - A1

La présente invention a pour objet des dérivés du N–sulfonyl oxo–2 indole, leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

La demande de brevet international WO 91/01306 décrit des dérivés de l'oxo–2 indole, utiles pour le traitement de la démence sénile. Ces composés répondent à la formule :

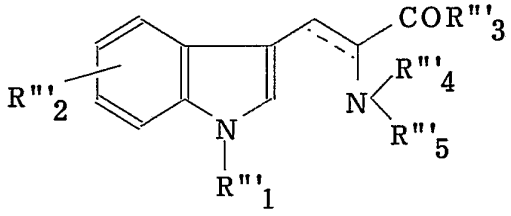


1

dans laquelle

- $R"_1$ représente un hydrogène, un halogène, un alkyle ou un alcoxy ;
- R"2 représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur ;
- R"3 représente un alkyle, un cycloalkylméthyle, un benzodioxanylméthyle, ou un benzyle éventuellement substitué ;
- R"4 représente un propyl–1 butyle, un pyridyle ou un phényle éventuellement substitué.

Récemment, plusieurs demandes de brevet ont décrit des familles de composés à structure non–peptidique ayant une activité sur la vasopressine et/ou sur l'ocytocine. On peut citer les demandes européennes EP 382 185 et EP 444 945, la demande internationale WO 91/05 549, et plus particulièrement la demande de brevet japonais J03/127732. Cette dernière décrit des dérivés de l'acide indole–3 propanoique de formule :



2

dans laquelle

- $R"'_1$ représente l'hydrogène, un alkyle, un alcényle, un phénylalkyle, un tétrahydrofuryle, un alcoxycarbonyle, un alcoxycarbonylalkyle, un carboxyalkyle ou un alkanoyle ;

- R'''_2 représente l'hydrogène, un hydroxyle, un alcoxy, un alkyle, un phénylalkyle, un phénylalcoxy ou un halogène ;
- R'''_3 représente un hydrogène, un alcoxy, un groupe amino libre ou substitué ou un résidu d'aminoacide ;
- R'''_4 représente l'hydrogène, un alkyle ou un phénylalkyle.
- R'''_5 représente un benzoyle, un phényle, un alkyle, un phénylalcénylcarbonyle, un thiénylcarbonyle, un phénylsulfonyle, un pyridylcarbonyle ou un imidazolyl-carbonyle, les groupes phényle et alkyle du substituant R'''_5 pouvant être substitués.

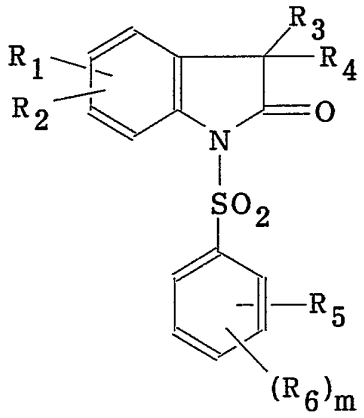
Ces composés sont des antagonistes de la vasopressine.

Les dérivés du N-sulfonyl oxo-2 indole selon la présente invention ont une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine.

La vasopressine est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet dans la régulation de la pression artérielle. Elle stimule plusieurs types de récepteurs : V_1, V_2, V_{1a}, V_{1b} et exerce ainsi des effets cardiovasculaires, hépatiques, antidiurétiques, agrégants et des effets sur le système nerveux central et périphérique. Les antagonistes des récepteurs de la vasopressine peuvent intervenir sur la régulation de la circulation centrale et périphérique, notamment les circulations coronaire, rénale et gastrique, ainsi que sur le métabolisme de l'eau et la libération de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH). Les récepteurs de la vasopressine comme ceux de l'ocytocine se trouvent aussi sur le muscle lisse de l'utérus. L'ocytocine a une structure peptidique proche de celle de la vasopressine. Ses récepteurs se trouvent également sur des cellules myoépithéliales de la glande mammaire et dans le système nerveux central (Presse Médicale, 1987, 16 (10), 481-485, J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632 et Pharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108).

Ainsi les composés selon l'invention sont utiles notamment dans le traitement des affections du système nerveux central et périphérique, du système cardiovasculaire, de la sphère rénale et de la sphère gastrique chez l'homme et chez l'animal.

La présente invention a pour objet des composés de formule :



(I)

dans laquelle

- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un hydroxyle, un halogène, un alkyle en C_1–C_4, un trifluorométhyle, un alcoxy en C_1–C_4, un nitro, un amino, un cyano, un acyle en C_1–C_4 , un phénoxy, un benzyloxy, un alkylthio en C_1–C_4, un phénylthio, un alkyl–sulfonamido en C_1–C_4, un phényl–sulfonamido ;
- R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1–C_6, un cyclo–alkyle en C_3–C_7, un phényle, un benzyle, un cyclohexylméthyle ;

ou

- R_3 et R_4 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_pX(CH_2)_q-$;

ou

- R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_3–C_{10}, éventuellement condensé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1–C_4 ;

ou encore

- R_1 et R_4 représentent chacun l'une des valeurs indiquées ci–dessus et R_2 est situé en position 4 de l'indole et constitue avec R_3 un groupement $(CH_2)_3$;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en C_1–C_4, un trifluorométhyle, un cyano, un nitro, un hydroxyle, un carboxy, un alcoxy en C_1–C_4, un halogénoalcoxy en C_1–C_4, un polyhalogéno–alcoxy en C_1–C_4, un phénoxy, un benzyloxy, un alkylthio en C_1–C_4, un phénylthio, un benzylthio, un acyle en C_1–C_4, un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, un phénoxycarbonyle, un phénylcarbamoyle, un alkylcarbamoyle en C_1–C_4, un dialkylcarbamoyle en C_1–C_4, un groupe OR_7, un groupe SR_7, un acylamino en C_1–C_4, un benzoylamino, un sulfamoyle, un alkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C_1–C_4, un alkylsulfonylamino dans lequel l'alkyle est en C_1–C_4, un groupe

$(CH_2)_sR'_7$, un groupe COR''_7, un groupe $NR_8R'_9$, un groupe $CO-NH-CH(R_{10})-COR_{11}$; le cas échéant, le groupe phényle constitutif du substituant R_5 et/ou R_6, peut être non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle, un méthoxy, un halogène, un sulfamoyle, un alkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_4, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_4 ;

- R_7 représente un aminoalkyle en C_1-C_4 libre ou substitué par R_8 et R_9 ;
- R'_7 représente un groupe NR_8R_9, un phénoxy, un phénylthio ou un groupe R''_7 ;
- R''_7 représente un pipérazinyl-1, un Alk-4 pipérazinyl-1, un acétyl-4 pipérazinyl-1, un phényl-4 pipérazinyl-1, un benzyl-4 pipérazinyl-1 ;
- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4, un phényle ou un benzyle, R_9 peut de plus représenter un acyle en C_1-C_4 ou un benzoyle ;
- R'_9 représente R_9 ou un groupe $CO-CH(R_{10})-NHCOR_{11}$, un groupe $CH(R_{10})CO_2R_{11}$, un groupe $(CH_2)_t\ COR_{12}$, un carbamoyle non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C_1-C_4, un alcoxycarbonyle en C_1-C_4, un phénoxycarbonyle ;
- m est 1 ou, lorsque R_6 est un alkyle en C_1-C_4 ou un alcoxy en C_1-C_4, m peut également être 2, 3 ou 4 ;
- p et q représentent chacun un nombre entier, leur somme peut varier de 3 à 6 ;
- s représente un nombre entier qui peut varier de 1 à 4 ;
- t représente un nombre entier qui peut varier de 1 à 5 ;
- X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR_{13} ;
- R_{10} représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un benzyle ;
- R_{11} représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
- R_{12} représente un hydroxy, un alcoxy en C_1-C_4, un amino non substitué ou substitué par un ou deux alkyles en C_1-C_4 ;
- R_{13} représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4, un phényle, un benzyle, un alcoxycarbonyle en C_1-C_4, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C_1-C_4 ;
- Alk représente un alkyle en C_1-C_4 ;

ainsi que leurs sels éventuels.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un carbone asymétrique, l'invention comprend les 2 isomères optiques de ce composé.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique,

l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels pharma-ceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate.

Les sels des composés de formule (I) comprennent également les sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalino-terreux comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une amine, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable.

Selon la présente invention, par halogène on entend un atome choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, de préférence le chlore.

Selon la présente invention par cycle hydrocarboné en C_3-C_{10} éventuellement condensé, on entend différents cycles hydrocarbonés de structure monocyclique, bicyclique ou tricyclique, par exemple un cyclobutane, un cyclopentane, un cyclohexane, un cycloheptane, un cyclooctane, un indane, un hexahydroindane, un adamantane, un norbornane, un norbornène.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_1 est un atome de chlore en position 5 de l'indole et R_2 est l'hydrogène sont des composés préférés.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_3-C_{10} sont des composés préférés, particulièrement préférés sont les composés dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexane non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyles en C_1-C_4, un cycloheptane ou un adamantane.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle pipéridine-4 ou N-méthylpipéridine-4 sont également préférés.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_5 et R_6 représentent chacun un méthoxy sont des composés préférés.

Dans la description et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées.

DCM : dichlorométhane

Ether : éther éthylique

Ether iso : éther isopropylique

Me, MeO : méthyle, méthoxy

Et : éthyl

Pr, iPr : propyle, isopropyle

Bu, iBu, tBu : butyle, isobutyle, tert-butyle

Ph : phényle

Bz : benzyle

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

EtOH : éthanol

DMF : diméthylformamide

THF : tétrahydrofuranne

DMSO : diméthylsulfoxyde

DIPEA : diisopropyléthylamine

TMEDA : tétraméthyléthylènediamine

Fc : point de fusion

Solution saline : eau saturée en chlorure de sodium

CCM : chromatographie en couche mince

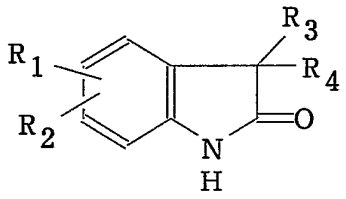
HPLC : chromatographie liquide à haute pression

Eau chlorhydrique : acide chlorhydrique dilué, environ 1N

TA : température ambiante

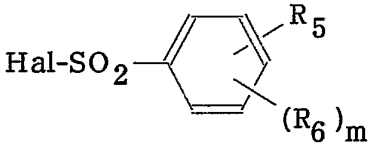
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention caractérisé en ce que :

on fait agir sur un oxo-2 indole disubstitué en position 3, de formule :



(II)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 ont les définitions données ci-dessus pour (I), un halogènure de benzènesulfonyle de formule :



(III)

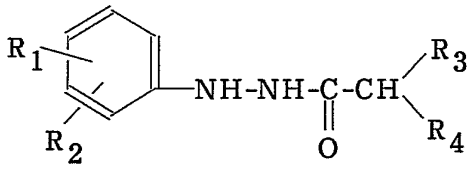
dans laquelle R_5, R_6 et m ont les définitions données ci-dessus pour (I) et Hal représente un halogène, de préférence le chlore.

La réaction est effectuée dans un solvant anhydre tel que le DMF ou le THF, en présence d'un hydrure métallique tel que l'hydrure de sodium par exemple, ou en présence d'un alcoolate comme le tert–butylate de potassium.

Les oxo–2 indoles (II) peuvent être préparés selon différents modes opératoires. Certains de ces composés sont nouveaux et font partie de l'invention.

Par exemple, lorsque R_3 et R_4 représentent ensemble ou séparément un groupement hydrocarboné, on peut utiliser la réaction de Brunner décrite par R.F. Moore et S.G.P. Plant dans J. Chem. Soc., 1951, 3475–3478 et qui conduit à la préparation de composés (II) dans lesquels CR_3R_4 représente un cyclopentane ou un cyclohexane.

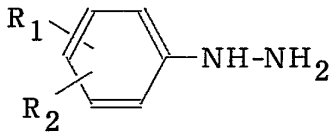
Cette réaction est effectuée par cyclisation d'un dérivé de phénylhydrazide de formule :



(IV)

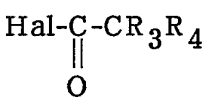
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 ont les définitions données ci–dessus pour (I), par exemple par chauffage en présence d'oxyde de calcium et de quinoléine.

Le dérivé de phénylhydrazide (IV) est obtenu selon les mêmes auteurs par action d'un dérivé de l'hydrazine de formule :



(V)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les définitions données ci–dessus pour (I) sur un halogénure d'acide de formule :



(VI)

dans laquelle R_3 et R_4 ont les définitions données ci–dessus pour (I).

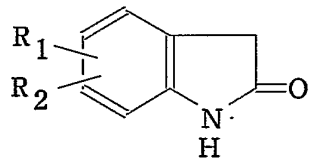
Selon un mode de réalisation particulier, lorsque R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné polycondensé, par

exemple un norbornane ou un norbornène, on opère d'après la méthode décrite par J. Wolff et coll. Tetrahedron, 1986, 42 (15), 4267–4272 : on prépare d'abord un sel de lithium du composé (IV) par action d'un réactif lithié tel que le n–butyllithium, dans un solvant inerte tel que le THF, à basse température, puis on effectue la cyclisation par chauffage dans un solvant tel que le naphtalène ou le prehnitène (tétraméthyl–1,2,3,4 benzène)

Les composés (II) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un adamantane sont nouveaux et font partie de l'invention. Ils peuvent être préparés par la méthode décrite ci–dessus.

Les dérivés de l'hydrazine (V) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Il en est de même pour les halogènures d'acide (VI).

On peut également préparer un oxo–2 indole disubstitué en position 3 (II), à partir d'un oxo–2 indole de formule :



(VII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les valeurs définies ci–dessus pour (I) en utilisant différents procédés.

Par exemple, selon la méthode décrite par A.S. Kende et J.C. Hodges dans Synth. Commun., 1982, 12 (1), 1–10, on réalise l'addition d'un agent alkylant dans un solvant approprié. Ainsi pour préparer un composé (II) dans lequel $R_3 = R_4$, la réaction est effectuée dans le THF à –75°C en présence de TMEDA, par addition d'un dérivé du lithium par exemple un alkyl lithium comme le butyllithium puis réaction avec halogénure de formule R_3Hal ; lorsque R_3 et R_4 sont différents, la réaction d'alkylation peut être effectuée en 2 étapes, par 2 halogénures d'alkyle différents de formule R_3Hal et R_4Hal. Pour préparer un composé (II) dans lequel R_3 et R_4 ensemble forment un groupe de formule $-(CH_2)_n-$ avec n variant de 2 à 7, on fait agir un composé de formule $Z(CH_2)_nZ$ dans laquelle Z représente un groupe nucleofuge tel qu'un halogène, de préférence le brome ou l'iode, un groupe tosyloxy ou un groupe mésyloxy.

On prépare de la même façon les composés (II) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_4–C_8

substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1–C_4. Ces composés sont nouveaux et font partie de l'invention.

Lorsque R_3 et R_4 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_p\ X(CH_2)_q-$, dans lequel p, q et X ont les valeurs données ci–dessus pour (I), on peut préparer un oxo–2 indole disubstitué en position 3 de formule (II), à partir d'un oxo–2 indole non substitué en 3 (VII) par action d'un composé de formule :

$$Z\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CH_2)_q\text{-}Z \qquad \text{(VIII)}$$

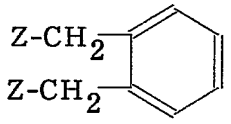
dans laquelle Z, X, p et q ont les valeurs définies ci–dessus pour (I). La réaction est effectuée en présence d'un alcoolate, par exemple le tert–butylate de potassium, dans un solvant anhydre, tel que le THF par exemple.

Plus particulièrement, lorque X représente un atome d'azote substitué par un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, on prépare d'abord l'oxo–2 indole dans lequel X est NH, puis on fait agir le chloroformiate approprié pour obtenir le composé (II) souhaité. De la même façon, à partir de l'oxo–2 indole dans lequel X est NH, on fait agir un isocyanate d'alkyle en C_1–C_4, pour obtenir un dérivé d'oxo–2 indole (II) dans lequel X représente un atome d'azote substitué par un alkylcarbamoyle.

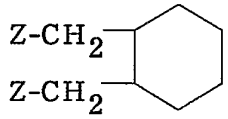
Les composés (II) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle pyrrolidine ou N–alkyl pyrrolidine, pipéridine ou N–alkyl pipéridine sont décrits par M.J. Kornet dans J. Med. Chem., 1976, 19 (7), 892–899.

Les composés (II) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un groupe $-(CH_2)_pX(CH_2)_q-$ dans lequel p et q sont des nombres entiers dont la somme peut varier de 3 à 6 et X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR'_{13}, R'_{13} étant un benzyle, un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyle en C_1–C_4, sont nouveaux et font partie de l'invention.

Pour préparer un composé (II) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent respectivement un indane ou un hexahydroindane, on fait agir sur un composé (VII), respectivement un composé (VIII)' ou un composé (VIII)" de formules :



(VIII)'



(VIII)"

dans lesquelles Z a la valeur indiquée ci-dessus pour (VIII). On utilise des composés (VIII)' et (VIII)" substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1-C_4 pour préparer des composés (II) dans lesquels l'indane ou l'hexahydroindane sont substitués.

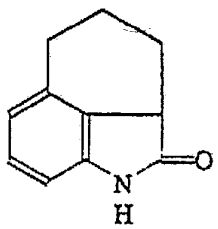
Les composés (II) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel il sont liés constituent un indane ou un hexahydroindane non substitués ou substitués par un ou plusieurs alkyles en C_1-C_4 sont nouveaux et font partie de l'invention.

Lorsque R_3 et R_4 représentent chacun un phényle, on peut utiliser le procédé décrit dans Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 415-432 pour préparer un composé (II).

Les dérivés de l'oxo-2 indole (VII) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Les composés de formule (II) portant certains substituants R_1, R_2 sur leur partie benzénique sont utilisés comme précurseurs pour la préparation de composés de formule (II) portant d'autres substituants R_1, R_2. Ainsi, par exemple, à partir d'un composé (II) dans lequel R_1 est un groupe nitro et R_2 est l'hydrogène, on prépare par hydrogénation catalytique le composé (II) dans lequel R_1 est un groupe amino. Sur ce dernier composé, on peut faire réagir un halogénure de benzènesulfonyle ou, respectivement un halogènure d'alkylsulfonyle en C_1-C_4 pour obtenir un composé de formule (II) dans lequel R_1 est un groupe phénylsulfonamido ou respectivement alkylsulfononamido en C_1-C_4.

La tétrahydro-2a,3,4,5 benz[c,d]indol-2 (1 H)one représentée par la formule



est commerciale, ses dérivés sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Les halogénures de benzènesulfonyle (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Ainsi par exemple, le chlorure de diméthylamino-4 benzène-sulfonyle est préparé selon C.N. Sukenik et al., J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 851-

858 ; le chlorure de p-benzyloxybenzènesulfonyle est préparé selon la demande de brevet européen EP 229 566.

Le chlorure d'alcoxybenzènesulfonyle est préparé à partir de l'alcoxybenzènesulfonate de sodium, lui-même préparé par action d'un halogénure d'alkyle sur l'hydroxybenzènesulfonate de sodium.

Le chlorure de diméthoxy-2,4 benzènesulfonyle est préparé selon J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008.

Les halogénures de benzènesulfonyle (III) dans lesquels le substituant R_5 représente un groupe $(CH_2)_s$ R'_7, avec R'_7 représentant un groupe NR_8R_9 ou R''_7, c'est à dire le pipérazinyl-1 non substitué ou substitué en position 4, sont préparés par action d'une amine NHR_8R_9 ou du dérivé pipérazine approprié sur un halogénure de bromoalkylbenzènesulfonyle. La réaction est effectuée dans un solvant tel que le DCM en présence d'une amine telle que la triéthylamine.

Les halogénures de benzènesulfonyle (III) dans lesquels le substituant R_5 représente un alcoxycarbonyle, un phénoxycarbonyle, un alkylthio, un phénylthio, un benzylthio ou un groupe SR_7, R_7 étant tel que défini pour (I), sont préparés selon Col. Czechoslov. Chem. Commun., 1984, 49, 1184, à partir d'un dérivé de l'aniline substitué par le même groupement R_5, ledit dérivé de l'aniline est lui-même obtenu à partir du dérivé nitré correspondant.

Les dérivés de l'acide nitrobenzoïque sont connus ; par une réaction appropriée d'estérification de cet acide, on obtient les esters d'alkyle et de phényle correspondants.

Les halogénures de benzènesulfonyle (III) dans lesquels le substituant R_5 est un groupe amino non substitué ou substitué par un ou deux alkyle en C_1-C_4, phényles ou benzyles sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Pour certaines valeurs des substituants R_1, R_2, R_5 et/ou R_6 les composés selon l'invention (I) peuvent être préparés à partir d'un précurseur de formule (I)' substitué par un groupe R'_1, R'_2, R'_5 et/ou R'_6 appelé précurseur de R_1, R_2, R_5 et/ou R_6.

Les composés (I) dans lesquels R_1 est un hydroxyle peuvent être obtenus par hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon, d'un composé de formule (I') dans lequel R'_1 est un benzyloxy.

Les composés (I)' dans lesquels le substituant R'_5 est un phénoxycarbonyle permettent d'obtenir les composés (I) dans lesquels R_5 est un phénylcarbamoyle ou un alkylcarbamoyle par action d'une aniline ou d'une alkylamine.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un groupe COR"$_7$ sont préparés à partir de composés (I)' correspondants dans lesquels R'$_5$ est un phénoxycarbonyle, par action d'une pipérazine correctement substituée.

Un composé (I) dans lequel R'$_5$ est un groupement nitro permet d'obtenir par hydrogénation catalytique, par exemple en présence d'oxyde de platine, un composé (I) dans lequel R_5 est un groupement amino, on peut ensuite préparer d'autres composés dans lesquels le groupe amino est substitué en utilisant des réactions bien connues de l'homme de l'art.

Par exemple lorsque l'on souhaite obtenir un composé (I) selon l'invention dans lequel R_5 est un groupe NR_8R_9, R_9 étant un benzoyle éventuellement substitué, on fait agir sur un composé (I)' dans lequel R'$_5$ est un groupe amino, le chlorure de benzoyle dans lequel le phényle porte le substituant approprié, en présence d'une amine comme la triéthylamine. On peut, par exemple, faire agir le chlorure de chlorosulfonyl–4 benzoyle pour préparer un composés (I) dans lequel R'$_5$ est un groupe chlorosulfonyl–4 benzamido, puis par action de l'ammoniac ou, respectivement, d'une alkylamine en C_1–C_4, on obtient un composé (I) dans lequel le substituant R_5 est un groupe sulfamoyl–4 benzamido ou, respectivement, un groupe alkylsulfamoyl–4 benzamido.

De la même façon, lorsque l'on souhaite préparer un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe NR_8R_9, R_9 étant un acyle en C_1–C_4, on fait agir sur un composé (I)' dans lequel R'$_5$ est un groupe amino, l'anhydride approprié en présence d'une amine comme la triéthylamine.

Selon un autre exemple de préparation, un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe alkylsulfonamido est obtenu par action d'un halogénure d'alkylsulfonyle sur un composé (I)' dans lequel R'$_5$ est un groupe amino.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un groupe amino sont également utiles pour la préparation de composés dans lequel ce groupe amino est substitué par un groupe $(CH_2)_t$–COR_{12}. Dans ce cas, on fait agir sur (I) en présence de chlorure cuivreux, un composé de formule Hal–$(CH_2)_t$–COOAlk dans lequel Hal représente un halogénure, par exemple le brome et Alk représente un alkyle en C_1–C_4 ; le cas échéant, on transforme l'ester ainsi obtenu en acide ou en amide.

De la même façon, les composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un groupe amino substitué par un groupe $CH(R_{10})CO_2R_{11}$ sont préparés par action d'un composé de formule Hal–$CH(R_{10})CO_2R_{11}$ sur les composés (I) correspondants dans lequels le substituant R_5 est un amino.

Par action d'un chloroformiate d'alkyle ou de phényle sur un composé (I)' dont le substituant R'_5 est un amino, on prépare un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe amino substitué par un alcoxycarbonyle ou un phénoxycarbonyle.

Par action d'une amine appropriée en présence de phosgène sur un composé (I)' dont le substituant R_5' est un amino, on prépare un composé (I) dans lequel R_5 est un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 groupes alkyles.

On peut également préparer un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe amino substitué par un alkylcarbamoyle ou par un phénylcarbamoyle par action d'un isocyanate d'alkyle ou de phényle sur un composé (I)' dont le substituant R_5' est un amino.

Par ailleurs, un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe sufamoyle non substitué ou substitué par un alkyle en C_1–C_4 est préparé par action de l'ammoniac ou d'une alkylamine sur un composé (I) (dans lequel R'_5 est un groupe halogénosulfonyle. Les dihalogénures de benzène di–sulfonyle (III, R_5 = SO_2Hal) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Par exemple, le dichlorure de diméthoxy–2,4 benzènedisulfonyle–1,5 est décrit dans J. Chem. Soc. 1969, 1344.

Les chlorures d'halogénoalcoxybenzènesulfonyle (R'_5 = OAlk'Hal) sont préparés selon le brevet US 2 540 057, ils sont utilisés pour la préparation de composés selon l'invention dans lesquels le substituant R_5 est un aminoalcoxy non substitué ou substitué par un ou deux alkyles, selon le schéma suivant :

$$-O-Alk'-Hal + NHR_8R_9 \longrightarrow -O\ Alk'-NR_8R_9$$

dans lequel Alk' représente un alkylène en C_1–C_4.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs de la vaso–pressine a été déterminée in vitro en utilisant la méthode décrite dans J. Biol. Chem., 1985, 260 (5), 2844–2851. Cette méthode consiste à étudier le déplacement de la vasopressine tritiée fixée aux sites V_1 de membranes de foie de rats. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI_{50}) de la fixation de la vasopressine tritiée des composés selon l'invention sont faibles, allant jusqu'à 10^{-7}M.

L'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs V_2 a été mesurée sur une préparation membranaire de rein de boeuf selon une méthode adaptée de P. Crause et al., Molecular and Cellular Endocrinology, 1982, 28, 529–541 et de F.L. Stassen et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 223, 50–54. Les composés selon l'invention inhibent la fixation de l'arginine–vasopressine tritiée aux récepteurs de la

préparation membranaire. Les CI_{50} des composés selon l'invention sont faibles, allant jusqu'à 10^{-8}M.

L'activité antagoniste des récepteurs V_2 des composés selon l'invention a été montrée par le test de dosage de l'activité adénylate cyclase effectué selon une méthode adaptée de M. Labourthe et al., Molecular Pharmacol., 1986, 29, 23–27. On utilise une préparation membranaire de rein de boeuf et chaque produit est incubé 10 minutes à 37°C, seul ou en présence d'AVP (arginine vasopressine) à la concentration de 3.10^{-8}M. L'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique) produite est mesurée par dosage radioimmunologique. On détermine la concentration inhibant de 50 %(CI_{50}) la stimulation de l'adénylate cyclase induite par 3.10^{-8}M d'AVP. Les CI_{50} déterminées sont de l'ordre de 10^{-7}M.

De même, l'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs de l'ocytocine a été déterminée in vitro par déplacement de l'ocytocine tritiée fixée aux récepteurs d'une préparation membranaire de glandes de rates gestantes. Les CI_{50} des composés selon l'invention sont faibles, allant jusqu'à 10^{-7}M.

Les composés selon l'invention sont actifs après administration par différentes voies, notamment par voie orale.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de différentes affections vasopressine-dépendantes, notamment les affections cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur ; les affections du système nerveux central, les oedèmes cérébraux, la dépression, les états psychotiques, les troubles de la mémoire par exemple ; les affections du système rénal comme le vasospasme rénal, la nécrose du cortex rénal ; les affections du système gastrique, par exemple les ulcères ou encore le syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). Chez la femme, les composés selon l'invention peuvent également être utilisés pour traiter la dysménorrhée ou le travail prématuré.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse,

topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'adminitration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou d'un des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

Préparation des oxo-2 indoles

Préparation 1 :

Diméthyl-4,6 spirocyclohexane-3 indolone-2.

Ce composé est préparé selon Moore et Plant dans J. Chem. Soc., 1951, 3475.

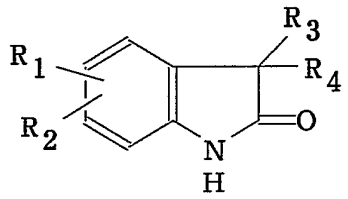
On maintient à reflux sous atmosphère inerte un mélange contenant 15 ml de quinoléine et 10 g d'oxyde de calcium et l'on ajoute en 30 minutes 5 g de diméthyl-3,5 phénylhydrazide de l'acide cyclohexane carboxylique (II, R_1, $R_2 = CH_3$, CHR_3R_4 = cyclohexane). Le milieu réactionnel est refroidi puis versé dans un mélange glace-acide chlorhydrique. On extrait par de l'acétate d'éthyle, lave par de l'acide chlorhydrique normal, par de l'eau jusqu'à neutralité, puis on sèche et concentre sous vide pour obtenir un solide brun. Par trituration dans l'éther iso, on obtient le composé attendu.

F = 223°C

En opérant de la même façon et en faisant varier l'hydrazide de départ, on obtient les dérivés indolone-2 décrits dans le tableau 1 ci-dessous.

Ces composés sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice, en éluant par du DCM ou par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant par du DCM ou par de l'éther iso.

TABLEAU 1



R_1	R_2	CR_3R_4	Fc °C
Cl-5	H	cyclobutane	191
Cl-5	H	cyclopentane	189
Cl-5	H	cyclohexane	186
H	H	cyclohexane	123-124
CH_3-5	H	cyclohexane	164
CH_3O-5	H	cyclohexane	226
Cl-6	H	cyclohexane	168

Préparation 2 :

La spirocyclohexane-3 indolone-2 décrite dans le tableau 1 ci-dessus peut également être obtenue par alkylation de l'indolone-2 en utilisant le procédé décrit ci-après.

On maintient à -40°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 30 g d'indolone-2 dans 900 ml de THF et l'on ajoute 101 g de tert-butylate de potassium. On laisse remonter la température à 0°C en 1 heure, puis on refroidit à -60°C et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de dibromo-1,5 pentane dans 50 ml de THF. Après 30 minutes à -60°C, on laisse remonter à TA, puis on ajoute 30 ml d'eau et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris par 500 ml de DCM et 200 ml d'eau puis on filtre l'insoluble et sépare la phase organique qui est lavée avec 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-éther. On obtient le composé attendu qui est recristallisé dans l'heptane.

m = 34 g

Fc = 123-124°C.

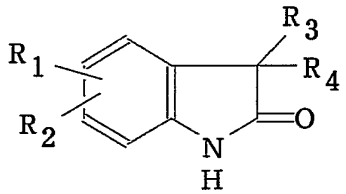
En opérant de la même façon et en faisant varier le dérivé de l'indolone–2 de départ et le réactif alkylant utilisé, on obtient les dérivés de l'indolone–2 décrit ci–dessous dans le tableau 2.

A titre d'exemple, parmi les composés de départ, la chloro–5 indolone–2 est décrite par Bright dans J. Am. Chem. Soc., 1956, 79, 221 et par Rajanbabu dans J. Org. Chem., 1986, 51, 1704. La chloro–4 indolone–2 peut être préparée à partir du chloro–2 nitro–6 toluène, selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 221.

La méthoxy–5 indolone–2 est préparée à partir de la méthoxy–4 aniline selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 6508.

De la même façon, on prépare la benzyloxy–5 indolone–2 à partir du dérivé aniline correspondant.

TABLEAU 2



R_1	R_2	CR_3R_4	Fc °C	Réactif alkylant
Cl–5	H	cyclohexane	186–189	$Br(CH_2)_5$ Br
Cl–5	H	cycloheptane	202	$Br(CH_2)_6$ Br
Cl–5	H	diméthyl–4,4 cyclohexane	180	$TsO(CH_2)_2C(CH_3)_2$–$(CH_2)_2OTs$
Cl–5	H	hexahydroindane	223	cis–diiodométhyl–1,2 cyclohexane
CH_3O–5	H	diméthyl–4,4 cyclohexane	202	TsO $(CH_2)_2C(CH_3)_2$–$(CH_2)_2$–OTs
Cl–5	H	indane–2	228	α,α'–dibromométhyl orthoxylène
Cl–5	H	$C(CH_3)_2$	160	CH_3I
Cl–5	H	$C(CH_2CH_3)_2$	156	CH_3CH_2I
Cl–5	H	C(n Pr)2	158	nPrI

Cl-5	H	$C(iBu)_2$	164	iBuI
Cl-5	H	N-méthyl pipéridine-4	260	$Cl(CH_2)_2N(CH_3)-$ $-(CH_2)_2Cl$
Cl-5	H	tétrahydropyranne-4	223	$I(CH_2)_2O(CH_2)_2I$
Cl-4	H	cyclohexane	215	$Br(CH_2)_5Br$
$C_6H_5-CH_2O-5$	H	cyclohexane	162	$Br(CH_2)_5Br$

Préparation 3 :

chloro-5 diphényl-3,3 indolone-2.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 415-431, par action du benzène sur la chloro-5 isatine en présence de chlorure d'aluminium.

Fc = 281°C.

Préparation 4 :

nitro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 499 par nitration de la spirocyclohexane-3 indolone-2.

Fc = 192°C.

Préparation 5 :

amino-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans J. Chem. Soc., 1951, 3475, par réduction de la nitro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2, préparée précédemment.

Fc = 176°C.

Préparation 6 :

fluoro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

A - tétrafluoroborate de diazonium-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On refroidit à 0°C, une solution contenant 4 g d'amino-5 spirocyclohexane-3 indolone-2 dans 9,2 ml d'acide chlorhydrique 6N et l'on ajoute 2,27 g de nitrite de sodium dans 2,6 ml d'eau puis 2,54 g de tétrafluoroborate de sodium dans 9 ml d'eau. Après 5 minutes sous agitation, on filtre le précipité, lave avec une solution de tétrafluoroborate à 5 %, avec 3 ml de méthanol refroidi vers 0°C, puis avec 5 ml d'éther. Le sel obtenu est séché sous vide à TA en présence d'anhydride phosphorique.

B - fluoro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

1 g du composé obtenu à l'étape A est placé dans 5 ml de xylène et chauffé vers 115°C pendant 2 heures. On refroidit à TA, filtre le précipité, rince au toluène et ajoute au filtrat 0,1 g de charbon actif. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'on obtient 0,45 g du composé attendu que l'on recristallise dans du pentane.

Fc = -114°C.

Préparation 7 :

cyano-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On dissout à TA 4,78 g de cyanure de potassium et 4,95 g de cyanure cuivreux dans 40 ml de DMSO. On refroidit vers 15°C et l'on ajoute 4,15 g du sel de diazonium obtenu dans la préparation précédente à l'étape A.

Après 30 minutes d'agitation à TA, on ajoute 100 ml d'eau et 100 ml d'éther puis on sépare la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-éther. On obtient le composé attendu qui est recristallisé dans l'heptane.

m = 1,4 g

Fc = 216°C.

Préparation 8 :

chloro-5 spiroadamantane-3 indolone-2.

On dissout 1 g de p-chlorophénylhydrazide de l'acide adamantanecarboxylique-2 et on ajoute, à -40°C, 2,5 ml de n-butyllithium en solution (1,6 M dans l'hexane). Après 5 minutes d'agitation, on concentre sous vide en maintenant à une température inférieure à 30°C. On ajoute 30 ml de tétraméthyl-1,2,3,4 benzène et l'on chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous pression réduite, reprend le résidu par de l'acide chlorhydrique normal, extrait à l'éther, lave, sèche et concentre sous vide. L'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice en éluant par DCM ; on obtient 0,3 g du produit attendu sous forme d'une cire que l'on cristallise dans l'éther iso.

Fc = 249°C.

Préparation 9 :

Spiroadamantane-3 indolone-2.

Ce composé est préparé selon I. Flemming et al., Tetrahedron Letters, 1982, 2053-2056 à partir de bromo-2 aniline et d'adamantane.

Préparation 10 :

chloro-5 cyclohexyl-3 méthyl-3 indolone-2.

On utilise la méthode décrite dans Synth. Commun. 1982, 12 (1), 1-10, pour préparer de façon intermédiaire le chloro-5 cyclohexyl-3 indolone-2 puis on obtient le composé attendu par action de l'iodure de méthyle.

A partir des différents oxo-2 indoles décrits ci-dessous on a préparé les composés selon l'invention en utilisant les modes opératoires rapportés dans les exemples qui suivent.

EXEMPLE 1

Chloro-5 (méthoxy-2 nitro-4 phénylsulfonyl)-1 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On agite, sous azote, à TA, pendant 30 minutes, un mélange contenant 0,7 g de chloro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2 et 70 mg d'hydrure de sodium dans 7 ml de THF. On introduit 0,7 g de chlorure de méthoxy-2 nitro-4 benzènesulfonyle et on maintient l'agitation à TA pendant 20 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, puis on sèche et concentre pour obtenir 1,1 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther iso.

Fc = 188°C.

EXEMPLE 2

(Amino-4 méthoxy-2 phénylsulfonyl)-1 chloro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

0,8 g du composé obtenu à l'exemple précédent est réduit par l'hydrogène sous pression normale, à TA, pendant 20 heures, dans 10 ml d'acide acétique, en présence de 30 mg d'oxyde de platine. On filtre le milieu réactionnel, concentre, reprend par un mélange eau-acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre. La mousse jaune obtenue est chromatographiée sur alumine en éluant par DCM. On obtient 0,2 g du produit attendu.

Fc = 173°C

EXEMPLE 3

Chloro-5 [(méthyl-2 phénylcarboxamido)-4 méthoxy-2 phénylsulfonyl]-1 spiro-cyclohexane-3 indolone-2.

On laisse sous agitation à TA pendant 48 heures un mélange contenant 0,2 g du composé préparé à l'exemple précédent, 0,5 ml de triéthylamine, 5 ml de DCM et 0,1 g de chlorure d'ortho-toluoyl. On concentre sous vide, reprend par un mélange eau/éther, laisse décanter, lave par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par de l'eau, sèche et concentre sous vide pour obtenir 250 mg d'un solide qui est chromatographié sur silice, en éluant par DCM. On obtient 0,1 g du produit attendu.

Fc = 192°C.

EXEMPLE 4

Chloro-6 (diméthoxy-2,4 phénylsulfonyl)-1 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On place sous agitation pendant 30 minutes à TA sous azote un mélange contenant 0,15 g de chloro-6 spirocyclohexane-3 indolone-2 et 15 mg d'hydrure de sodium dans 2 ml de THF ; on introduit 0,15 g de chlorure de diméthoxy-2,4 benzènesulfonyle et on maintient l'agitation à TA pendant 20 heures à 20°C. On concentre sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre sous vide. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther iso.

Fc = 147°C.

EXEMPLE 5

Fumarate acide de chloro-5 [(diméthylamino-3 propoxy)-4 phénylsulfonyl]-1 spirocyclohexane-3 indolone-2.

A) chlorure de (bromo-3 propoxy)-4 benzènesulfonyle.

On maintient à reflux pendant 3 heures un mélange contenant 23 g de dihydrate d'hydroxy-4 benzènesulfonate de sodium, 7 g de potasse en pastilles (à 85 %), 30 ml d'eau, 50 ml d'éthanol absolu, 40 g de dibromo-1,3 propane et 3,4 g de tétrabutylammonium hydrogénosulfate. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, repris par de l'éthanol et concentré une nouvelle fois. Le résidu est repris par du méthanol chaud. On filtre l'insoluble, concentre le filtrat et triture le résidu dans l'éther pour obtenir 22,5 g d'un solide blanc. On ajoute à ce solide 120 ml d'oxychlorure de phosphore et 16 g de pentachlorure de phosphore, on laisse sous agitation 20 heures à TA puis on chauffe 1 heure à reflux. Le milieu réactionnel est repris par un mélange éther-eau, décanté, puis on lave la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage et concentration, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune.

CCM sur silice, éluant éther iso : Rf ~ 0,60.

B) [(Bromo-3 propoxy)-4 phénylsulfonyl]-1 chloro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On agite à TA pendant 30 minutes sous azote un mélange contenant 1,2 g de chloro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2, 0,16 g d'hydrure de sodium dans 6 ml de THF. On ajoute ensuite 1,6 g de chlorure de (bromo-3 propoxy)-4 benzènesulfonyle.

Après 20 heures à TA, on concentre sous vide, reprend le résidu par un mélange eau/éther éthylique, décante, lave à l'eau, sèche et concentre la phase organique.

L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice en éluant par de l'éther iso. Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile qui cristallise dans l'éther iso.

m = 1 g

Fc = 123°C.

C) Fumarate acide de chloro-5 [(diméthylamino-3 propoxy)-4 phénylsulfonyl]-1 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On laisse sous agitation à TA pendant 20 heures un mélange contenant 0,5 g du produit obtenu à l'étape ci-dessus, 0,5 g d'iodure de potassium et 20 ml d'une solution de diméthylamine à 33 % dans le méthanol. On concentre le milieu réactionnel, reprend par 10 ml d'eau, et après trituration, on sépare l'insoluble que l'on traite par 10 ml d'acide chlorhydrique 3N. Il se forme une gomme qui est dissoute par 30 ml d'eau tiède, on filtre sur papier puis alcalinise la solution par addition de soude 12N. On extrait l'insoluble à l'éther, lave,sèche puis concentre, on obtient une huile jaune. Celle-ci est dissoute dans 10 ml d'acétone et l'on ajoute à chaud 0,1 g d'acide fumarique.

Le produit attendu précipite à 20°C.

m = 240 mg

Fc = 168°C.

EXEMPLE 6

[(Acétyl-4 pipérazin-1-ylméthyl)-4 phénylsulfonyl]-1 chloro-5 spirocyclo-hexane-3 indolone-2.

A) Chlorure d'acétyl-4 (pipérazin-1-ylméthyl) benzènesulfonyle.

A une température comprise entre 0 et 4°C, on dissous 2,7 g de chlorure de bromométhyl-4 benzènesulfonyle dans 30 ml de DCM en présence de 1 g de triéthylamine, puis l'on ajoute 1,3 g de N-acétyl pipérazine et on laisse sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est séché sur sulfate de sodium, essoré à sec, puis le résidu est recristallisé à chaud dans l'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g du produit attendu.

Fc = 170°C.

B) [(Acétyl-4 pipérazin-1-ylméthyl)-4 phénylsulfonyl]-1 chloro-5 spirocyclo-hexane-3 indolone-2.

On refroidit à 10°C, un mélante contenant 500 mg de chloro-5 spirocyclohexane-3 indolone-2 et 50 mg d'hydrure de sodium dans 20 ml de DMF ; on ajoute 630 mg du composé préparé à l'étape précédente puis on laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau glacée, extrait au DCM,lave à l'eau, sèche

sur sulfate de sodium et concentre à sec. Après 2 recristallisations dans l'acétate d'éthyle, on obtient 100 mg du produit attendu.

Fc = 208°C.

EXEMPLE 7

Chloro-5 [((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazin-1-ylméthyl)-4 phénylsulfonyl]-1 spirocyclohexane-3 indolone-2.

A) ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazin-1-ylméthyl)-4 benzènesulfonyle.

Dans 30 ml de DCM, on dissout 2,7 g de chlorure de brométhyl-4 benzènesulfonyle et 1 g de triéthylamine. On refroidit à une température comprise entre 0° et 5°C et l'on ajoute goutte à goutte 2 g de (méthoxy-2 phényl)-1 pipérazine dans 20 ml de DCM. Après 10 minutes à TA, le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium, essoré à sec, puis le résidu est cristallisé dans l'éther. On obtient 2,7 g du produit attendu.

Fc = 140°C.

B) Chloro-5 [((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazin-1-ylméthyl)-4 phénylsulfonyl]-1 spirocyclohexane-3 indolone-2.

On refroidit à une température comprise entre 0 et 5°C un mélange contenant 500 mg de chloro-5 spirocyclohexane-3 indolone-3 et 50 mg d'hydrure de sodium dans 20 ml de DMF ; on ajoute 850 mg du composé préparé à l'étape précédente et on laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle et lave à l'eau. L'huile obtenue est chromatographiée sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH. Après cristallisation dans l'éther on obtient le produit attendu.

Fc = 118°C.

EXEMPLE 8

Chloro-5 (diméthoxy-2,4 phénylsulfonyl)-1 spiroadamantane-3 indolone-2.

On laisse sous agitation pendant 30 minutes à TA, sous atmosphère d'azote un mélange contenant 0,2 g de chloro-5 spiroadamantane-3 indolone-2 et 20 mg d'hydrure de sodium dans 3 ml de THF. On ajoute 0,18 g de chlorure de diméthoxy-2,4 benzènesulfonyle et on maintient l'agitation à TA pendant 20 heures. On concentre le milieu réactionnel sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par de l'éther, lave à l'eau sèche et concentre sous vide. La cire obtenue cristallise dans 15 ml d'éther iso.

m = 240 mg

Fc = 152-154°C.

EXEMPLE 9

Chloro-5 (diméthoxy-2,4 phénylsulfonyl)-1 spirocycloheptane-3 indolone-2.

On porte à -40°C, sous atmosphère inerte, une solution contenant 0,156 g de tert-butylate de potassium et 0,33 g de chloro-5 spirocycloheptane-3 indolone-2 dans 15 ml de THF. On laisse remonter la température vers 10°C en 1 heure puis on refroidit vers -40°C et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 0,335 g de chlorure de diméthoxy-2,4 benzènesulfonyle dans 15 ml de THF et on laisse sous agitation à TA pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris par 30 ml de DCM et 30 ml d'eau. La phase organique est séparée, lavée par 15 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. L'huile obtenue est évaporée sous vide en éluant par un mélange cyclohexane-DCM. On obtient le composé attendu qui recristallise dans l'heptane.

m = 0,51 g

Fc = 135°C.

EXEMPLE 10

Diméthoxy-2,4 phénylsulfonyl-1 méthyl-2a tétrahydro-2a,3,4,5 benz[c, d] indolone-2. (I : $R_1 = R_4 = H$, $-R_2-R_3 = -(CH_2)_3-$, $R_5 = R_6 = OCH_3$).

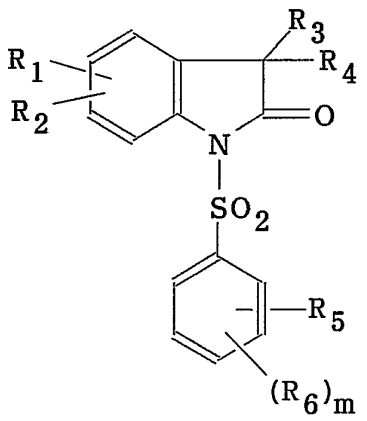
La tétrahydro-2a,3,4,5 benz[c, d] indolone-2 et commerciale. En maintenant à -40°C, et sous atmosphère d'azote, on prépare une solution contenant 0,7 g de ce composé et 1,36 g de tert-butylate de potassium dans 40 ml de THF anhydre.

On laisse remonter la température vers 0°C, puis on refroidit à -60°C et l'on ajoute une solution de 0,57 g d'iodure de méthyle dans 20 ml de THF ; on maintient le milieu à -10°C sous agitation pendant 30 minutes, puis on refroidit vers -40°C et l'on ajoute une solution de 0,96 g de chlorure de diméthoxy-2,4 benzènesulfonyle dans 10 ml de THF. Après 16 heures sous agitation à TA, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'on reprend le résidu par 30 ml de DCM et 30 ml d'eau ; la phase organique séparée est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-DCM. On obtient le produit attendu qui est recristallisé dans un mélange cyclohexane/AcOEt (95/5 ;v/v)

Fc = 160°C.

En procédant selon le mode opératoire décrit dans les exemples ci-dessus, à partir des oxo-2 indoles décrites ci-dessus, on a préparé les composés selon l'invention rassembles dans le tableau 3 ci-après.

TABLEAU 3

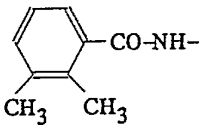
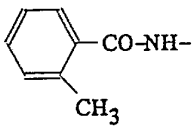
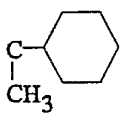


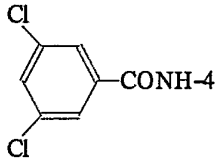
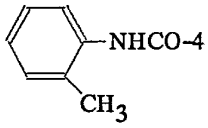
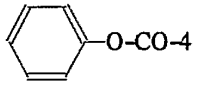
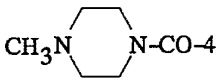
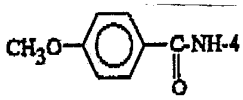
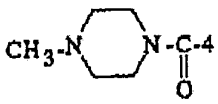
(I)

Sauf indication contraire dans le tableau ci-dessous (*) R_2 = H et m = 1.

Ex.	R_1	CR_3R_4	R_5	$(R_6)m$	Fc °C
11	Cl-5	$C(C_6H_5)_2$	MeO-3	MeO-4	178
12	NO_2-5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	157
13	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	H	112
14	Cl-5	$C(CH_3)_2$	MeO-3	MeO-4	110
15	NH_2-5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	171
16	CN-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	148
17	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	Me-2,3,6	188
18	Cl-5	$C(Pr)_2$	MeO-2	MeO-4	186
19	Cl-5	indane	MeO-2	MeO-4	182

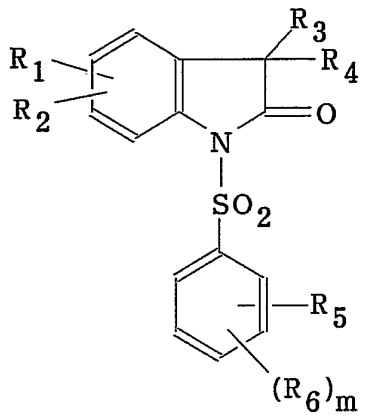
20	Cl–5	$C(iBu)_2$	MeO–2	MeO–4	184
21	Cl–5	N–méthyl pipéridine–4	MeO–2	MeO–4	142
22	Cl–5	$C(Et)_2$	MeO–2	MeO–4	190
23	F–5	cyclohexane	MeO–2	MeO–4	149
24	Cl–5	tétrahydro–pyranne–4	MeO–2	MeO–4	142
25	Cl–5	diméthyl–4,4 cyclohexane	MeO–2	MeO–4	118
26	Cl–5	tétrahydro–indane–2	MeO–2	MeO–4	89
27	Cl–4	cyclohexane	MeO–2	MeO–4	150
28	Cl–5	cyclohexane	MeO–3	MeO–4	152
29	Cl–5	cyclohexane	Me–4	H	150
30	H	cyclohexane	MeO–3	MeO–4	107
31	Me–5	cyclohexane	MeO–3	MeO–4	171
32	MeO–5	cyclohexane	MeO–3	MeO–4	124
33	Cl–5	cyclohexane	MeO–2	MeO–4	149
34	Cl–5	cyclohexane	Cl–4	H	154
35	Cl–5	cyclobutane	MeO–3	MeO–4	111
36	Cl–5	cyclopentane	MeO–3	MeO–4	106
37	Cl–5	cyclohexane	MeO–4	Cl–2	174

38	Cl–5	cyclohexane	NO_2–4	H	172
39	Cl–5	cyclohexane	CN–4	H	198
40	Cl–5	cyclohexane	MeO–4	NO_2–2	147
41	Cl–5	cyclohexane	CF_3–4	H	139
42	Cl–5	cyclohexane	CF_3O–4	H	134
43	Cl–5	cyclohexane	MeO–4	NH_2–2	150
44 *	CH_3–2 R_2=CH_3–4	cyclohexane	MeO–4	MeO–2	165
45	Cl–5	cyclohexane	Me–3	BzO–4	127
47	Cl–5	cyclohexane	iPr–4	iPr–2,6	172
48	Cl–5	cyclohexane	NH_2–4	MeO–2	173
49	Cl–5	cyclohexane	CF_3–2	H	154
50	Cl–5	cyclohexane	MeO–2		215
51	Cl–5	cyclohexane	MeO–4		193
52	Cl–5	cyclohexane	MeO–2	CH_3–CO_2–4	120
53	Cl–5		MeO–2	MeO–4	184

54	H	adamantane	MeO–2	MeO–4	172
55	MeO–5	diméthyl–4,4 cyclohexane	MeO–2	MeO–4	152
56	Cl–5	cyclohexane	MeO–2	CH_3SO_2NH–4	131
57	Cl–5	cyclohexane	MeO–2		240
58	Cl–5	cyclohexane	Me–2	F–5	153
59	Cl–5	cyclohexane	CF_3–CH_2O–2	CF_3CH_2O–5	175
60	Cl–5	cyclohexane	MeO–2		218
61	Cl–5	cyclohexane	MeO–2		165
62	Cl–5	cyclohexane	NH_2–SO_2–5	MeO–2,4	270
63	Cl–5	cyclohexane	MeO–2		162
64	$C_6H_5CH_2O$–5	cyclohexane	MeO–2	MeO–4	159
65	HO–5	cyclohexane	MeO–2	MeO–4	196
66	Cl	cyclohexane	MeO–2		192
67	Cl	cyclohexane	MeO–2		158
68	Cl	cyclohexane	MeO–2	H_2NSO_2–4	238

REVENDICATIONS

1 . Un composé de formule :



(I)

dans laquelle

- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un hydroxyle, un halogène, un alkyle en C_1–C_4, un trifluorométhyle, un alcoxy en C_1–C_4, un nitro, un amino, un cyano, un acyle en C_1–C_4 , un phénoxy, un benzyloxy, un alkylthio en C_1–C_4, un phénylthio, un alkylsulfonamido en C_1–C_4, un phénylsulfonamido ;
- R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1–C_6, un cycloalkyle en C_3–C_7, un phényle, un benzyle, un cyclohexylméthyle ;

ou

- R_3 et R_4 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_pX(CH_2)_q-$;

ou

- R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_3–C_{10}, éventuellement condensé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1–C_4 ;

ou encore

- R_1 et R_4 représentent chacun l'une des valeurs indiquées ci-dessus et R_2 est situé en position 4 de l'indole et constitue avec R_3 un groupement $(CH_2)_3$;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en C_1–C_4, un trifluorométhyle, un cyano, un nitro, un hydroxyle, un carboxy, un alcoxy en C_1–C_4, un halogénoalcoxy en C_1–C_4, un polyhalogénoalcoxy en C_1–C_4, un phénoxy, un benzyloxy, un alkylthio en C_1–C_4, un phénylthio, un benzylthio, un acyle en C_1–C_4, un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, un phénoxycarbonyle, un phénylcarbamoyle, un alkylcarbamoyle en C_1–C_4, un

dialkylcarbamoyle en C_1–C_4, un groupe OR_7, un groupe SR_7, un acylamino en C_1–C_4, un benzoylamino, un sulfamoyle, un alkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C_1–C_4, un alkylsulfonylamino dans lequel l'alkyle est en C_1–C_4, un groupe $(CH_2)_sR'_7$, un groupe COR''_7, un groupe $NR_8R'_9$, un groupe $CO–NH–CH(R_{10})–COR_{11}$; le cas échéant, le groupe phényle constitutif du substituant R_5 et/ou R_6, peut être non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle, un méthoxy, un halogène, un sulfamoyle, un alkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C_1–C_4, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alkyle est en C_1–C_4;

- R_7 représente un aminoalkyle en C_1–C_4 libre ou substitué par R_8 et R_9 ;
- R'_7 représente un groupe NR_8R_9, un phénoxy, un phénylthio ou un groupe R''_7 ;
- R''_7 représente un pipérazinyl–1, un Alk–4 pipérazinyl–1, un acétyl–4 pipérazinyl–1, un phényl–4 pipérazinyl–1, un benzyl–4 pipérazinyl–1 ;
- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un alkyle en C_1–C_4, un phényle ou un benzyle, R_9 peut de plus représenter un acyle en C_1–C_4 ou un benzoyle ;
- R'_9 représente R_9 ou un groupe $CO–CH(R_{10})–NHCOR_{11}$, un groupe $CH(R_{10})CO_2R_{11}$, un groupe $(CH_2)_t\ COR_{12}$, un carbamoyle non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C_1–C_4, un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, un phénoxycarbonyle ;
- m est 1 ou, lorsque R_6 est un alkyle en C_1–C_4 ou un alcoxy en C_1–C_4, m peut également être 2, 3 ou 4 ;
- p et q représentent chacun un nombre entier, leur somme peut varier de 3 à 6 ;
- s représente un nombre entier qui peut varier de 1 à 4 ;
- t représente un nombre entier qui peut varier de 1 à 5 ;
- X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR_{13} ;
- R_{10} représente l'hydrogène, un alkyle en C_1–C_4 ou un benzyle ;
- R_{11} représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1–C_4 ;
- R_{12} représente un hydroxy, un alcoxy en C_1–C_4, un amino non substitué ou substitué par un ou deux alkyles en C_1–C_4 ;
- R_{13} représente l'hydrogène, un alkyle en C_1–C_4, un phényle, un benzyle, un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C_1–C_4, ;
- Alk représente un alkyle en C_1–C_4 ;

ainsi que ses sels éventuels.

2. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_1 est un atome de chlore en position 5 de l'indole et R_2 est l'hydrogène.

3. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_3–C_{10}.

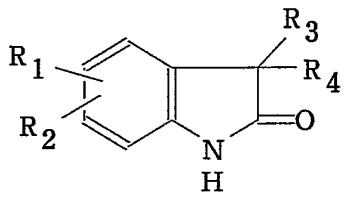
4. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexane non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyles en C_1–C_4, un cycloheptane ou un adamantane.

5. Un composé de formule (I) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle pipéridine–4 ou N–méthylpipéridine–4.

6. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun un méthoxy.

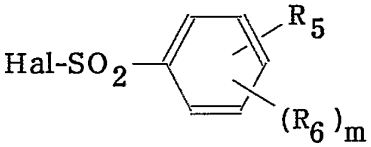
7. Un procédé de préparation d'un composé (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

on fait agir sur un oxo–2 indole disubstitué en position 3, de formule :



(II)

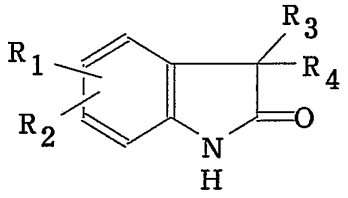
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 ont les définitions données ci–dessus pour (I) dans la revendication 1, un halogènure de benzènesulfonyle de formule :



(III)

dans laquelle R_5, R_6 et m ont les définitions données ci–dessus pour (I) et Hal représente un halogène, de préférence le chlore.

8. Un composé de formule :



(II)

dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en C_1–C_4, un trifluorométhyle, un alcoxy en C_1–C_4, un nitro, un amino, un cyano, un acyle en C_1–C_4 , un phénoxy, un alkylthio en C_1–C_4, un phénylthio, un alkylsulfonamido en C_1–C_4, un phénylsulfonamido ;
- R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils ont liés constituent
  . un adamantane,
  . un indane non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1–C_4,
  . un hexahydroindane non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1–C_4,

  ou

  . un cycle hydrocarboné en C_4–C_8 substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1–C_4,

  ou bien R_3 et R_4 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_p-X(CH_2)_q-$ dans lequel p et q sont des nombres entiers dont la somme peut varier de 3 à 6 et X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR'_{13}, R'_{13} étant un benzyle, un alcoxycarbonyle en C_1–C_4, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux akyles en C_1–C_4.

9 . Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendication 1 à 6.

10 . Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec un autre principe actif.

2686878

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national
FR 9201034
FA 467116

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, 1972, Columbus, Ohio, US; abstract no. 114172C, NATSUME, MITSUTAKA ET AL.: 'Formation of 3-cyano-1,4-dihydroquinolines and their conversion to indole derivatives.' page 429 ; & Chem. Pharm. Bull. 1972, 20(7),1595-8. * RN 36797-34-9 et RN 36797-35-0 (2H-Indole-2-one,3-ethyl-1,3-dihidro-3-methyl-1((4-methylphenyl)sulfonyl)- et 2H-Indol-2-one,1,3-dihidro-3,3-dimethyl-1-((4-methylphenyl) sulfonyl)-) * * abrégé *	1
A	US-A-3 838 167 (ELI LILLY AND COMPANY) * colonne 1-2; colonne 6, ligne 42-44 *	1,9
A	EP-A-0 429 685 (TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.) * revendications *	1
A	US-A-4 803 217 (MERCK & CO. INC.) * abrégé *	1,9
X	EP-A-0 303 418 (LES LABORATOIRES BEECHAM S.A.) * page 18-19: description 16 - 19 *	8

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

C07D

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
22 SEPTEMBRE 1992	VAN BIJLEN H.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)