



CH 682 234 A5

①



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 682 234 A5

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: C 07 D 401/04  
A 61 K 31/44**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 1578/91

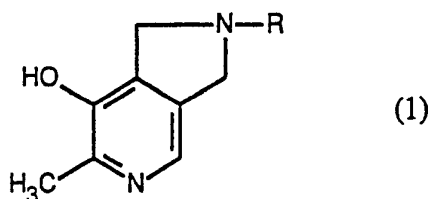
⑳ Date de dépôt: 28.05.1991

⑳ Priorité(s): 09.06.1990 GB 9012926

㉔ Brevet délivré le: 13.08.1993

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 13.08.1993⑦③ Titulaire(s):  
Société de Conseils de Recherches et  
d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.) Société  
Anonyme, Paris (FR)⑦② Inventeur(s):  
Esanu, André, Paris (FR)  
Braquet, Pierre, Garches (FR)⑦④ Mandataire:  
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Thônex (Genève)⑤④ **Dérivés de la pyrrolo-pyridine, un procédé pour leur préparation et des compositions thérapeutiques en contenant.**

⑤⑦ L'invention concerne des dérivés de la pyrrolo-pyridine de formule:



dans laquelle R représente un groupe phényl, optionnellement substitué par un ou plusieurs groupes variés et des sels thérapeutiquement acceptables de ces composés, un procédé de préparation consistant à faire réagir, sous atmosphère inerte et dans un solvant protique, la méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5 pyridine, avec un excès stoechiométrique du composé de formule  $\text{NH}_2\text{-R}$ .

L'invention concerne des compositions thérapeutiques contenant lesdits dérivés comme ingrédient actif.

Les composés ci-dessus définis ont une activité anti-allergique.

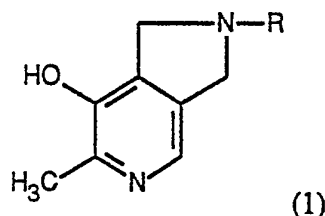


CH 682 234 A5

## Description

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

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



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

L'invention concerne également un procédé pour la préparation des dérivés de la pyrrolo-pyridine de formule (1) définie ci-dessus, le procédé consistant à faire réagir, sous atmosphère inerte, la méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5 pyridine, avec un excès stœchiométrique du composé de formule NH<sub>2</sub>-R dans laquelle R est comme défini ci-dessus, dans un solvant protique, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel.

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

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

Actuellement, dans le domaine de l'allergie, deux types de 30 composés anti-allergiques peuvent être trouvés: les composés symptomatiques et les composés bloqueurs des mécanismes dans les premiers stades de la réaction allergique; les composés de cette catégorie, principalement utilisés, sont le cromoglycate de sodium (Lomusol®) qui ne peut être administré que par aérosol et non P.O., contrairement au kétotifène (Zaditen®) qui peut être administré P.O. mais qui, en raison de sa spécificité, présente des effets secondaires qui, dans certains cas, ne peuvent pas être acceptés.

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

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

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

**EXEMPLE 1**

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

Dans un réacteur de deux litres équipé de moyens appropriés et placé sous circulation d'azote, on

verse 37,6 g (0,10 mol) d'hydrobromure de méthyl-2 hydroxy-3 dibromométhyl-4,5 pyridine, 21,4 g (0,23 mol) d'aniline et 500 ml de toluène.

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

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

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

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

#### EXEMPLE 2

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

Poudre blanc-crème de point de fusion 268–270°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{15}H_{16}N_2O$  (masse moléculaire 240,30). RMN- $^1H$  ( $CF_3COOD/TMS$ )  $\delta$ : 2,8 (s.  $CH_3$ ), 3,1 (s.  $CH_3$ ), 5,7 (s.  $2CH_2$ ), 7,6 (s. 4H), 8,2 (s. 1H)

#### EXEMPLE 3

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

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

RMN- $^1H$  ( $DMSO/TMS$ )  $\delta$ : 1,2 (d.  $2CH_3$ ), 2,7 (s.  $CH_3$ ), 3,4 (m. 1H), 5,4 (s.  $2CH_2$ ), 7,4 (s. 4H), 8,2 (s. 1H)

#### EXEMPLE 4

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

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

RMN- $^1H$  ( $DMSO/TMS$ )  $\delta$ : 1,26 (s.  $3CH_3$ ), 2,43 (s.  $CH_3$ ), 4,57 (s.  $2CH_2$ ), 6,54–6,63 (d. 2H) 7,25–7,33 (d. 2H), 8,1 (s. 1H)

#### EXEMPLE 5

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

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

RMN- $^1H$  ( $CF_3COOD/TMS$ )  $\delta$ : 2,8 (s.  $CH_3$ ), 3,1 (d.  $CH_2$ ), 4,1 (t.  $CH_2$ ), 5,3 (s.  $2CH_2$ ), 7,2–7,5 (m. 4H) 8,3 (s. 1H)

#### EXEMPLE 6

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

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

RNM- $^1H$  ( $DMSO/TMS$ )  $\delta$ : 2,8 (s.  $CH_3$ ), 3,9 (s.  $CH_2$ ), 5,2 (s.  $2CH_2$ ), 7,3 (s. 4H), 8,3 (s. 1H)

#### EXEMPLE 7

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

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

## CH 682 234 A5

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,4 (s. CH<sub>3</sub>), 3,9 (s. CH<sub>2</sub>), 5,1 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,2–7,3 (m. 4H), 8,2 (s. 1H)

### EXEMPLE 8

- 5 (méthoxy-3 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = méthoxy-3 phényl  
Poudre jaune pâle de point de fusion 251–252°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (masse moléculaire 256,31).  
10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,8 (s. CH<sub>3</sub>), 4,1 (s. OCH<sub>3</sub>), 6,2 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,1–7,5 (m. 4H), 8,0 (s. 1H)

### EXEMPLE 9

- (éthoxy-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = éthoxy-4 phényl  
15 Poudre beige pâle de point de fusion 243–244°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl (masse moléculaire 306,79).  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 1,2 (t. CH<sub>3</sub>), 2,5 (s. CH<sub>3</sub>), 4,1 (q. CH<sub>2</sub>), 5,6 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,6 (s. 4H), 8,22 (s. 1H)

### EXEMPLE 10

- (diméthoxy-2,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = diméthoxy-2,4 phényl  
25 Poudre beige de point de fusion 216°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (masse moléculaire 286,33).  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,35 (s. CH<sub>3</sub>), 3,7 (s. OCH<sub>3</sub>), 3,8 (s. OCH<sub>3</sub>), 4,48 (s. 2CH<sub>2</sub>), 6,3–6,8 (m. 3H), 7,93 (s. 1H)

### EXEMPLE 11

- 30 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = diméthoxy-3,4 phényl  
Poudre jaune de point de fusion 265°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. HBr (masse moléculaire 367,24).  
35 RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD/TMS) δ: 2,9 (s. CH<sub>3</sub>), 4,0 (s. 2OCH<sub>3</sub>), 5,5–6,5 (d. 2CH<sub>2</sub>), 7,15–7,55 (m. 3H), 8,45 (s. 1H)

### EXEMPLE 12

- 40 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = triméthoxy-3,4,5 phényl  
Poudre jaune de point de fusion 220°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (masse moléculaire 316,36).  
45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: 2,4 (s. CH<sub>3</sub>), 3,67 (s. OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s. 2OCH<sub>3</sub>), 4,55 (s. 2CH<sub>2</sub>), 5,72 (s. 3H), 8,0 (s. 1H)

### EXEMPLE 13

- 50 (chloro-4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = chloro-4 phényl  
Poudre blanc-crème de point de fusion 256–258°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (masse moléculaire 260,72).  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,8 (s. CH<sub>3</sub>), 5,2 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,3 (s. 4H), 8,3 (s. 1H)

### EXEMPLE 14

- 60 (difluoro-2,4 phényl)-2 méthyl-6 hydroxy-7 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-c] pyridine  
R = difluoro-2,4 phényl  
Poudre beige pâle de point de fusion 279°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (masse moléculaire 262,26).  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,6 (s. CH<sub>3</sub>), 4,83 (s. 2CH<sub>2</sub>), 6,8–7,2 (m. 3H), 8,45 (s. 1H)

65

EXEMPLE 15

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

R = dichloro-2,6 phényl

5 Poudre blanc-crème de point de fusion 262°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O$  (masse moléculaire 295,17).

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD/TMS) δ: 2,92 (s. CH<sub>3</sub>), 5,9 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,72 (s. 3H), 8,45 (s. 1H)

EXEMPLE 16

10

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

R = hydroxy-3 phényl

Poudre jaune de point de fusion 306°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{14}H_{14}N_2O_2$ . HBr (masse moléculaire 323,19).

15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,65 (s. CH<sub>3</sub>), 4,72 (s. 2CH<sub>2</sub>), 6,0–6,4 (m. 3H), 6,9–7,3 (m. 1H), 8,51 (s. 1H)

EXEMPLE 17

20

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

R = hydroxy-4 phényl

Poudre jaune de point de fusion supérieur à 260°C. L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{14}H_{14}N_2O_2$ . HBr (masse moléculaire 323,19).

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,57 (s. CH<sub>3</sub>), 4,68 (s. 2CH<sub>2</sub>), 6,3–6,8 (m. 4H), 8,38 (s. 1H)

EXEMPLE 18

30

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

R = dihydroxy-2,4 phényl

Poudre jaune-vert de point de fusion supérieur à 260°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{14}H_{14}N_2O_3$  (masse moléculaire 258,27).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,38 (s. CH<sub>3</sub>), 4,43 (s. 2CH<sub>2</sub>), 6,1–6,8 (m. 3H), 7,92 (s. 1H)

EXEMPLE 19

35

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

R = trihydroxy-2,4,6 phényl

Poudre jaune de point de fusion 290–291°C. L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{14}H_{14}N_2O_4$  (masse moléculaire 274,27).

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,2 (s. CH<sub>3</sub>), 5,1 (s. 2CH<sub>2</sub>), 6,2 (s. 1H), 6,7 (s. 1H), 8,1 (s. 1H)

EXEMPLE 20

45

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

R = (hydroxy-4 méthoxy-2)phényl

Poudre jaune de point de fusion supérieur à 260°C. L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{15}H_{16}N_2O_{10}$ . HCl (masse moléculaire 308,76).

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS). δ: 2,62 (s. CH<sub>3</sub>), 3,7 (s. OCH<sub>3</sub>), 4,1–4,3 (m. 2CH<sub>2</sub>), 6,3–6,9 (m. 3H), 8,27 (s. 1H)

EXEMPLE 21

55

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

R = (hydroxy-4 éthoxy-2)phényl

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

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD/TMS) δ: 1,3 (t. CH<sub>3</sub>), 2,5 (s. CH<sub>3</sub>), 4,1 (q. CH<sub>2</sub>), 5,6 (s. CH<sub>2</sub>), 7,2–7,6 (m. 3H), 8,2 (s. 1H)

EXEMPLE 22

60

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

R = carboxy-3 phényl

Poudre jaune de point de fusion 286°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule  $C_{15}H_{14}N_2O_3.HClO_5H_2O$  (masse moléculaire 315,75).

65

## CH 682 234 A5

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,61 (s. CH<sub>3</sub>), 4,3–4,6 (m. COOH), 4,73 (m. 2CH<sub>2</sub>), 6,8–7,4 (m. 4H), 8,3 (s. 1H)

### EXEMPLE 23

5

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

Poudre jaune de point de fusion supérieur à 300°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. HCl (masse moléculaire 306,75).

10

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD/TMS) δ: 2,9 (s. CH<sub>3</sub>), 5,35 (m. 2CH<sub>2</sub>), 7,4 (s. 1H), 8,2–8,5 (m. 4H)

### EXEMPLE 24

15

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

Poudre jaune de point de fusion 277°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. HBr (masse moléculaire 381,22).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,62 (s. CH<sub>3</sub>), 3,93 (s. OCH<sub>3</sub>), 4,74 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,0–7,5 (m. 3H), 8,4 (s. 1H)

20

### EXEMPLE 25

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

Poudre blanc-crème de point de fusion supérieur à 310°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (masse moléculaire 251,29).

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD/TMS) δ: 2,87 (s. CH<sub>3</sub>), 5,1–5,3 (m. 2CH<sub>2</sub>), 7,2–7,6 (m. 4H), 8,32 (s. 1H)

### EXEMPLE 26

30

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

Poudre beige pâle de point de fusion supérieur à 310°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (masse moléculaire 251,29).

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD/TMS) δ: 2,9 (s. CH<sub>3</sub>), 5,2 (m. 2CH<sub>2</sub>), 7,3–7,6 (m. 4H), 8,2 (s. 1H)

35

### EXEMPLE 27

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

Poudre jaune pâle de point de fusion 247–249°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. HCl (masse moléculaire 304,78).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,7 (s. CH<sub>3</sub>), 3,8 (s. CH<sub>3</sub>), 5,1 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,1–7,4 (m. 4H), 8,1 (s. 1H)

### EXEMPLE 28

45

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

Poudre jaune de point de fusion 288–289°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (masse moléculaire 282,34).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 1,2 (t. CH<sub>3</sub>), 2,7 (s. CH<sub>3</sub>), 4,1 (q. CH<sub>2</sub>), 5,2 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,3 (s. 4H), 8,1 (s. 1H)

50

### EXEMPLE 29

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

Poudre beige de point de fusion 233–235°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (masse moléculaire 284,31).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO/TMS) δ: 2,8 (s. CH<sub>3</sub>), 3,6 (s. CH<sub>3</sub>), 5,1 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,1–7,5 (m. 4H), 8,2 (s. 1H)

55

### EXEMPLE 30

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

Poudre beige pâle de point de fusion 226–227°C (Tottoli). L'analyse élémentaire a montré une bonne correspondance avec la formule C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (masse moléculaire 298,34).

65

RMN-1H (DMSO/TMS)  $\delta$ : 1,3 (t. CH<sub>3</sub>), 2,8 (s. CH<sub>3</sub>), 4,3 (q. CH<sub>2</sub>), 5,2 (s. 2CH<sub>2</sub>), 7,1–7,4 (m. 4H), 8,4 (s. 1H)

### TOXICITE

5

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

### PHARMACOLOGIE

10

L'intérêt pharmacologique des composés de l'invention a été établi, avec le kétotifène comme composés de référence, par les expériences pharmacologiques suivantes: le test d'Anaphylaxie Cutanée Passive (ACP) sur le rat, associé à l'hyperméabilité à l'histamine:

15

Cette expérience a été conduite comme décrit dans la fiche technique N° 48 de J. Pharm. Paris 1979 10 (1) pages 69–72 (adaptation de la méthode de BITTEAU E. et HERTZ F.) La méthode est résumée comme suit:

20

. Douze lots contenant chacun 8 rats mâle Sprague Dawley (180–200 g) – un pour le contrôle, un pour le composé référencé, à la dose de 1 mg/kg, et un pour chacun des composés de l'exemple, à la dose de 50 mg/kg – ont été utilisés.

25

. En deux endroits du dos, préalablement rasés, on effectue deux injections d'un immun-sérum homologue (0.1 ml) dilué au quart.

30

. 48 heures plus tard, les rats reçoivent une injection intravéneuse de 1 ml d'un mélange d'ovalbumine (0,5%) et de bleu d'Evans (0,5%) dans un sérum physiologique. La conséquence de la formation du complexe anticorps-antigène est l'exudation des protéines plasmatiques et la formation de papules cutanées, phénomène pouvant être quantifié par la mesure de leur surface et de leur coloration, (après extraction de 24 heures dans une solution de formamide à 65°C): la densité optique du surnageant est déterminée à 620 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

35

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

40

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

. Au temps 30 minutes, les papules formées sont traitées comme celles obtenues avec l'immun-sérum. Les résultats de l'expérience sont résumés dans le tableau suivant.

35

### POSOLOGIE

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

40

45

50

55

60

65

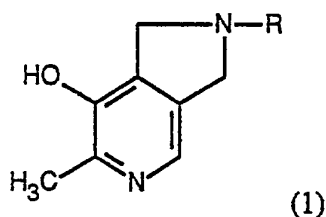
CH 682 234 A5

	papules immun sérum		papules histamine	
	surface mm <sup>2</sup>	coloration (DO)	surface mm <sup>2</sup>	coloration (DO)
5	témoins	113.2 ± 8.47	125.2 ± 6.87	0.959 ± 0.0858
	Kétotifène	73.8 ± 7.51	78.6 ± 6.67	0.333 ± 0.0672
		-34.8***	-37.2***	-65.3***
	ex 1	58.6 ± 4.15	103.2 ± 4.18	0.777 ± 0.0677
10		-48.2***	-17.6 NS	-19 NS
	ex 4	70.2 ± 8.9	110 ± 5.75	0.975 ± 0.1151
		-38***	-12.1 NS	+1.7 NS
	ex 9	58.8 ± 6.2	116.2 ± 5.66	0.868 ± 0.0884
15		-48.1***	-7 NS	-9.5 NS
	ex 11	53.8 ± 3.3	117.7 ± 6.23	0.826 ± 0.0912
		-52.5***	-6 NS	-13.9 NS
	ex 15	79.3 ± 7.54	118.8 ± 9.35	0.791 ± 0.093
20		-30**	-5 NS	-18 NS
	ex 17	62.2 ± 5.77	109.8 ± 6.39	0.820 ± 0.095
		-45**	-12 NS	-14.5 NS
	ex 20	67.8 ± 7.38	125.1 ± 6.95	0.912 ± 0.078
25		-40**	0 NS	-5 NS
	ex 22	71.3 ± 4.91	121.2 ± 7.17	0.854 ± 0.092
		-37***	-3 NS	-11 NS
	ex 26	64.7 ± 5.6	119.2 ± 5.53	0.803 ± 0.106
30		-43**	-5 NS	-16 NS
	ex 29	73.6 ± 7.1	112.7 ± 7.26	0.896 ± 0.835
35		-35**	-10 NS	-6.5 NS

NS: non significatif  
 \*: significatif  
 \*\*: très significatif  
 \*\*\*: hautement significatif

Revendications

1. Dérivés de la pyrrolo-pyridine de formule:



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

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



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

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65