

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 21.09.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.03.02 Bulletin 02/12.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : LABORATOIRE INNOTHERA Société
anonyme — FR.

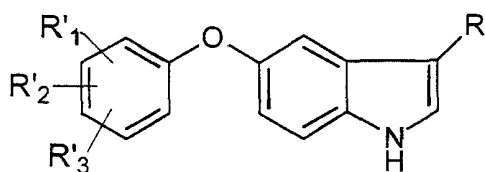
72 Inventeur(s) : BARBEY SABINE, BOYER JOUBERT
CECILE, FINET MICHEL, HANF REMI, LE FILLIATRE
GIMENO GAELE, PRUAL NATHALIE, YANNIC
ARNOULT SYLVIE et TORREGROSA JEAN LUC.

73 Titulaire(s) :

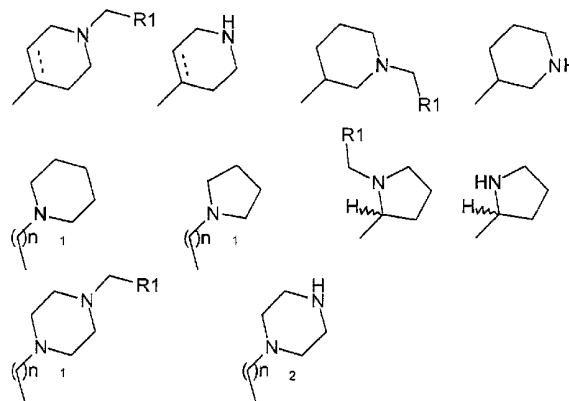
74 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

54 DERIVES 5-PHENOXYINDOLE ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES.

57 L'invention concerne de nouveaux composés de for-
mule



dans laquelle RI est choisi parmi les groupes:



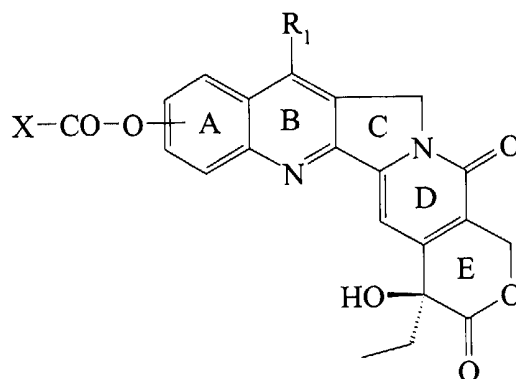
et leur utilisation dans le traitement des affections impli-
quant les nerfs sensitifs afférents.



PREPARATION DE LA CAMPTOTHECINE ET DE SES DERIVES

La présente invention concerne la préparation de la camptothécine et de ses dérivés. Elle concerne plus particulièrement la préparation de la camptothécine, du topotécan et de l'irinotécan.

- 5 Il est connu selon le brevet européen EP 137145, cité ici à titre de référence, des dérivés de camptothécine de formule générale :



- dans laquelle notamment R_1 est hydrogène, halogène ou alcoyle, X est un atome de chlore ou NR_2R_3 pour lequel R_2 et R_3 identiques ou différents peuvent représenter un
- 10 atome d'hydrogène, un radical alcoyle éventuellement substitué, un carbocycle ou un hétérocycle éventuellement substitués, ou des radicaux alcoyle (éventuellement substitués) formant avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S et/ou NR_4 , R_4 étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et dans laquelle le groupement X-CO-O-
- 15 est situé en position 9, 10 ou 11 du cycle A. Ces dérivés de camptothécine sont des agents anticancéreux, inhibiteurs de topoisomérase I, parmi lesquels l'irinotécan, pour lequel X-CO-O- est [4-(1-pipéridino)-1-pipéridino]carbonyloxy, est un principe actif particulièrement efficace sur les tumeurs solides et notamment le cancer colorectal.

- Il est encore connu selon la demande de brevet EP 74256, citée ici à titre de référence,
- 20 d'autres dérivés de camptothécine qui sont mentionnés comme agents anticancéreux, notamment des dérivés de structure analogue à la structure donnée ci-dessus et dans laquelle X-CO-O- est remplacé par un radical $-X'R'$ pour lequel X' est O ou S et R' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou acyle.

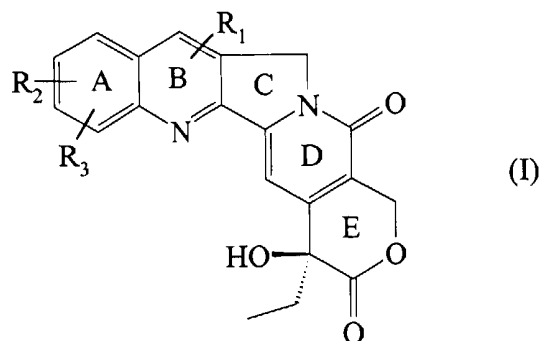
D'autres dérivés de camptothécine ont aussi été décrits par exemple dans les brevets ou demandes de brevets, cités ici à titre de référence, EP 56692, EP 88642, EP 296612, EP 321122, EP 325247, EP 540099, EP 737686, WO 9003169, WO 9637496, WO 9638146, WO 9638449, WO 9700876, US 7104894, JP 57 116015, JP 57 116074, JP 59 005188, JP 60 019790, JP 01 249777, JP 01246287, JP 91 012070 ou dans Canc. Res., 38 (1997) Abst. 1526 ou 95 (San Diego - 12-16 avril), Canc. Res., 55(3), 603-609 (1995) ou AFMC Int. Med. Chem. Symp. (1997) Abst. PB-55 (Séoul - 27 juillet-1 août).

L'irinotécan (CPT-11) et ses dérivés sont habituellement préparés à partir de la camptothécine naturelle (US 4604463 ; S. SAWADA et coll., Chem. Pharm. Bull., 39, 2574-80 (1991), Chem. Pharm. Bull., 39, 1446-54 (1991), Chem. Pharm. Bull., 39, 3183-88 (1991) et Ann. N.Y. Acad. Sci., 803, 13-28 (1996). Les étapes comportent l'introduction d'une fonction hydroxyle en 9, une alcoylation en 11 et l'introduction du radical en position 9.

Dans la demande de brevet international WO 96/31513 a été décrite la préparation de dérivés de camptothécine et de mappicine par synthèse totale par préparation en premier lieu de l'enchaînement cyclique C-D ou C-D-E.

Tetrahedron, 53(32), 11049-60 (1997) décrit également les synthèses totales de dérivés de camptothécine dans lesquelles les cycles A-B et D-E sont préparés préalablement, ou selon un autre aspect, les enchaînements C-D-E ou A-B-C.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que la camptothécine ou les dérivés de camptothécine de formule (I) suivante :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ représentent chacun un groupe identique ou différent choisi parmi :

- l'hydrogène,
- un groupe hydroxy,
- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode,
- 5 • les groupes alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- les groupes alkylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- 10 • les groupes alkyl(C1-C4)amino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyl en C1-C4,
- les groupes aralkyles éventuellement substitués par un groupe alkyle en C1-C4, lesdits groupes aryles étant aussi éventuellement des hétérocycles contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène le soufre et l'azote
- 15 • les groupes arylcarbonyloxy, lesdits groupes aryles étant aussi éventuellement des hétérocycles mono ou polycycliques contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote,

20 pouvaient être obtenus par une synthèse convergente à partir d'un dérivé de la 3-aminométhyl quinoléine et de l'acide 5-hydroxy 5-éthyl 6-oxo 5, 6-dihydro pyrane carboxylique avec des résultats particulièrement intéressants.

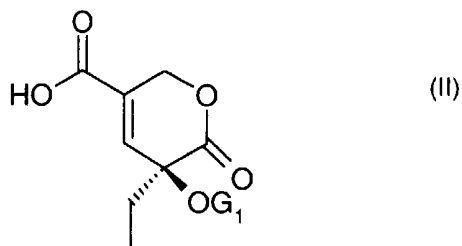
Les composés préférés et commerciaux synthétisés par le procédé de l'invention sont :

- la camptothécine pour laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent l'hydrogène
- 25 • le topotécan ou Hycamtin® pour lequel R_1 est l'hydrogène, R_2 représente un groupe diméthylaminométhyl et R_3 un groupe hydroxyl
- l'irinotécan ou Campto® pour lequel R_1 représente un groupe éthyle, R_2 représente un groupe pipéridino piperidino carbonyloxy et R_3 un hydrogène.

30 Le procédé selon l'invention consiste à condenser un dérivé de la 3-aminométhyl quinoléine et de l'acide 5-hydroxy 5-éthyl 6-oxo 5, 6-dihydro pyrane carboxylique, suivi d'une étape d'éthynylation, éventuellement d'une étape d'hydrolyse, d'une

double étape de cyclisation, d'une déhydrogénation et d'une étape de déprotection/décarbalkoxylation.

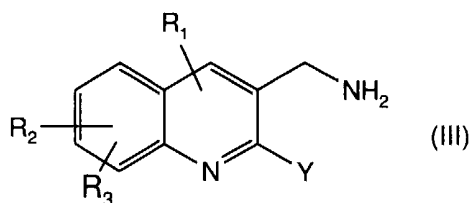
Selon l'invention, l'acide 5-hydroxy 5-éthyl 6-oxo 5, 6-dihydro pyrane carboxylique de structure :



5

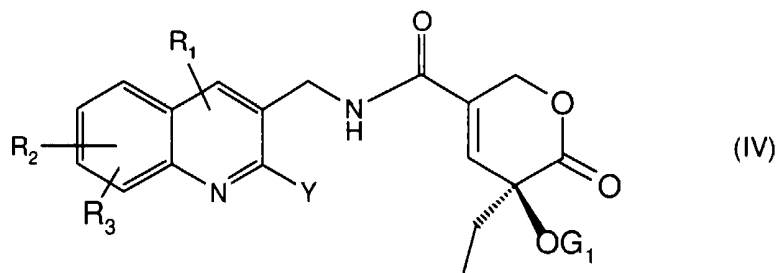
dans laquelle G_1 représente l'hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction hydroxyle notamment choisi parmi les groupes benzyle, para méthoxybenzyle, méthoxyméthyle, tertbutyle et trialkylsilyle dont au moins un groupe alkyle a plus de deux atomes de carbone est condensé sur un dérivé de la 3-aminométhyl quinoléine de

10 formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont la même signification que dans la formule (I) ou représentent des radicaux protégés ou facilement convertibles en radicaux R_1 , R_2 et R_3 cités ci-avant, Y représente un groupe partant notamment choisi parmi les atomes d'halogène, un radical OSO_2R où R représente un groupe alkyle, tolyl, naphthyl, trifluorométhyl pour obtenir le dérivé de quinoléine de formule générale :

15



dans laquelle G_1 , R_1 , R_2 , R_3 et Y sont définis comme précédemment.

On préfère parmi les groupements G_1 , le groupe benzyle. On préfère parmi les groupes Y les halogènes choisis parmi le brome ou l'iode, parmi les groupes OSO_2R , le trifluorométhylsulfonate.

5 La réaction s'effectue généralement selon les méthodes habituelles de condensation des acides sur les amines, notamment par action de l'acide ou d'un dérivé réactif ou activé de l'acide.

Lorsque l'on effectue la condensation d'un dérivé réactif de l'acide de formule générale (II), on opère avantageusement au moyen du chlorure d'acide, de l'anhydride, d'un anhydride mixte ou d'un ester réactif, ou d'un intermédiaire acyle ammonium ou
10 pyridinium.

Parmi les conditions réactionnelles on préfère utiliser une température comprise entre -40 et +40°C. Parmi les solvants inertes utilisables, on préfère utiliser un solvant organique tel que notamment un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple). On peut éventuellement opérer en présence d'un accepteur
15 d'acide tel qu'une base organique azotée comme par exemple la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialkylamine (notamment triéthylamine, diisopropyléthylamine). Il est également préférable d'opérer en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide, [par exemple dicyclohexyl-
carbodiimide ou (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide], le N,N'-carbonyl-
20 diimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine. De préférence on opère sous argon ou azote.

Il est entendu que, les radicaux amino, alcoylamino ou carboxy contenus dans R_1 , R_2 et R_3 comme la fonction hydroxy portée par le cycle pyrane sont de préférence
25 préalablement protégés. Notamment, on protège selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1999).

Ensuite le dérivé de quinoléine de formule générale (IV) et l'ortho propiolate de trialkyle (C1-C4 éventuellement substitué) ou le propiolate d'alkyle (C1-C4 éventuellement substitué) sont mis en réaction en présence d'un complexe de
30 palladium [comme par exemple le tris (dibenzylidèneacétone) dipalladium, le chlorure de bis(benzonitrile) palladium ou le dichloro bistriphénylphosphine palladium] et d'iodure de cuivre et d'une base telle qu'une amine tertiaire (trialkylamine) ou d'un carbonate alcalin pour donner le dérivé de quinoléine de formule générale :

Une solution de 5-phénoxyindole (4 g, 4.78 mmol), MeONa (1.24 g, 1.2 éq) et 1-benzylpipéridone (5.32 ml, 1.5 éq) dans 100 ml de méthanol est portée à reflux pendant 96 h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré. Le solide filtré est rincé avec 3×20 ml de MeOH. On obtient 4.69 g de produit attendu sous forme d'un solide beige.

Rendement : 85%

F : 168 – 170°C

Rf : 0.1 (CH₂Cl₂/EtOAc, 7/3)

SM (APCl +) : m/z 381 (M+H)⁺

10 RMN du ¹H (CD₃ODHz) : δ (ppm)

8.32 (bd s, 1H, NH)

7.57 (d, 1H, H-4, J_{H4-H6} = 2.2 Hz)

7.39-7.21 (m, 8H, H-7, H-18, H-20, H-16, H-17, H-19, H-3', H-5')

7.15 (d, 1H, H-2, J_{H2-NH} = 2.5 Hz)

15 7.02-6.90 (m, 4H, H-4', H-6, H-2', H-6')

6.07 (m, 1H, H-9)

3.63 (s, 2H, H-14)

3.17 (m, 2H, H-10)

2.70 (m, 2H, H-12)

20 2.55 (m, 2H, H-13)

RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

159.5 (1C, C-1')

149.8 (1C, C-5)

138.2 (1C, C-15)

25 133.8 (1C, C-7a)

129.5 (1C, C-3a)

129.4 (2C, C-19, C-17)

129.0 (2C, C-3', C-5')

128.2 (2C, C-20, C-16)

30 127.1 (1C, C-18)

125.8 (1C, C-3)

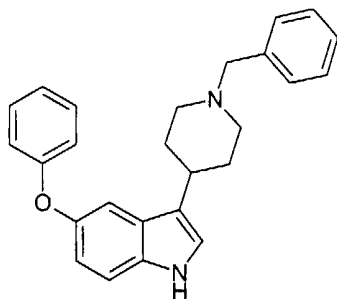
122.5 (1C, C-2)

121.8 (1C, C-4')

- 119.3 (1C, C-9)
118.1 (1C, C-8)
116.9 (2C, C-2', C-6')
116.0 (1C, C-6)
5 112.1 (1C, C-7)
112.0 (1C, C-4)
62.8 (1C, C-14)
53.2 (1C, C-10)
49.9 (1C, C-12)
10 28.9 (1C, C-13)
IR (KBr) : ν (cm^{-1})
3108 (NH), 3035, 2797, 1572 (C=C), 1479, 1217 (C-N-C), 819, 729 (Ph)

Exemple 2

15 3-(N-benzylpipéridin-4-yl)-5-phénoxyindole



- A une solution de 1.83 g (6.27 mmoles) de 3-pipéridin-4-yl-5-phénoxyindole et de 1.33 g (12.5 mmoles, 2 éq) de carbonate de sodium dans 100 ml d'acétonitrile,
20 on ajoute 0.895 ml (7.52 mmoles, 1.2 éq) de bromure de benzyle puis on porte le mélange à reflux (77 ° C) durant 65 minutes. A température ambiante, on filtre le milieu réactionnel sur Whatman et on évapore le filtrat. On fait précipiter le produit dans un minimum d'éthanol. Le précipité obtenu est lavé avec du cyclohexane puis de l'éthanol et dissout dans un minimum d'éther pour être filtré
25 sur millipore. On évapore la solution pour obtenir une mousse cristalline blanche que l'on met à sécher à l'étuve sous vide. On obtient ainsi 550 mg (1.44 mmoles) de 3-(N-benzylpipéridin-4-yl)-5-phénoxyindole sous forme de cristaux blancs.

Rendement :23 %

F : 53 °C (température de décomposition)

Rf : 0.37 [phase amino (6/4 ; cyclohexane, acétate d'éthyle)]

SM (APcl)⁺ : m/z 383 (M+H)⁺

5 (APcl)⁻ : m/z 381 (M-H)⁻

RMN du ¹H (DMSO-d6) : δ (ppm)

10.9 (sl, 1H, NH_{indolique})

7.4 à 7.22 (m, 8H, H-7, H-3'; H-5', H-2'', H-6'', H-3'', H-5'', H-4'')

7.20 (d, 1H, H-4, J_{H4-H6} = 2 Hz)

10 7.15 (d, 1H, H-2)

7.00 (t, 1H, H-4', J_{H4'-H3'} = 7.3 Hz)

6.87 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = 7.9 Hz)

6.88 (dd, 1H, H-6, J_{H6-H4} = 2Hz, J_{H6-H7} = 8.6 Hz)

3.5 (s, 2H, CH₂)

15 2.85 (d, 2H, H-c éq, J_{Hc éq - Hc ax} = 11.2 Hz)

2.68 (m, 1H, H-a, J_{Ha - Hb éq} = 11.7 Hz)

2.05 (t, 2H, H-c ax, J_{Hc ax - Hc éq} = 10.8 Hz)

1.86 (d, 2H, H-b éq, J_{Hb éq - Hb ax} = 12.0 Hz)

1.63 (m, 2H, H-b ax, J_{Hb ax - Hb éq} = 12.0 Hz)

20 RMN du ¹³C (DMSO-d6) : δ (ppm)

159.3 (1C, C-1')

147.8(1C, C-1'')

138.7(1C, C-5)

133.5(1C, C-7a)

25 129.7 ; 128.8 ; 128.1 (3*2C ; C-3' ; C-5' ; C-3'' ; C-5'' ; C-2'' ; C-6'')

126.9 (1C, C-3a)

126.1 (1C, C-4'')

122.1 (1C, C-2)

121.7 (1C, C-4')

30 119.9 (1C, C-3)

116.5 (2C, C-2', C-6')

114.5 (1C, C-6)

112.5 (1C, C-7)

109.3 (1C, C-4)

62.6(1C, C-d)

53.7(2C, C-c)

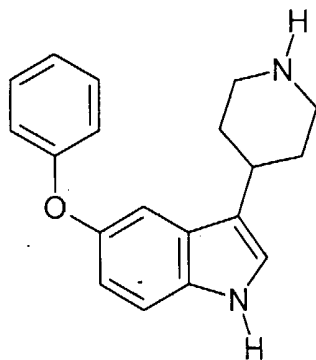
32.9 (1C, C-a)

5 32.7 (2C, C-b)

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$

3424 ($\text{NH}_{\text{indolique}}$) ; 3030 ; 2931-2919 ; 2849-2804-2763 ; 1595-1578 ; 1488-1471-

1450 ; 1223 (Ar-o-Ar)

Exemple 3**5-phénoxy-3-(pipéridin-4-yl)-indole**

Une suspension de 1g (2.63 mmol) de 3-(N-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-5-phénoxyindole et de Pd(OH)₂/C est agitée pendant 18 h sous hydrogène (1 atm). Le milieu réactionnel est filtré sur Célite, le cake est rincé avec 100 ml d'EtOH. Après évaporation le brut réactionnel (620 mg) est purifié par chromatographie sur silice (h = 15 cm, Ø = 3 cm) avec CH₂Cl₂ - MeOH - NH₃ ; 8 : 2 : 1% comme éluant. Le produit est salifié, lavé au CH₂Cl₂ puis repassé sur une colonne identique. On obtient 77 mg de 5-phénoxy-3-(pipéridin-4-yl)-indole.

Rendement : 81%

F : décomposition vers 210°C, fusion >260°C

R_f : 0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 9/1/0.5%)

SM (APCl⁻) : m/z 291 (M-H)⁻

15 RMN du ¹H (CD₃OD) : δ (ppm)

7.29 (d, 1H, H-7, J_{H7-H6} = 8.7 Hz)

7.22 - 7.13 (m, 3H, H-4, H-3', H-5')

7.07 (s, 1H, H-2)

6.88 (m, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7.3 Hz)

20 6.81- 6.73 (m, 3H, H-2', H-6', H-6)

3.45 (bd d, 2H, H-10 ou H-12, J_{H10-H9} = 12.6 Hz)

3.46- 3.06 (m, 3H, H-8, H-12 ou H-10)

2.22 (bd d, 2H, H-9 ou H-13, J_{H8-H9} = 13.7 Hz)

2.04 - 1.86 (m, 2H, H-13 ou H-9)

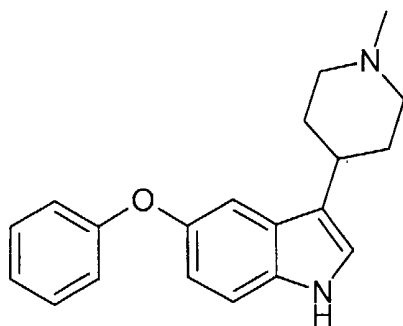
25 RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

163.1 (1C, C-1')

- 152.2 (1C, C-5)
 137.2 (1C, C-7a)
 132.4 (2C, C-3', C-5')
 129.9 (1C, C-3a)
 5 124.9 (1C, C-2)
 124.6 (1C, C-4')
 121.3 (1C, C-3)
 119.7 (2C, C-2', C-6')
 118.2 (1C, C-6)
 10 115.3 (1C, C-7)
 112.3 (1C, C-4)
 47.5 (2C, C-10, C-12)
 34.5(1C, C-8)
 32.7 (2C, C-9, C-13)
 15 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 3140 (NH), 3039 (NH), 2801, 1596, 1476, 1455, 1402, 1218, 1174, 941

Exemple 4

3-(N-méthylpiperidin-4-yl)-5-phénoxyindole



20

A une solution de 2.57 g (8.44 mmoles) de 3-[1-méthyl-(1,2,5,6-tétrahydro)pyridin-4-yl]-5-phénoxyindole dans 80 ml d'éthanol, on ajoute une quantité catalytique de palladium hydroxyde à 20 %. On chasse l'air avec un flux d'argon puis on fait buller jusqu'à saturation de l'hydrogène. On laisse sous agitation à température ambiante durant 20 heures. On filtre sur papier le palladium et on évapore le filtrat. On obtient un précipité blanc que l'on met à

25

sécher à l'étuve sous vide à 50°C durant 2 heures. Le précipité est lavé avec 250 ml d'eau filtrée sous forte agitation durant 3 heures. Le milieu est filtré puis le précipité est remis dans 20 ml d'eau filtrée puis congelé avant d'être lyophilisé. On récupère 0.603 g (1.97 mmoles) de 3-(N-méthylpipéridin-4-yl)-5-phénoxyindole sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 51%

F : 149-150°C

Rf : 0.53 ((7/3+0.3 (Toluène/éthanol/NH_{3, aq})))

SM (APCl)⁺ : m/z 307 (M+H)⁺

10 (APCl)⁻ : m/z 305 (M-H)⁻

RMN du ¹H (CD₃OD) : δ (ppm)

7.32 (d, 1H, H-7, J_{H7-H6} = 8.7 Hz)

7.3 à 7.21 (m, 3H, H-3', H-5', H-4)

7.06 (s, 1H, H-2)

15 6.96 (tt, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7.3 Hz)

6.97 (m, 2H, H-2', H-6')

6.8 (dd, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8.7 Hz, J_{H6-H4} = 2.2 Hz)

2.96 (m, 2H, H-c1_(éq ou ax) et/ou H-c2_(éq ou ax))

2.97 (m, 1H, H-a)

20 2.98 (s, 3H, CH₃)

2.99 (m, 2H, H-c1_(éq ou ax) et/ou H-c2_(éq ou ax))

2.0 (m, 2H, H-b1_(éq ou ax) et/ou H-b2_(éq ou ax))

1.8 (m, 2H, H-b1_(éq ou ax) et/ou H-b2_(éq ou ax))

RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

25 161.3 (1C, C-1')

150.1 (1C, C-5)

135.4 (1C, C-7a)

130.5 (2C, C-3', C-5')

128.5 (1C, C-3a)

30 122.7 (1C, C-4', C-2)

121.0 (1C, C-3)

117.9 (2C, C-2', C-6')

116.0 (1C, C-6)

113.2 (1C, C-7)

110.6 (1C, C-4)

57.1 (2C, C-c)

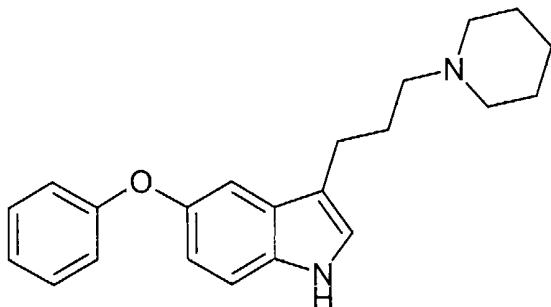
46.5 (1C, CH₃)

5 34 (1C, C-a)

33.7 (2C, C-b)

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3127(N-H_{indole}) ; 3099; 3042; 2936 ; 2918 ; 2851 ; 2787 ; 1579 ; 1486 ;1460
(CH₃) ; 1230 ou 1209 (Ar-O-Ar)

10

Exemple 5**5-phénoxy-3-(3-N-pipéridinylpropyl)indole**

A une suspension de 4.6 g (33.6 mmoles) de carbonate de potassium dans 7 ml
 15 (70.8 mmoles ;2.1 éq) de pipéridine, on ajoute 5 ml (33.6 mmoles ;1 éq) de 2-(4-
 chlorobutyl)-1,3-dioxolane. On porte le mélange à reflux durant 125 minutes. A
 température ambiante, on verse le milieu réactionnel dans un bécher contenant
 150 ml d'eau. On extrait la phase aqueuse avec 3 fois 150 ml d'acétate d'éthyle.
 Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur coton et
 20 évaporées. On obtient une huile jaune pâle que l'on place au réfrigérateur pour la
 nuit.

A une suspension de 6.86 g (29 mmoles) de 5-phénoxyphénylhydrazine dans
 250 ml d'une solution d'acide sulfurique à 4%, on ajoute l'huile obtenue
 précédemment. On laisse sous agitation à température ambiante durant 80
 25 minutes avant de porter le mélange à 75 °C durant 45 minutes. Puis on ajoute
 lentement et par petite quantité 250 ml d'une solution aqueuse saturée en
 hydrogénocarbonate de sodium. On extrait avec 1.2 l d'acétate d'éthyle. La

phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur coton puis évaporée. On purifie le brut réactionnel sur colonne flash (support : silice ; conditionnement : 9/1 (CH₂Cl₂/MeOH) ; éluant : gradient de 9/1 (CH₂Cl₂/MeOH) à 7/3+0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.aq.) pour obtenir une huile jaune que l'on fait
 5 précipiter dans l'éther. On recristallise le produit successivement dans l'éther puis l'heptane. Le précipité est ensuite purifié sur colonne à pression atmosphérique (support : silice ; conditionnement : 9/1/0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.aq.) ; éluant : identique) pour obtenir 57 mg (0.17 mmoles) de 5-phénoxy-3-(3-N-pipéridinylpropyl)indole sous forme de cristaux blancs.

10 Rendement : 20 %

F : 109 - 110 °C

Rf : 0.4 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.32%,90/10/0.2)

SM (APcl)⁺:m/z 335 (M+H)⁺

(APcl)⁻:m/z 333 (M-H)⁻

15 RMN du ¹H (CD₃OD) : δ (ppm)

7.31 (d, 1H, H-7, J_{H7-H6} = 8.7 HZ)

7.28 à 7.21 (m, 2H, H-3', H-5')

7.15 (d, 1H, H-4, J_{H4-H6} = 2.0 HZ)

7.06 (s, 1H, H-2)

20 6.97 (tt, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7.3 HZ, J_{H4'-H6'} = 1.0 HZ)

6.90 à 6.85 (m, 2H, H-2', H-6')

6.81 (dd, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8.7 HZ, J_{H6-H4} = 2.2 HZ)

2.69 (t, 2H, H-a, J_{HA-HB} = 7.3 Hz)

2.42 à 2.34 (m, 6H, H-2'', H-6'', H-c)

25 1.94 à 1.8 (m, 2H, H-b)

1.62 à 1.53 (m, 4H, H-3'', H-5'')

1.46 à 1.43 (m, 2H, H-4'')

RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

161.2 (1C, C-1')

30 150.4 (1C, C-5)

135.3 (1C, C-7a)

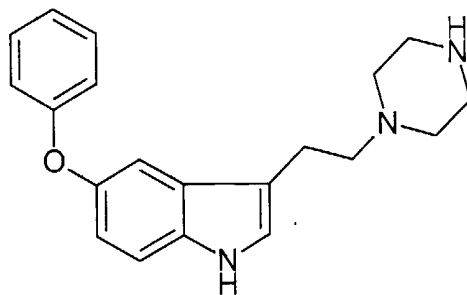
130.5 (2C, C-3', C-5')

129.4 (1C, C-3a)

- 124.4 (1C, C-2)
 122.8 (1C, C-4')
 118.0 (2C, C-2', C-6')
 116.1 (1C, C-3)
 5 115.9 (1C, C-6)
 113.1 (1C, C-7)
 110.1 (1C, C-4)
 60.3 (1C, C-c)
 55.5 (2C, C-2'', C-6'')
 10 28.1 (1C, C-b)
 26.4 (2C, C-3'', C-5'')
 25.2 (1C, C-4'')
 24.11 (1C, C-a)
 IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$
 15 3231 (N-H_{indole}) ; 1219 (Ar-o-Ar) ; 2948 ; 2800 ; 2763 ; 1487 ; 1454

Exemple 6

5-Phénoxy-3-[2-(piperazin-1-yl)éthyl]indole



- 20 A un mélange de 4g (13,3 mmol, 1éq.) de 2-{3-[(4-tert-butyloxycarbonyl) pipérazinyl]propyl}-1,3-dioxolane en présence de 3,15 g (13,3 mmol, 1 éq.) de chlorhydrate de 4-phénoxyphénylhydrazine sont ajoutés 110 mL d'une solution d'acide sulfurique à 4 %. La suspension obtenue est chauffée à 90°C pendant 2 heures puis refroidie à température ambiante. On obtient un précipité blanc. Le
 25 milieu est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée pour donner 2,41 g d'huile marron. Cette huile

est purifiée sur colonne Büchi (support : silice 5-20 μm , P=20 bars, éluant : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 90/10/2) pour donner après lyophilisation 417 mg de 5-Phénoxy-3-[3-(pipérazin-1-yl)éthyl]indole sous forme de poudre blanche.

5 Rendement : 45 %

F : 152°C

Rf : 0,30 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 92/8/1)

SM (APCl⁺) : m/z : 322 (M+H)⁺

RMN du ¹H (CD₃OD) : δ (ppm)

10 7,32 (d, 1H, H-7, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 8,7\text{Hz}$)

7,25 (m, 2H, H-3', H-5')

7,17 (d, 1H, H-4, $J_{\text{H}4-\text{H}6} = 2,1\text{Hz}$)

7,10 (s, 1H, H-2)

6,97 (t, 1H, H-4', $J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 7,3\text{Hz}$)

15 6,88 (d, 2H, H-2', H-6', $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 7,9\text{Hz}$)

6,82 (dd, 1H, H-6, $J_{\text{H}6-\text{H}7} = 8,7\text{Hz}$, $J_{\text{H}6-\text{H}4} = 2,1\text{Hz}$)

2,88 (m, 6H, 2Ha, 4Hd)

2,60 (m, 6H, 2Hb, 4Hc)

RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

20 161,1 (1C, C-1')

150,5 (1C, C-5)

135,2 (1C, C-7a)

130,5 (2C, C-3', C-5')

129,3 (1C, C-3a)

25 124,7 (1C, C-2)

122,8 (1C, C-4')

118,1 (2C, C-2', C-6')

116,0 (1C, C-6)

113,9 (1C, C-3)

30 113,2 (1C, C-7)

109,9 (1C, C-4)

61,0 (1C, C-b)

54,6 (2C, C-c)

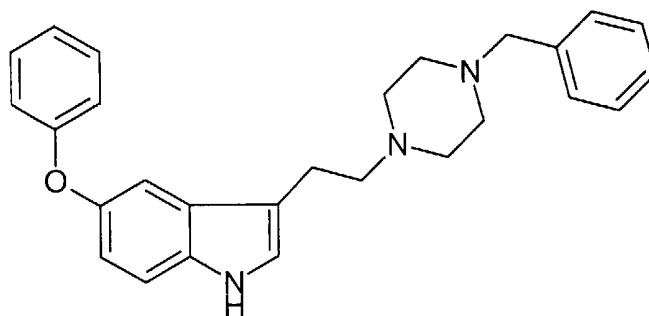
46,0 (2C, C-d)

23,2 (1C, C-a)

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

3415 à 2906 (NH), 1587 (NH), 1488 et 1466 (C-N), 1215 (Ar-O-Ar)

5

Exemple 7**5-phénoxy-3-[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]indole**

A une solution de 930 mg (2,9 mmol, 1 éq.) de 5-phénoxy-3-[2-(piperazin-1-yl)éthyl]indole dans 35 mL d'acétonitrile est ajouté 768 mg (7,2 mmol, 2,5 éq.) de carbonate de sodium. Après 30 minutes d'agitation à 50°C, 414 μL (3,5 mmol, 1,2 éq.) de bromobenzyle sont ajoutés rapidement. Le mélange est chauffé à reflux 2 heures, puis refroidi à température ambiante. Après filtration et lavage à l'acétonitrile, le filtrat est concentré pour donner 1,51 g de mousse orange. La mousse obtenue est purifiée sur Büchi (support : silice 5-20 μm , éluant : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/2)) pour donner 950 mg de mousse blanche, qui est purifiée sur colonne Büchi (support : silice 5-20 μm , P= 20 bars, éluant : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (96/4/1)) pour donner 394 mg de 5-phénoxy-3-[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]indole sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 80 %

F : 48 °C

Rf : 0,22 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (96/4/1))

SM (APCl^+) : m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$)RMN du ^1H (CD_3OD) : δ (ppm)

7,33-7,21 (m, 8H, H-7, H-3', H-5', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'')

25

7,16 (d, 1H, H-4, $J_{H4-H6} = 2,1$ Hz)

7,09 (s, 1H, H-2)

6,96 (t, 1H, H-4', $J_{H4'-H5'} = 7,3$ Hz)

6,87 (d, 2H, H-2', H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 8$ Hz)

5 6,81 (dd, 1H, H-6, $J_{H6-H7} = 8,7$ Hz, $J_{H6-H4} \approx 2,2$ Hz)

3,52 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$)

2,95-2,40 (3 m, 12H, CH_2)

RMN du ^{13}C (CD_3OD) : δ (ppm)

161,5 (1C, C-1')

10 150,9 (1C, C-5)

138,6 (1C, C-1'')

135,5 (1C, C-7a)

131,2 (2C, C-3'', C-5'')

130,9 (2C, C-3', C-5')

15 129,7 (2C, C-2'', C-6'')

129,7 (1C, C-3a)

128,9 (1C, C-4'')

125,1 (1C, C-2)

123,2 (1C, C-4')

20 118,5 (2C, C-2', C-6')

116,4 (1C, C-3)

114,3 (1C, C-6)

113,6 (1C, C-7)

110,3 (1C, C-4)

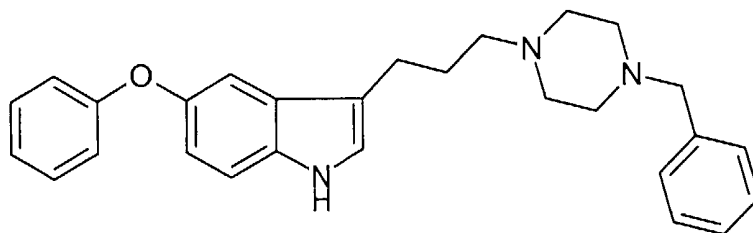
25 64,3 et 60,8 (2C, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$, C-b)

54,2 et 53,9 (4C, C-c₁, C-c₂, C-d₁, C-d₂)

23,8 (1C, C-a)

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

3423 à 2800 (NH), 1578 (NH), 1218 (Ar-O-Ar)

Exemple 8**5-Phénoxy-3-[3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propyl]indole**

A la 5-phénoxy-3-[3-(pipérazin-1-yl)propylindole] (2,12g ; 6,33 mmoles) en
 5 solution dans 130 mL d'acétonitrile est ajouté du carbonate de sodium (1,34g ;
 12,66 mmoles, 2 équ.) puis du bromure de benzyle (0,9 mL ; 7,59 mmoles ; 1,2
 équ.). Le mélange est porté à reflux pendant deux heures et demie, puis refroidi à
 température ambiante pour être filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé pour obtenir
 3g d'une mousse orange. Cette mousse est purifiée par chromatographie sur
 10 Büchi (support : silice 5-20 μm , P=20 bars, éluant :
 dichlorométhane/éthanol/ammoniaque : 98/2/2) pour obtenir 513 mg de produit
 qui est repurifié par une seconde chromatographie sur Büchi (support : silice 5-
 20 μm , P=20 bars, éluant : solvants HPLC
 dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 98/2/1) pour donner 358 mg de 5-
 15 phénoxy-3-[3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propyl]indole sous forme d'une mousse
 blanche.

Rendement : 49 %

F : <38°C

Rf : 0,37 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 98/2/1)

20 SM (APCl⁻) : m/z : 424 (M-H)⁻

SM (APCl⁺) : m/z : 426 (M+H)⁺

RMN du ¹H (CD₃OD) : (ppm)

7.35 -7.20 (m, 8H, H-7, H-3', H-5', H-2'', H-6'', H-3'', H-5'', H-4'')

7.15 (d, 1H, H-4, J_{H4,H6} = 2.1 Hz)

25 7.06 (s, 1H, H-2)

6.95 (t, 1H, H-4', J_{H4',H5'} = J_{H-4',H-3'} = 7.3 Hz)

6.87 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H-2',H-3'} = 8.0 Hz)

6.81 (dd, 1H, H-6, J_{H6,H7} = 8.7Hz, J_{H6,H4} = 2.1 Hz)

3.50 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph)

2.70 (t, 2H, H-a, H-a')

2.42 (m, 10H, H-c, H-c', H-d1, H-d1', H-d2, H-d2', H-e1, H-e1', H-e2, H-e2')

1.85 (m, 2H, H-b, H-b')

5 RMN du ^{13}C (CD_3OD) : δ (ppm)

161.2 (1C, C-1')

150.3 (1C, C-5)

138.2 (1C, C-1'')

135.2 (1C, C-7a)

10 130.8 (2C, C-3'' et C-5'')

130.5 (2C, C-3' et C-5')

129.4 (1C, C-3a)

129.3 (2C, C-2'' et C-6'')

128.5 (1C, C-4'')

15 124.5 (1C, C-2)

122.7 (1C, C-4')

118.0 (2C, C-2' et C-6')

116.0 (1C, C-3)

115.9 (1C, C-6)

20 113.1 (1C, C-7)

110.1 (1C, C-4)

63.9 (1C, $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph)

59.3 (1C, C-c)

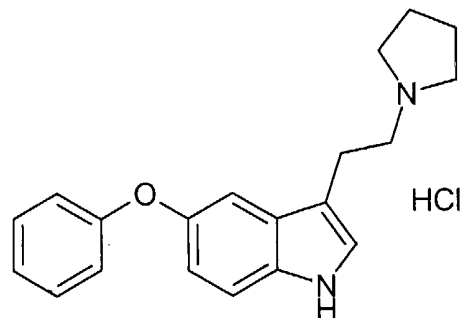
53.8 et 53.5 (4C, C-d1, C-d2, C-e1, C-e2)

25 28.2 (1C, C-b)

23.8 (1C, C-a)

IR (KBr) : ν (cm^{-1})

3423 (NH), 1573 (NH), 1215 (Ar-O-Ar).

Exemple 9**chlorhydrate du 5-phénoxy-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]indole**

A une solution de 5 ml (38 mmoles) de 2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolane dans 5
5 ml (60 mmoles ; 1.6 éq) de pyrrolidine, on ajoute 5.23 g (38 mmoles ; 1 éq) de
carbonate de potassium. On laisse agiter à température ambiante durant 19
heures. On porte le mélange à reflux durant 2 heures. A température ambiante,
on ajoute 250 ml d'eau. On extrait la phase aqueuse avec 2 fois 250 ml de
dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium,
10 filtrées sur coton et évaporées. On obtient une huile jaune pâle que l'on place au
réfrigérateur pour la nuit.

A une suspension de 5.91 g (25 mmoles, 0.66 éq) de 5-phénoxyphénylhydrazine
dans 200 ml d'une solution d'acide sulfurique à 4%, on ajoute l'huile obtenue
précédemment. On laisse sous agitation à température ambiante durant 20
15 minutes avant de porter le mélange à 94 °C durant 30 minutes. A température
ambiante, on ajoute lentement et par petite quantité 200 ml d'une solution
aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On extrait avec 3 fois 500
ml de dichlorométhane puis 500ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est
séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur coton puis évaporée. On purifie le brut
20 réactionnel sur colonne flash (support : silice ; conditionnement : 9/1/0.2
(CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) ; éluant : 9/1/0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃)) pour obtenir un
précipité blanc qui correspond au sulfate du produit attendu. On lave le produit
avec une solution de soude à 0.1 N et on extrait avec du dichlorométhane. La
phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur coton puis
25 évaporée. On obtient un précipité jaune que l'on recristallise successivement
dans l'heptane et le diéthyl éther. On dissout le précipité dans un mélange

éther/dichlorométhane (50/50) puis on ajoute quelques gouttes d'éther saturé en HCl à froid afin d'obtenir le chlorhydrate. On récupère un précipité jaune que l'on recristallise dans l'acétone pour obtenir 98.6 mg (0.29 mmoles) du chlorhydrate du 5-phénoxy-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]indole sous forme de cristaux blancs.

5 Rendement : 14.8 %

Rf : 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.aq, 90/10/0.2)

SM (APcl)⁺:m/z 307 (M-HCl+H)⁺

(APcl)⁻:m/z 305 (M-HCl-H)⁻

RMN du ¹H (CD₃OD) : δ (ppm)

10 7.38 (d, 1H, H-7, J_{H7-H6} = 8.7 Hz)

7.29 à 7.21 (m, 4H, H-3', H-5', H-2, H-4)

6.97 (tt, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7.3 Hz)

6.9 à 6.84 (m, 3H, H-2', H-6', H-6)

3.5 à 3.35 (m, 4H, H-b, H-c)

15 3.15 (t, 2H, H-a, J=7.5 Hz)

2.05 (m, 4H, H-d)

RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

161.0 (1C, C-1')

150.8 (1C, C-5)

20 135.3 (1C, C-7a)

130.6 (2C, C-3', C-5')

128.8 (1C, C-3a)

125.8 (1C, C-2)

122.9 (1C, C-4')

25 118.0 (2C, C-2', C-6')

116.6 (1C, C-6)

113.6 (1C, C-7)

110.2 (1C, C-3)

119.8 (1C, C-4)

30 56.6 (1C, C-b)

55.2 (2C, C-c)

23.9 (2C, C-d)

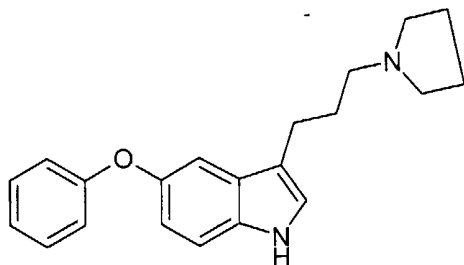
23.1 (1C, C-a)

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$

3165 (N-H_{indole}) ; 1223 (Ar-o-Ar) ; 2947 ; 2674 ; 2575 ; 2475, 1595, 1574, 1477 ;
1454

5 **Exemple 10**

5-Phénoxy-[3-(pyrrolidin-1-yl)-propyl]indole



A une solution de 5 ml (33 mmoles) de 2-(4-chlorobutyl)-1,3-dioxolane dans 7 ml
10 (84 mmoles ; 2.5 éq) de pyrrolidine, on ajoute 4.6 g (33 mmoles ; 1 éq) de
carbonate de potassium. On porte le mélange à reflux (96 °C) durant 1.5 heures.
A température ambiante, on ajoute 70 ml d'eau. On extrait la phase aqueuse
avec 3 fois 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur
sulfate de sodium, filtrées sur coton et évaporées. On obtient une huile jaune
15 pâle que l'on place au réfrigérateur pour la nuit.

A une suspension de 4.4 g (19 mmoles, 0.66 éq) de 5-phénoxyphénylhydrazine
dans 125 ml d'une solution d'acide sulfurique à 4%, on ajoute l'huile obtenue
précédemment. On laisse sous agitation à température ambiante durant 20
minutes avant de porter le mélange à 80 °C durant 1.5 heures. A température
20 ambiante, on ajoute lentement et par petite quantité 125 ml d'une solution
aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On extrait avec 2 L d'
acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur
coton puis évaporée. On purifie le brut réactionnel sur colonne flash (support :
silice ; conditionnement : 9/1/0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) ; éluant : gradient de
25 9/1/0.2 à 8/2/0.2 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃)) pour obtenir une huile jaune. On dissous
l'huile dans le minimum d'éther et on évapore ; on obtient un précipité jaune.
Après une recristallisation dans l'heptane, on passe de la base au chlorhydrate
par ajout d'une solution d'éther saturée en acide chlorhydrique .On repasse à la

base avec un lavage avec une solution d'hydroxyde de sodium 0.1 N. On extrait avec 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton et évaporée pour obtenir une huile jaune que l'on fait précipiter dans un mélange 9/1 heptane/éther. Le précipité est filtré sur Whatman et séché
 5 d'abord à l'étuve sous vide à 50°C puis au lyophilisateur pour donner 430 mg (1.34mmoles) de 5-phénoxy-[3-(pyrrolidin-1-yl)-propyl]indole sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 24 %

F : 93.5-94.2°C

10 Rf : 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.aq, 90/10/0.2)

SM (APcl)⁺:m/z 321 (M +H)⁺

(APcl)⁻:m/z 319 (M -H)⁻

m/z 320 (M)⁻

RMN du ¹H (CD₃OD) : δ (ppm)

15 7.32 (d, 1H, H-7, J_{H7-H6} = 8.7 Hz)

7.25 (t, 2H, H-3', H-5', J_{H'3-H'2} = 7.8 Hz)

7.15 (d, 1H, H-4, J_{H4-H6} = 2.1 Hz)

7.06 (s, 1H, H-2)

6.97 (t, 1H, H'-4, J_{H'4-H'3} = 7.28 Hz)

20 6.88 (d, 2H, H'-2, H'-6, J_{H'2-H'3} = 7.8 Hz)

6.79 (dd, 1H, H-6, J_{H7-H6} = 8.7 Hz, J_{H4-H6} = 2.1 Hz)

2.72 (t, 2H, H-a, J_{Ha-Hb} = 7.3 Hz)

2.53 (m, 6H, H-d, H-c)

1.90 (m, 2H, H-b)

25 1.78 (m, 4H, H-e)

RMN du ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm)

161.10 (1C, C-1')

151.9 (1C, C-5)

135.2 (1C, C-7a)

30 130.5 (2C, C-3', C-5')

129.3 (1C, C-3a)

124.4 (1C, C-2)

122.7 (1C, C-4')

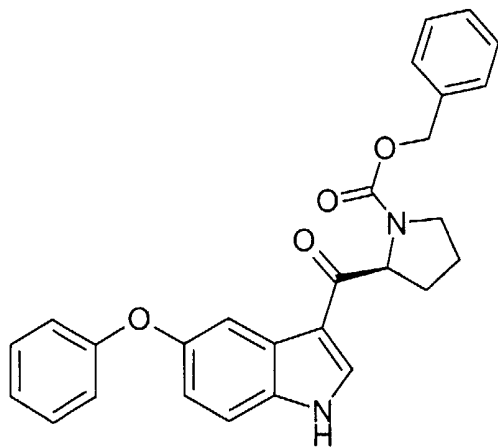
- 118.0 (2C, C-2', C-6')
- 116.1 (1C, C-3)
- 115.9 (1C, C-6) 113.1 (1C, C-7)
- 110.2 (1C, C-4)
- 5 57.4 (1C, C-c)
- 54.9 (2C, C-d)
- 30.4 (1C, C-b)
- 24.1 (3C, C-a, C-e)
- IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$
- 10 3429 (N-H_{indole}); 1217 (Ar-o-Ar); 3086; 2916; 2804; 1453

Exemple 11

Intermédiaires :

(S)-3-[[N-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]-5-phénoxyindole

15



- A une solution incolore de 2,95 g (11,72 mmol) de carbobenzyloxy-L-proline 98% dans 9 mL de dichlorométhane anhydre sous argon, à température ambiante
- 20 (22°C), on additionne 30 μL de diméthylformamide anhydre puis lentement 1,57 mL (17,58 mmol ; 1,5 éq) de chlorure d'oxalyle 98%. Après 4 heures sous agitation à température ambiante la solution jaune est évaporée sous pression réduite. Le résidu jaune est repris dans 12 mL d'hexane anhydre puis après évaporation sous pression réduite, on ajoute au résidu huileux jaune 12 mL de
- 25 toluène anhydre.

A une suspension gris clair de 3,9 g (18,66 mmol ; 2 éq) de 5-phénoxyindole dans 60 mL de toluène anhydre, sous argon à 0°C, on additionne lentement, 8,20 mL (24,61 mmol ; 2,1 éq) de bromure d'éthylmagnésium. Après 15 minutes à 0°C, on ajoute goutte à goutte, à la solution caramel obtenue, le chlorure d'acide
 5 de la carbobenzyloxy-L-proline. Le milieu est laissé sous vive agitation toute une nuit, puis le mélange réactionnel orangé est traité. Après ajout de 100 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 90 mL d'acétate d'éthyle, la suspension est laissée sous agitation pendant 1 heure puis filtrée sur fritté afin de casser l'émulsion. Après séparation, la phase aqueuse est extraite par 3x60 mL
 10 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jaunes sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Les 9,9 g de résidu huileux marron clair sont triturés avec 300 mL de diéthyléther pour donner après filtration et séchage, 4,20 g de 3-[[N-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-(2S)-yl]carbonyl]-5-phénoxyindole sous la forme d'un solide blanc.

15 Rendement : 81%

F : 181,1°C

Rf : 0,65 (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10)

SM (APCl-) : m/z 439 (M-H)⁻

RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : (ppm)

20 9,46 (s, 1H, H-1)

7,99 (d, 1H, H-4, J_{H4-H6} = 2,2 Hz)

7,78-7,83 (m, 2H, H-2, H-7)

7,27-7,43 (m, 6H, H-2''', H-6''', H-3', H-5', H-4', H-4''')

6,92-7,13 (m, 5H, H-2', H-6', H-3''', H-5''', H-6)

25 4,91-5,22 (m, 3H, CH₂, H-2'')

3,40-3,73 (m, 2H, 2H-5'')

2,20-2,41 (m, 1H, H-3'')

1,86-2,09 (m, 3H, 2H-4'' et H-3'')

RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

30 194,0 (1C, C=O)

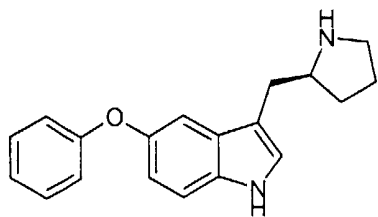
158,9(1C, COO)

155,4 (1C, C-1')

153,0 (1C, C-5)

- 137,3 (1C, C-1''')
- 132,9 (1C, C-2)
- 132,3 (1C, C-7a)
- 129,9 (2C, C-3' ;C-5' ou C-3''' ;C-5''')
- 5 128,8 (2C, C-3' ;C-5' ou C-3''' ;C-5''')
- 128,3 (1C, C-3a)
- 128,0 (2C, C-2''' et C-6''')
- 127,7 (1C, C-4''')
- 122,8 (1C, C-4')
- 10 118,3 (2C, C-2' et C-6')
- 117,2 (1C, C-6)
- 115,2 (1C, C-3)
- 112,9 (1C, C-7)
- 112,3 (1C, C-4)
- 15 67,1 (1C, C-2'' ou CH₂)
- 62,8 (1C, CH₂ ou C-2'')
- 47,5 (1C, C-5'')
- 31,5 (1C, C-3'')
- 24,3 (1C, C-4'')
- 20 $[\alpha]_D^{20} = -137^\circ$ (c= 0.265g/100ml, MeOH)

5-phénoxy-3-[(2S)-pyrrolidin-2-ylméthyl]-1H-indole



25

A une suspension de 1,22 g (53,18 mmol ; 6 équ) de borohydrure de lithium 95% dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre, sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante (22°C), 15,2 mL (0,115 mol ; 13 équ) de chlorure de triméthylsilane 98%. A la suspension blanche, laissée 5 minutes sous

agitation à température ambiante, on ajoute 3,90 g (8,86 mmol ; 1 éq) de 3-[N-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-(2S)-yl]carbonyl-5-phénoxy-1H-indole en solution dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. La suspension jaune pâle est laissée 15 heures sous agitation à température ambiante puis chauffée au reflux 1 heure.

5 Après refroidissement, l'excès d'hydruure est neutralisé avec 50 mL de méthanol et la solution jaune est laissée sous agitation pendant 30 minutes puis est évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux marron est basifié à l'aide d'une solution de NaHCO₃ saturée (pH = 7 - 8). On ajoute sous forte agitation 50 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. On observe la formation d'une émulsion et

10 d'un précipité que l'on filtre sur fritté et qui conduit à 390 mg d'un solide blanc. La phase organique après séparation, puis concentration sous pression réduite est filtrée sur fritté. Les 780 mg de précipité blanc cassé obtenus sont lavés avec 20 ml de méthanol pour conduire après filtration sur micropore à 522 mg du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

15 Rendement : 37%

F : 55°C

Rf : 0,52 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5, silice greffée amino)

SM (APCl⁺) : m/z 293 (M+H)⁺

(APCl⁻) : m/z 291 (M-H)⁻

20 RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

8,65 (sl, 1H, H-1)

7,24-7,35 (m, 4H, H-7, H-4, H-3', H-5')

7,07 (s, 1H, H-2)

7,00 (t, 1H, H-4', J_{H4'-H3'} = J_{H4'-H5'} = 7,4 Hz)

25 6,87-6,93 (m, 3H, H-6', H-2', H-6)

3,26-3,45 (m, 1H, H-2'')

2,96-3,02 (m, 1H, H-5'')

2,73-2,93 (m, 3H, 2H-a, H-5''')

2,05 (sl, 1H, H-1'')

30 1,60-1,92 (m, 3H, H-3'', 2H-4'')

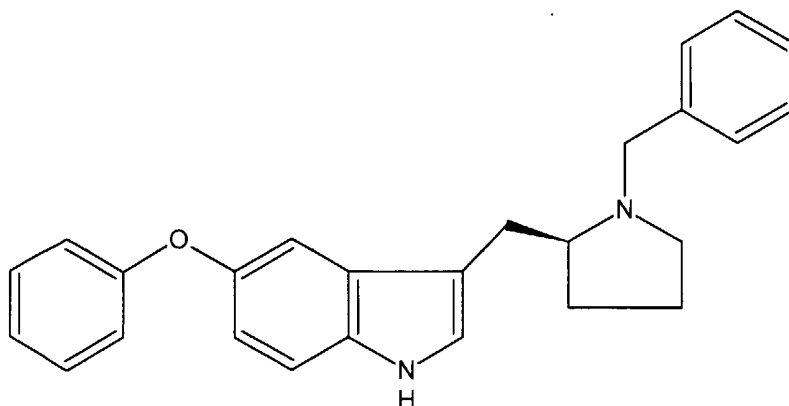
1,32-1,46 (m, 1H, H-3''')

RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

159,9 (1C, C-1')

- 149,6 (1C, C-5)
 133,7 (1C, C-7a)
 129,8 (2C, C-3' et C-5')
 128,8 (1C, C-3a)
 5 124,1 (1C, C-2)
 122,1 (1C, C-4')
 117,3 (2C, C-2' et C-6')
 115,7 (1C, C-6)
 114,7 (1C, C-3)
 10 112,3 (1C, C-7)
 110,0 (1C, C-4)
 59,7 (1C, C-2'')
 46,5 (1C, C-5'')
 31,9 (1C, C-a ou C-3'')
 15 31,9 (1C, C-3'' ou C-a)
 25,5 (1C, C-4'')
 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 3410 (NH_{ind}), 1217 (C_{ar}-O-C),
 [α]_D²⁰ = +3° (c= 0.265g/100ml, MeOH)

20

Exemple 12**3-{[(2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl]méthyl}-5-phénoxy-1H-indole**

- A une suspension blanche de 400 mg (1,37 mmol ; 1 éq) de 5-phénoxy-3-[(2S)-
 25 pyrrolidin-2-ylméthyl]-1H-indole dans 75 ml de dichlorométhane, sous courant
 d'azote, on ajoute, à température ambiante (19°C), 80 μ L (1,37 mmol ; 1 éq)

d'acide acétique, puis 142 μ L (1,37 mmol ; 1 eq) de benzaldéhyde. Enfin, 958mg (4,38 mmol ; 3,2 eq) de triacétoxyborohydrure de sodium est introduit au mélange et la solution blanchâtre est agitée pendant 18 heures.

Le milieu réactionnel est traité par 40 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est basifiée par 60 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 . Le mélange est extrait par 4x40 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, puis concentrée sous pression réduite, pour conduire à 360 mg du produit attendu sous la forme d'une huile jaune. Les 360 mg sont purifiés sur chrompack (support : silice RP18 ; éluant : 80% acetonitrile + 0,1 % d'ammoniaque à 28% ; 20 % H_2O ; dépôt : solide ; pression : 1 bar ; débit 40 mL/min) pour conduire à une huile incolore. L'huile est triturée dans 20 ml de diéthylether et après évaporation sous pression réduite, séchage sous vide pendant 2 jours on obtient 230 mg de 3-{{(2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl}méthyl}-5-phénoxy-1H-indole sous la forme d'un solide blanc.

15 Rendement : 69%

Rf : 0,64 (95/5 Toluène/EtOH, silice greffée amino)

SM (APCl+) : m/z 383 (M+H)⁺

(APCl-) : m/z 381 (M-H)⁻

RMN du ¹H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

20 8,18 (sl, 1H, H-1)

7,16-7,36 (m, 9H, H-4''', H-4, H-5', H-3', H-3''', H-5''', H-6''', H-2''', H-7)

7,13 (d, 1H, H-2, ³J_{H2-H1}=1,9 Hz)

7,02 (t, 1H, H-4', ³J_{H4'-H3'}=³J_{H4'-H5'}=7,4 Hz)

6,88-6,96 (m, 3H, H-6', H-2', H-6)

25 4,12 (d, 1H, H-b, ²J_{Hb-Hb}= 13 Hz, CH_2 -Ph)

3,27 (d, 1H, H-b, ²J_{Hb-Hb}= 13 Hz, CH_2 -Ph)

3,08 (dd, 1H, H-a, ²J_{Ha-Ha}=13,8 Hz, ³J_{Ha-H2}=3,2 Hz, (- CH_2 -ind))

2,86-2,93 (m, 1H, H-5'')

2,73-2,83 (m, 1H, H-2'')

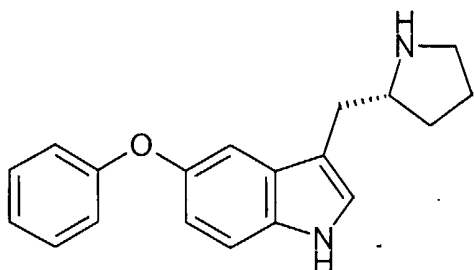
30 2,86-2,93 (m, 1H, H-a)

2,11-2,21 (m, 1H, H-5'')

1,50-1,90 (m, 4H, H-3'', H-3'', H-4'', H-4'')

RMN du ¹³C (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

- 159,9 (1C, C-1')
149,6 (1C, C-5)
140,6 (1C, C-1''')
133,5 (1C, C-7a)
5 129,8 (2C, C-3''' et C-5''' ou C-3' et C-5')
129,1 (2C, C-3' et C-5' ou C-3''' et C-5''')
129,0 (1C, C-3a)
128,4 (2C, C-2''' et C-6''')
127,0 (1C, C-4''')
10 124 (1C, C-2)
122,1 (1C, C-4')
117,3 (2C, C-2' et C-6')
115,8 (1C, C-6)
114,6 (1C, C-3)
15 112,2 (1C, C-7)
110,2 (1C, C-4)
64,7 (1C, C-2'')
59,3 (1C, C-b ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$))
54,8 (1C, C-5'')
20 31,1 (1C, C-3'')
30,5 (1C, C-a ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-ind}$))
22,5 (1C, C-4'')
IR (KBr) : ν (cm^{-1})
3417 (NH_{ind}), 1209 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}$),
25 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45^\circ$ (c= 0.240g/100ml, MeOH)

Exemple 13**5-phénoxy-3-[(2R)-pyrrolidinylméthyl]-1H-indole**

5 A une suspension de 830 mg (36 mmol ; 6 équ) de borohydrure de lithium dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 9,3 ml (72 mmol ; 12 équ) de chlorure de triméthylsilane. A la suspension blanche, laissée 5 minutes sous agitation à température ambiante, on ajoute 2,64 g (6 mmol ; 1 équ) de 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-(2R)-yl]carbonyl-5-phénoxy-1H-indole en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. La suspension beige est laissée 3 heures sous agitation à température ambiante puis chauffée au reflux 3 heures. Après refroidissement, l'excès d'hydrure est neutralisé avec 20 ml de méthanol et la solution jaune est évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux marron est dissous dans 50 ml d'eau

10 puis extrait avec 4x50 ml d'acétate d'éthyle. Dans la phase organique verdâtre on observe la formation d'un précipité que l'on filtre sur fritté et qui conduit à 215 mg d'un solide gris. Le filtrat marron est concentré sous pression réduite puis filtré pour conduire à 380 mg d'un solide beige-gris. Les deux précipités ainsi obtenus contiennent le produit non pur. Le filtrat marron est évaporé sous pression réduite

20 pour conduire à 2,49 g d'une huile marron contenant majoritairement du 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-(2R)-yl]méthyl-5-phénoxy-1H-indole. L'amine de la pyrrolidine est déprotégée en présence d'iodure de triméthylsilane et de méthanol selon la méthode suivante. A l'huile marron dissoute dans 20 ml d'acétonitrile, on additionne, à température ambiante, 1,75 ml (11,69 mmol ; 2 équ) d'iodure de

25 triméthylsilane. La suspension bordeaux est laissée sous agitation pendant 3 heures puis on ajoute 50 ml de méthanol. Après une heure d'agitation, la suspension bordeaux est évaporée sous pression réduite. L'huile bordeaux est dissoute dans 50 ml d'eau puis extraite avec 5x50 ml de diéthyléther. La phase

organique après concentration sous pression réduite est filtrée sur fritté. Les 620 mg de précipité rouille obtenus sont lavés successivement avec 20 ml de diéthyléther et 20 ml de dichlorométhane pour conduire à 430 mg du produit attendu sous la forme d'un précipité jaune pale. L'ensemble des précipités (1,025 g) est réuni, lavé avec 50 ml de diéthyléther puis 50 ml de dichlorométhane pour conduire après séchage à l'étuve sous vide à 880 mg de produit sous la forme d'un solide beige d'une pureté de 98%. Les 880 mg sont purifiés sur chrompack (support : silice RP18 ; éluant : méthanol + 0,1 % d'ammoniaque à 28% ; dépôt : liquide dans l'éluant ; pression : 1 bar ; débit 40 ml/min) pour conduire à une huile incolore. L'huile est triturée dans 20 ml de diéthylether et après évaporation sous pression réduite, séchage sous vide 2 jours on obtient 500 mg de 5-phénoxy-3-[(2R)-pyrrolidinylméthyl]-1H-indole sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 50%

F : 61°C

15 Rf : 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5, silice greffée amino)

SM (APCl⁺) : m/z 293 (M+H)⁺

RMN du ¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm)

10,88 (s, 1H, H-1)

7,26-7,36 (m, 3H, H-7, H-3', H-5')

20 7,18 (m, 2H, H-2, H-4)

7,00 (t, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = J_{H4'-H3'} = 7,3 Hz)

6,88 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H6'-H5'} = 7,9 Hz)

6,79 (dd, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 8,6Hz, J_{H6-H4} = 2,1 Hz)

3,04-3,32 (m, 1H, H-2)

25 2,58-2,89 (m, 4H, H-5, H-a, H-a, H-5)

1,51-1,74 (m, 3H, H-3, 2H-4)

1,19-1,33 (m, 1H, H-3)

RMN du ¹³C (DMSO-d₆) : δ(ppm)

159,2 (1C, C-1')

30 148,1 (1C, C-5)

133,2 (1C, C-7a)

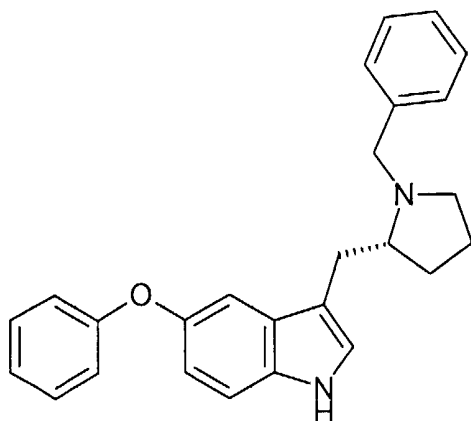
129,7 (2C, C-3' et C-5')

128,2 (1C, C-3a)

- 124,4 (1C, C-2)
 121,8 (1C, C-4')
 116,6 (2C, C-2' et C-6')
 114,3 (1C, C-6)
 5 113,0 (1C, C-3)
 112,3 (1C, C-7)
 109,1 (1C, C-4)
 59,1 (1C, C-2)
 45,9 (1C, C-5)
 10 31,5 (1C, C-a)
 31,3 (1C, C-3)
 24,9 (1C, C-4)
 IR (KBr) : ν (cm⁻¹)
 3420 (NH_{ind}), 3410 (NH), 1220 (C_{ar}-N), 1210 (C_{ar}-O-C),
 15 $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$ (c= 0.28g/100ml, MeOH)

Exemple 14

3-[[*(2R)*-1-benzylpyrrolidin-2-yl]méthyl]-5-phénoxy-1H-indole



- 20 A une suspension jaune de 500 mg (1,71 mmol ; 1 éq) de 5-phénoxy-3-[[*(2R)*-pyrrolidinylméthyl]-1H-indole dans 75 ml de dichloroéthane anhydre, on ajoute, à température ambiante, sous azote, 178 μ l (1,71 mmol ; 1 éq) de benzaldéhyde puis 100 μ l (1,71 mmol ; 1 éq) d'acide acétique. A la suspension jaune, laissée 15 minutes sous agitation à température ambiante, on additionne 1,20 g (5,48 mmol
 25 ; 3,2 éq) de triacétoxyborohydrure de sodium. La suspension est laissée toute la

nuit sous agitation à température ambiante. La suspension jaune pâle est versée dans 50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, basifiée avec 70 ml d'une solution saturée en hydrogencarbonate de sodium puis extraite avec 4x50 ml de dichlorométhane. La phase organique jaune est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite pour conduire à 620 mg d'une huile marron. Les 620 mg de produit sont purifiés successivement sur deux colonnes (support : silice greffée amino, 25-40 m ; éluant : 70/30 dichlorométhane/heptane ; dépôt : liquide dans l'éluant ; h=11 cm ; d=35 mm) , (support : silice greffée amino, 25-40 μ m ; éluant : 60/40 dichlorométhane/heptane ; dépôt : liquide dans l'éluant ; h=11 cm ; d=35 mm) puis sur Chrompack (support : silice RP18 ; éluant : 83/17 méthanol + 0,1 % d'ammoniaque à 28% / eau puis 92/8 méthanol + 0,1 % d'ammoniaque à 28% / eau ; dépôt : liquide dans le méthanol ; pression : 1,5 bar ; débit 40 ml/min) pour conduire à 320 mg de 3-[[[(2R)-1-benzylpyrrolidin-2-yl]méthyl]-5-phénoxy-1H-indole sous la forme d'un solide blanc sous vide et d'une huile beige au contact de l'air.

Rendement : 49%

Rf : 0,32 (CH₂Cl₂, silice greffée amino)

SM (APCl⁺) : m/z 383 (M+H)⁺

RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

8,18 (sl, 1H, H-1)

7,20-7,36 (m, 9H, H-3''', H-5''', H-4, H-3'', H-5'', H-2''', H-6''', H-4''', H-7)

7,13 (d, 1H, H-2, J_{H2-H1}=1,8 Hz)

7,02 (t, 1H, H-4', J_{H4'-H3'}= J_{H4'-H5'}=7,3 Hz)

6,88-6,96 (m, 3H, H-2', H-6', H-6)

4,12 (d, 1H, H-b, ²J_{Hb-Hb}=13 Hz, CH₂-Ph)

3,28 (d, 1H, H-b, ²J_{Hb-Hb}=13 Hz, CH₂-Ph)

3,08 (dd, 1H, H-a, ²J_{Ha-Ha}=13,8 Hz, ³J_{Ha-H2'}=3,2 Hz, (-CH₂-ind))

2,76-2,93 (m, 2H, H-5'', H-2'')

2,61-2,61 (m, 1H, H-a (-CH₂-ind))

2,17 (m, 1H, H-5'')

1,56-1,82 (m, 4H, H-3'', H-3'', H-4'', H-4'')

RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

- 159,9 (1C, C-1')
- 149,6 (1C, C-5)
- 140,6 (1C, C-1''')
- 133,5 (1C, C-7a)
- 5 129,8 (2C, C-3''' et C-5''' ou C-3' et C-5')
- 129,2 (2C, C-3' et C-5' ou C-3''' et C-5''')
- 129,0 (1C, C-3a)
- 128,4 (2C, C-2''' et C-6''')
- 127,0 (1C, C-4''')
- 10 124,0 (1C, C-2)
- 122,1 (1C, C-4')
- 117,3 (2C, C-2' et C-6')
- 115,8 (1C, C-6)
- 114,6 (1C, C-3)
- 15 112,2 (1C, C-7)
- 110,2 (1C, C-4)
- 64,7 (1C, C-2'')
- 59,3 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$)
- 54,8 (1C, C-5'')
- 20 31,2 (1C, C-3'')
- 30,5 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-ind}$)
- 22,5 (1C, C-4'')
- IR (KBr) : ν (cm^{-1})
- 3416 (NH_{ind}), 1222 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}$),
- 25 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 43^\circ$ ($c = 0.29\text{g}/100\text{ml}$, MeOH).

On donnera ci-après les résultats des études pharmacologiques.

- 1 - Le pouvoir inhibiteur des molécules sur l'inflammation induite par
- 30 stimulation du nerf saphène a été mesuré comme suit :
- Vingt-quatre heures après un traitement à la guanéthidine (20 mg/kg, sc) les rats Wistar mâles (220-250g) sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg, ip). Les deux pattes postérieures sont rasées. Après incision dans la partie

supérieure de la cuisse, le nerf saphène est dégagé, coupé, placé sur une électrode de platine et immergé dans une goutte d'huile de paraffine. Seule l'électrode positionnée au niveau de la patte droite est reliée à un stimulateur. Cette dernière représente la patte "stimulée" par opposition à la patte gauche "sham". Le produit (à la dose de 5 µg/kg) ou le solvant correspondant (NaCl 9 % - DMSO) sont administrés via la veine jugulaire, 15 minutes avant la stimulation électrique (SE). Un marqueur plasmatique, le Bleu Evans (20 mg/kg iv) est administré par la veine du pénis 10 minutes avant la SE. Le nerf saphène est stimulé selon les conditions suivantes : 3 V ; 5 Hz ; 1 ms ; 5 minutes (Stimulateur Harvard). A la fin de la SE, un prélèvement sanguin est réalisé par ponction cardiaque et la peau oedémateuse de chaque patte (visualisée par l'extravasation du Bleu Evans) prélevée et pesée ultérieurement. Les animaux sont sacrifiés par overdose d'anesthésique. Les prélèvements sanguins sont centrifugés (3000 tours/minute, pendant 15 minutes). Le plasma est ensuite dilué au 1/100, dans de l'eau distillée. Le marqueur plasmatique est extrait des biopsies de peau selon la méthode de Beach et Steinetz (J. Pharmacol. Exp. Therap., 1961, 131, 400-406). Les peaux prélevées au niveau des pattes postérieures sont placées dans des tubes à col rodé contenant 3 ml d'acide chlorhydrique (36 %). Elles sont alors digérées par une hydrolyse de 2 heures, à 37°C. 3 ml de chlorure de benzalkonium (12,8 %) sont ensuite ajoutés. Après agitation et 30 minutes de repos, le traceur coloré est extrait par 7 ml de dichlorométhane. Les tubes sont agités lentement et périodiquement, pendant une heure. La phase aqueuse (supérieure) est éliminée par aspiration, à l'aide d'une trompe à vide, et la phase organique filtrée sur papier. Le Bleu Evans est dosé dans le plasma et après extraction des biopsies de peau par méthode spectrophotométrique, à 620 nm. L'extravasation plasmatique développée au niveau de chaque patte est exprimée en µl de plasma/g peau. L'œdème neurogène induit par la stimulation du nerf saphène est donnée comme étant la différence de volume de plasma entre la patte "stimulée" et de la patte "contrôle". Les résultats obtenus le même jour avec un groupe de rat traités et un groupe de rat contrôles. Le pouvoir inhibiteur du composé testé est mesuré par le rapport volume-œdème-moyen-rat traitée/ volume-œdème-moyen-rat contrôle.

2 - La réponse contractile vasculaire de type 5HT1B a été mesurée sur des anneaux de veine saphène de lapin sub-maximalement contractés par un tampon physiologique contenant 40 mM de KCl à l'aide d'une installation EMKA technologie. Dans ces conditions, les réponses induites par les agonistes 5HT1B tels que le sumatriptan et la 5-CT sont maximales. La potentielle agoniste 5HT1B des molécules est obtenu par ajouts de doses croissantes de molécule et la concentration donnant 50% de la réponse maximale est utilisée ici comme indicateur (EC50 en M).

3 - La fixation sur les récepteurs 5HT1B/5HT1D de membranes isolées de noyau caudé de bœuf a été mesurée en mesurant le déplacement de 5 nM de 3H5CT par des concentrations croissantes de molécule en présence de 100 nM de 8-OH-DPAT pour masquer les récepteurs 5HT1A et de 100 nM de mesulergine pour masquer les récepteurs 5HT2. La concentration déplaçant 50 % de la fixation totale (IC50 exprimé en M) est utilisée ici comme valeur de réactivité.

4 - La fixation sur les récepteurs 5HT1A de membranes isolées de cerveau de rat a été mesurée en mesurant le déplacement de 1 nM de 3H 8-OH-DPAT par des concentrations croissantes de molécule en présence de 100 nM de mesulergine pour masquer les récepteurs 5HT2. La concentration déplaçant 50 % de la fixation totale (IC50 exprimé en M) est utilisée ici comme valeur de réactivité.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant.

Selon également données à titre comparatif les résultats pour deux composés de référence de type 5-phénoxyindole.

N° exemple	Inhib. Inf. Neuro	EC50 Cont. > 1.10 ⁻⁴	IC50 5HT1A 3,0.10 ⁻⁵	IC50 5HT1B/1D 4,0.10 ⁻⁶
1	55%	> 1.10 ⁻⁴	3,0.10 ⁻⁵	4,0.10 ⁻⁶
2	39%	> 1.10 ⁻⁴	5,5.10 ⁻⁶	6,0.10 ⁻⁶
4	62%	5.10 ⁻⁸	4,3.10 ⁻⁷	1,0.10 ⁻⁷
5	41%	1.10 ⁻⁷	3,8.10 ⁻⁶	4,1.10 ⁻⁷
6	29%	1.10 ⁻⁴	2,0.10 ⁻⁴	1,8.10 ⁻⁵
8	20%	1.10 ⁻⁷	1,8.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁷
9	33%	2,6.10 ⁻⁷	1,2.10 ⁻⁷	2,6.10 ⁻⁷
11	56%	1.10 ⁻⁵	2,8.10 ⁻⁶	2,5.10 ⁻⁶
12	41%	> 1.10 ⁻⁴		5,0.10 ⁻⁵
13	24%	7,5.10 ⁻⁸	1,8.10 ⁻⁶	2,3.10 ⁻⁷
14	58%	7,5.10 ⁻⁸	8,5.10 ⁻⁷	1,1.10 ⁻⁷
a	-1%	1,4.10 ⁻⁷	3,4.10 ⁻⁷	7,3.10 ⁻⁸
b	57%	2,5.10 ⁻⁸	1,6.10 ⁻⁷	1,3.10 ⁻⁸

exemple a = 3-(N-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyrid-4-yl)-5-phénoxyindole

5 exemple b = (R) 3-[(N-méthylpyrrolidin-2-yl)méthyl] -5-phénoxyindole

Légende du tableau: Inhib. Inf. Neuro. = Inhibition de l'inflammation neurogène exprimée en % ; EC50 Cont. = EC50 de la réponse contractile de la veine saphène de lapin (réponse agoniste 5HT1B) ; IC50 5HT1A = IC50 du déplacement de la fixation de 3H 8-OH-DPAT sur les récepteurs 5HT1A de
10 cerveau de rat ; IC50 5HT1B/5HT1D = IC50 du déplacement de la fixation de 3H 5-carboxytryptamine sur les récepteurs 5HT1B/ 5HT1D de cerveau de bœuf.

Il existe une corrélation entre les effets agonistes de types 5HT1B sur la veine
15 saphène de lapin et les IC50 vis à vis des récepteurs 5HT1B/5HT1D de cerveau de bœuf.

Il n'existe pas de relation entre les effets anti-inflammatoires des composés selon l'invention et des composés a et b avec leurs effets agonistes de types 5HT1B sur la veine saphène de lapin et leurs IC50 vis à vis des récepteurs 5HT1B/5HT1D de cerveau de bœuf.

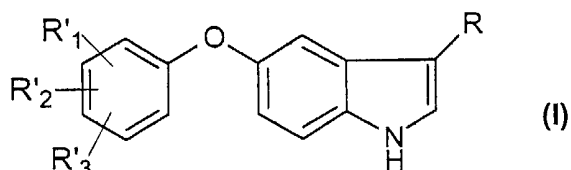
5

Les composés de la présente invention inhibent l'inflammation neurogène sans avoir d'effet agoniste substantiel sur la veine saphène de lapin et sans interagir fortement ($IC_{50} > 1.10^{-6}$ M) avec les récepteurs 5HT1B/5HT1D de cerveau de bœuf. Les effets des composés selon l'invention sont indépendants de la

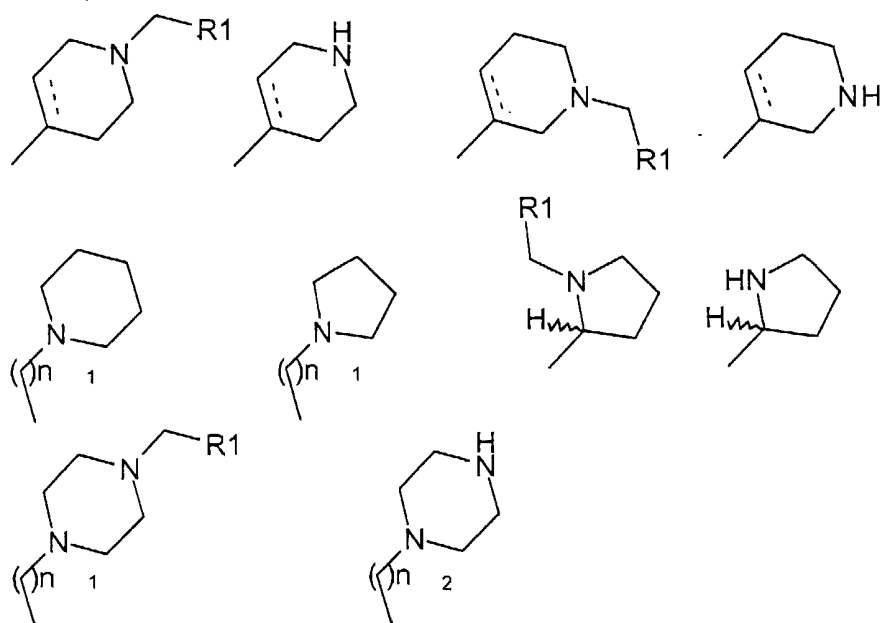
10 fixation/activation des récepteurs 5HT1B ET 5HT1D.

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle R est choisi parmi les groupes :



5

R_1 étant choisi parmi les groupes aryle mono-, bi- ou tricyclique en C_6-C_{14} ,
 les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, pyrimidinyle,
 pyridazinyle, pyrazinyle, thienyle, furyle, imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle,
 thiazolyle, pyrazolyle, tetrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, quinolyle,
 10 isoquinolyle, benzothienyle, benzofuryle, indolyle, benzothiazolyle,
 benzimidazolyle, benzoxazolyle,
 les groupes cycloalkyle en C_3-C_6 ,
 les groupes hétérocycliques choisis parmi pyrrolidinyle, dioxolanyle,
 pyrazolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle et
 15 dioxanyle,
 et les groupes haloalkyle en C_1-C_6 ,

les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes nitro, cyano, -COOH, -OCF₃, -SO₂(alkyle en C₁-C₄), alkyle en C₁-C₆, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy (C₁-C₆)carbonyle, acyl(C₁-C₆)oxy, hydroxyalkyle en C₁-C₆,
 5 alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), et alkyl(C₁-C₆)carbonyle,

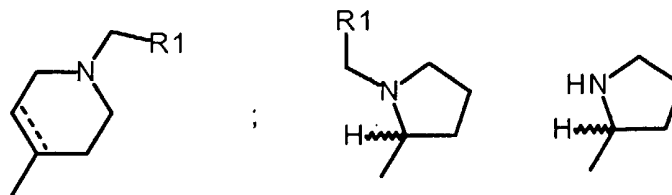
les groupes cycloalkyle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes nitro, cyano, alkyle(C₁-C₆), alcoxy(C₁-C₆), alcoxy(C₁-C₆)carbonyle, hydroxyalkyle en C₁-C₆ et alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆),

10 n₁ = 0, 1, 2 ou 3 et n₂ = 0, 1 ou 2,

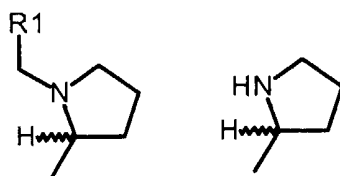
R'₁, R'₂ et R'₃ étant choisis indépendamment parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, cyano, COOH, OCF₃, SO₂(alkyleC₁-C₄), alkyle en C₁-C₆, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy (C₁-C₆)carbonyle, acyl(C₁-C₆)oxy, hydroxyalkyle en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)carbonyle, hydroxyalkyle en C₁-C₆ et
 15 alcoxy (C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆).

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R est choisi parmi les
 20 groupes :



3. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R est choisi parmi les
 25 groupes :



4. Composés selon la revendication 3, de configuration S.
5. Composés selon la revendication 1, choisis parmi les composés suivants :
- 5 3-(N-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-5-phénoxyindole
3[N-Benzylpiperidin-4-yl]-5-phenoxyindole
5-phenoxy-3-(piperidin-4-yl)-indole
3[N-methylpiperidin-4-yl]-5-phenoxyindole
5-phénoxy-3(3-N-pipéridinylpropyl)indole
10 5-Phénoxy-3-[2-(piperazin-1-yl)éthyl]indole
5-phénoxy-3-[3-(piperazin-1-yl)propyl]indole
5-phenoxy-3-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)ethyl]indole
5-Phénoxy-3-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl]indole
5-phénoxy-3[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]indole
15 5-phenoxy-[3-(pyrrolidin-1-yl)-propyl]indole
5-phénoxy-3-[(2S)- pyrrolidin-2-ylméthyl]-1H-indole
3-{[(2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl]méthyl}-5-phénoxy-1H-indole,
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 20 6. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
7. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament antiinflammatoire.
- 25 8. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'insuffisance veineuse.
- 30 9. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies hémorroïdaires.

10. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies urologiques.
- 5 11. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la douleur.
12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la migraine.
- 10 13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cutanés.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2814166

N° d'enregistrement
national

FA 595641
FR 0012052

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,X	WO 94 14770 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 7 juillet 1994 (1994-07-07) * revendications 1,14 * ---	1,6	C07D401/04 C07D401/06 C07D403/06 A61K31/443
D,X	WO 93 11106 A (PFIZER INC.) 10 juin 1993 (1993-06-10) * revendications 1,13 * ---	1,6	A61K31/495 A61K31/402 A61P29/00
A	WO 98 06715 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 19 février 1998 (1998-02-19) * page 4, ligne 10 - ligne 12; revendication 1 * -----	1,6,7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
29 mai 2001		Van Bijlen, H	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)