

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 02.02.93.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 05.08.94 Bulletin 94/31.

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) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

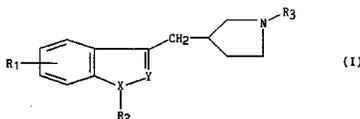
72 Inventeur(s) : Lavielle Gilbert, Maillos Philippe, Muller
Olivier, Laubie Michel, Verbeuren Tony et Descombes
Jean-Jacques.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Adir et Compagnie .

54 Nouveaux dérivés de l'indole, de l'indazole et du benzisoxazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

57 L'invention concerne les composés de formule (I):



kyle (éventuellement substitué par un groupement hydroxy
ou phényle) ou alkoxy-carbonyle,

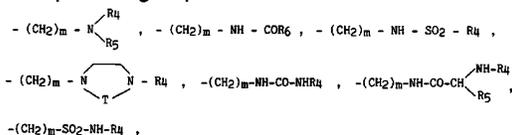
-X-Y- représente -N-C-, -N-N- ou bien $\begin{matrix} -X-Y- \\ | \\ R_2 \end{matrix}$

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi
que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement
acceptable.

Médicaments.

dans laquelle:

R₁ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un
groupement alkyle, alkoxy, cyano, aminocarbonyle, ou l'un
quelconque des groupements suivants:



dans lesquels:

m est égal à 1, 2 ou 3,

T représente un CO ou SO₂,

R₄ ou R₅, identiques ou différents, représentent un atome
d'hydrogène, un groupement alkyle ou phényle,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement al-
kyle, phényle ou acyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement al-



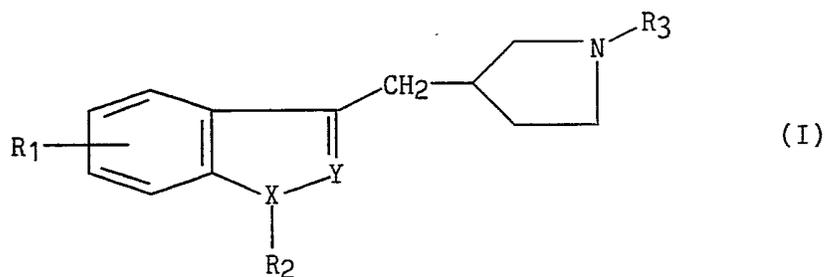
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole, de l'indazole et du benzisoxazole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 De nombreux dérivés de l'indole ont été décrits dans la littérature. Certains d'entre eux ont été développés en tant qu'agonistes des récepteurs 5-HT_{1-like} pour le traitement et la prévention des douleurs occasionnées par un flux vasculaire anormal comme la migraine et les maladies associées. C'est le cas plus particulièrement des composés décrits dans les brevets EP 382570, DE 3131728, EP 438230 et EP 486666.

10 Le brevet EP 135781 décrit, quant à lui, des dérivés de l'indazole en tant qu'analgésiques centraux ayant des propriétés neuroleptiques.

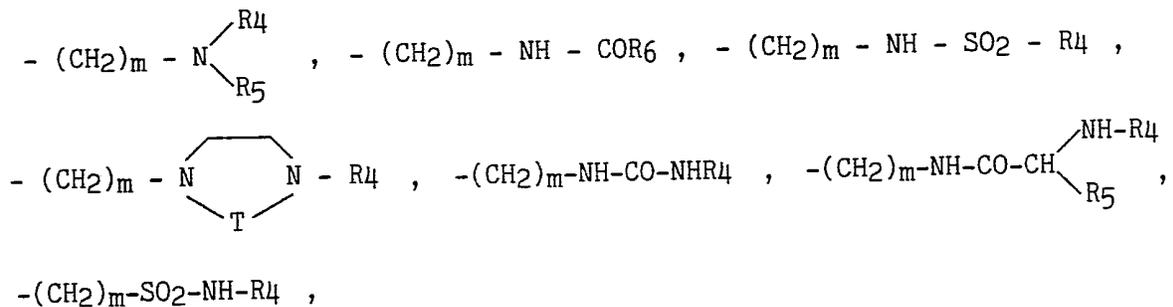
Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intenses.

15 Plus spécifiquement, la présente invention concerne des composés de formule (I) :



dans laquelle :

20 R₁ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, aminocarbonyle, ou l'un quelconque des groupements suivants :



dans lesquels :

- 5 m est égal à 1, 2 ou 3,
 T représente un CO ou SO₂,
 R₄ ou R₅, identiques ou différents, représentent un atome
 d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou
 phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène
 10 ou groupements alkyle, alkoxy, trihalogénométhyle),
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆)
 linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs
 atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou
 trihalogénométhyle) ou acyle,
- 15 R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆)
 linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement
 hydroxy ou phényle (lui-même substitué ou non par un ou plusieurs
 atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou
 trihalogénométhyle)) ou alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 20 -X-Y= représente -N-C=, -N-N= ou bien $\begin{array}{c} \text{-X-Y=} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$ représente -O-N=,

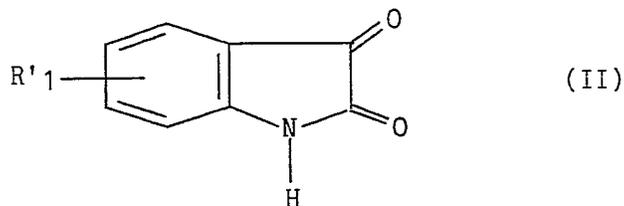
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels
 d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non
 limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique,
 phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique,
 succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique,
 ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, oxalique, etc...

La présente invention concerne également le procédé de synthèse des composés de formule (I).

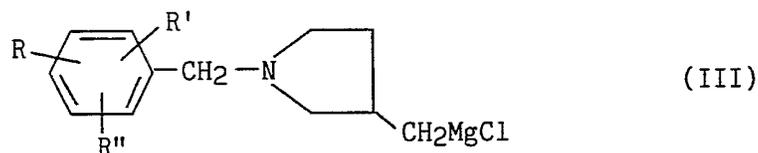
Le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels
 $\begin{array}{c} -X-Y= \\ | \\ R_2 \end{array}$ représente $\begin{array}{c} -N-C= \\ | \\ R_2 \end{array}$ est caractérisé en ce que l'on utilise comme

5 produit de départ une isatine de formule (II) obtenue selon les procédés décrits par V.Q. Yen et Coll. (J. Org. Chem., 23, 1858, 1958) et C.S. MARVEL et Coll. (Org.Synth. Coll., vol. I, 327) :

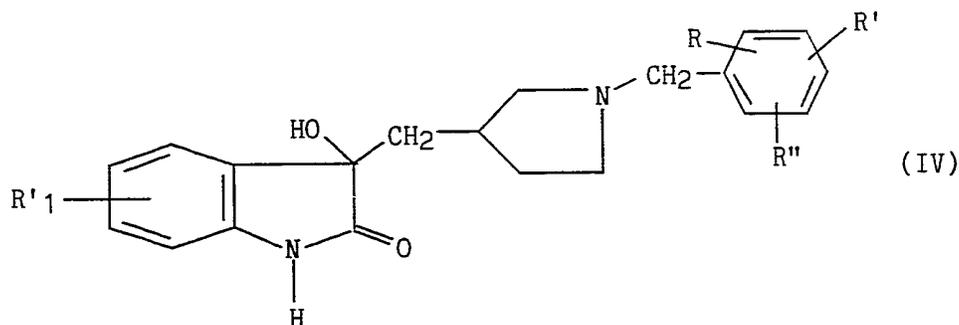


10 dans laquelle R'1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C1-C6) linéaire ou ramifié,

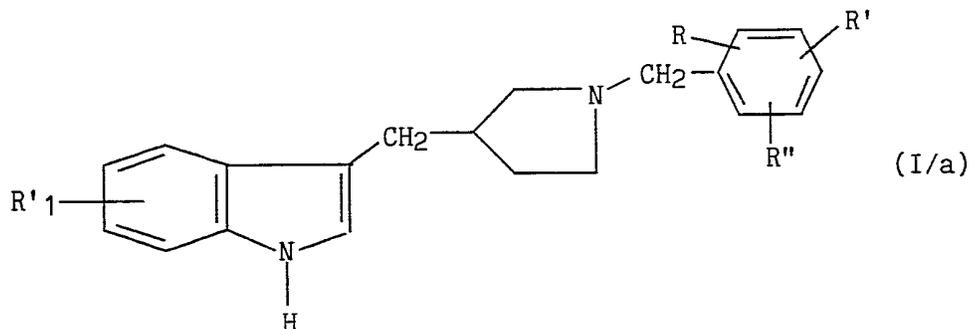
que l'on transforme en anion sodique correspondant en présence d'hydrure de sodium puis que l'on condense sur le magnésien de formule (III) :



15 dans laquelle R, R', R'', identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle, pour conduire au composé de formule (IV) :



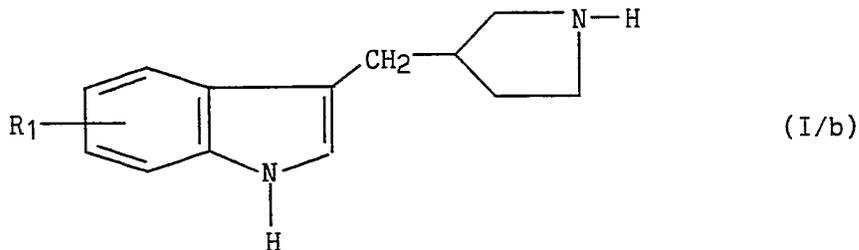
20 dans laquelle R'1, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment, qui subit l'action de l'hydrure de lithium aluminium pour conduire au composé de formule (I/a) :



dans laquelle R'1, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment,

composé de formule (I/a) dont on transforme, si on le souhaite, le radical R'1 lorsqu'il représente un atome de brome, en groupement cyano puis en l'un des autres groupements tels que définis dans la formule (I), selon des techniques classiques de la chimie organique, et qui subit, éventuellement,

l'action de l'acide chlorhydrique en solution éthanolique suivie d'une débenzylation par hydrogénolyse pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



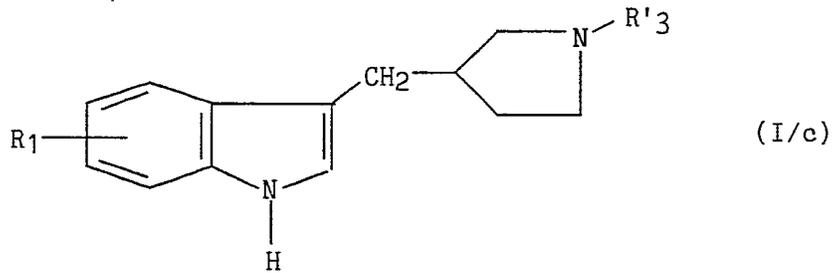
dans laquelle R1 a la même signification que dans la formule (I),

puis, si on le souhaite, l'action du dérivé halogéné de formule (V) :



dans laquelle R'3 représente un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy,

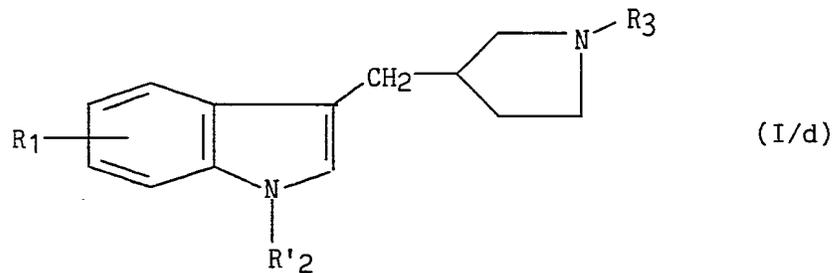
pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁ et R'₃ ont la même signification que précédemment,

composé de formule (I/a), (I/b) ou (I/c) que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un dérivé iodé du benzène, substitué ou non, en présence de cuivre, d'un halogénure d'alkyle ou d'un halogénure d'acyle,

pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



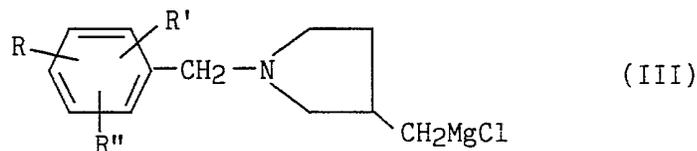
dans laquelle R₁ et R₃ ont la même signification que dans la formule (I) et R'₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle) ou acyle,

composé de formule (I/a), (I/b), (I/c) ou (I/d),

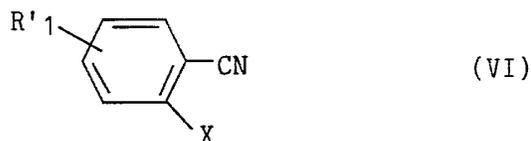
- que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de purification,
- et que l'on transforme, éventuellement, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

- 6 -

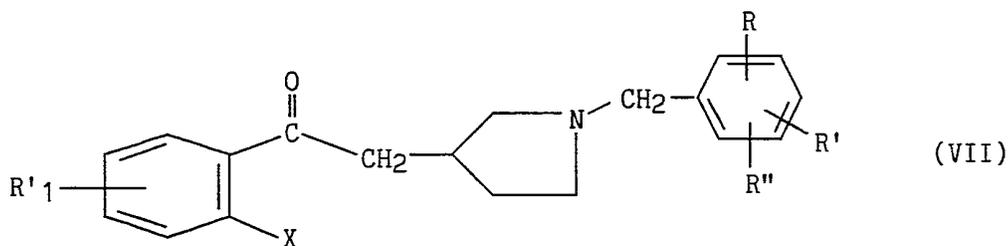
Le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels $\begin{matrix} -X-Y= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ représente $\begin{matrix} -N-N= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ ou $\begin{matrix} -O-N= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ est caractérisé en ce que l'on condense un magnésien de formule (III) :



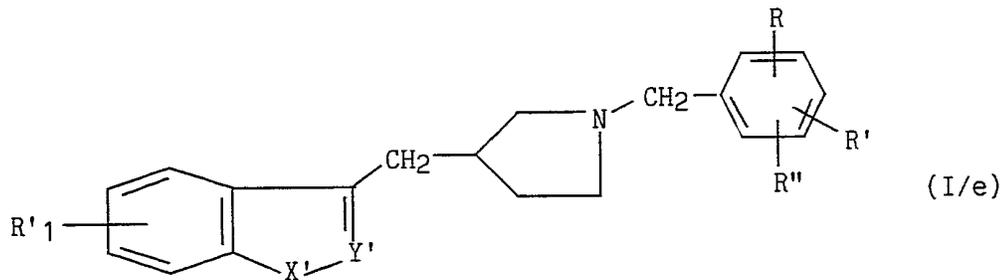
5 dans laquelle R, R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle, sur un nitrile aromatique de formule (VI) :



10 dans laquelle R'1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C1-C6) linéaire ou ramifié et X représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (VII) :



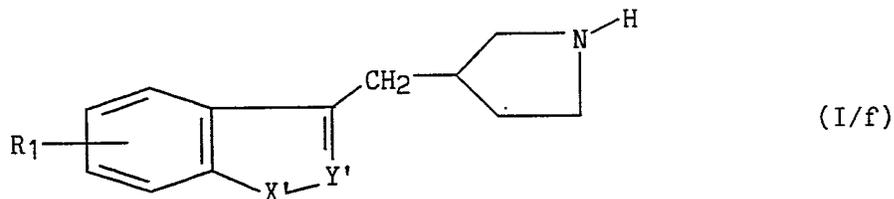
15 dans laquelle R'1, X, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment,
 que l'on met en réaction, selon la nature du composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir,
 - soit avec l'hydrazine dans du diméthylsulfoxyde,
 - soit avec de l'hydroxylamine selon le procédé décrit dans le brevet
 20 EP 196132,
 pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R'1, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment, et -X'-Y' représente $\begin{array}{c} \text{-N-N=} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ou -O-N= ,

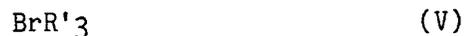
5 composé de formule (I/e) dont on transforme, si on le souhaite, le radical R'1, lorsqu'il représente un atome d'halogène, en groupement cyano puis en l'un des autres groupements tels que définis dans la formule (I), selon des techniques classiques de la chimie organique, et qui subit, éventuellement :

10 - soit l'action de l'acide chlorhydrique en solution éthanolique et débenzylé par hydrogénolyse, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

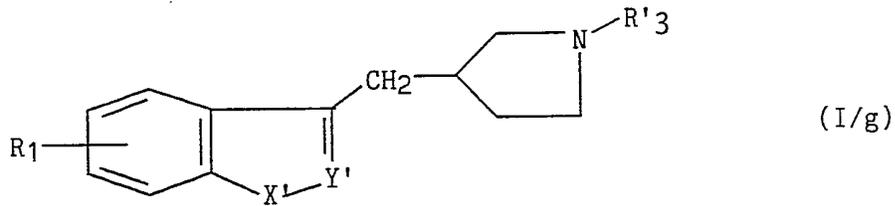


dans laquelle R1 et -X'-Y'- ont la même signification que précédemment,

15 - soit l'action du dérivé halogéné de formule (V) :



20 dans laquelle R'3 représente un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy, pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



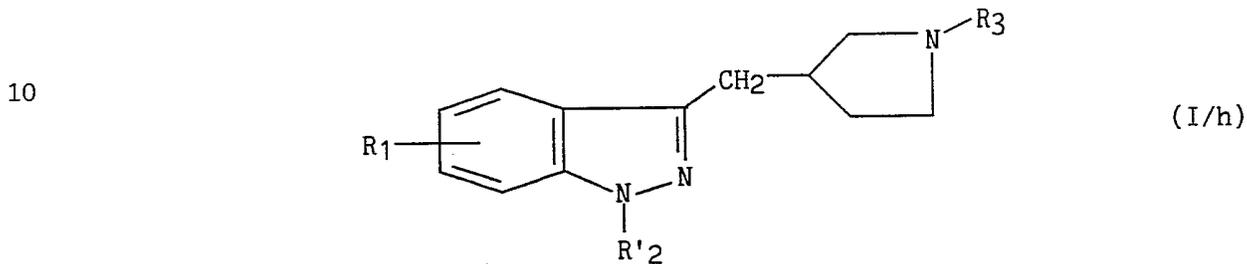
dans laquelle R_1 , R'_3 et $-X'-Y'$ ont la même signification que précédemment,

composé de formule (I/e), (I/f) ou (I/g) qui, lorsque :

5 $-X'-Y'$ représente $\begin{array}{c} -N-N= \\ | \\ H \end{array}$ peut être soumis à l'action d'un dérivé

iodé du benzène, substitué ou non, en présence de cuivre, ou d'un halogénure d'alkyle ou d'un halogénure d'acyle,

pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 et R_3 ont la même signification que dans la formule (I) et R'_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle) ou acyle,

composé de formule (I/e), (I/f), (I/g) ou (I/h),

- que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de purification,
- et que l'on transforme, éventuellement, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention sont de puissants agonistes aux récepteurs 5-HT_{1-like} et peuvent être utilisés dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la migraine, de la douleur et des maladies associées à une déficience de la neurotransmission sérotoninergique.

5 Les composés de l'invention ont été évalués en tant qu'antimigraineux en comparaison avec un composé de référence, le sumatriptan, dans un test pharmacologique mesurant la contraction de la veine saphène isolée du chien ou du lapin comme décrit par P. HUMPHREY et coll. (Br. J. Pharmacol., 94, 1128, 1988).

10 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues pourront être présentées sous diverses formes, les plus avantageuses étant les comprimés, les dragées, les
15 gélules, suppositoires, suspensions buvables, etc...

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. Cette posologie unitaire varie de 0,1 à 100 mg par jour en une ou plusieurs prises.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits de départ connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

EXEMPLE 1 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]5-fluoroindole

25 **Stade A : 3-Hydroxy-3[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-fluoro-2-oxoindole**

Préparer d'une part une solution de magnésien à partir de 334 mmoles de 3-chlorométhylpyrrolidine, de 334 mmoles de magnésium et de 300 ml de tétrahydrofurane (THF). D'autre part, préparer une solution contenant à partir de 303 mmoles de 5-fluoroisatine, 303 mmoles d'hydrure de sodium
30 dans 500 ml de THF. Additionner à 0°C la solution de magnésien à cette

deuxième solution contenant l'anion sodique de l'isatine. L'ensemble est
laissé 3 heures à température ambiante puis porté 12 heures à reflux. Le
mélange réactionnel est alors hydrolysé à froid sur 1 kg de glace, 500 ml
d'eau de 60 ml d'acide acétique glacial. Le produit attendu est alors
5 extrait au dichlorométhane et obtenu, sous forme d'huile, après séchage,
évaporation et purification par chromatographie sur colonne de silice en
utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque
(98/2/0,2).

Rendement : 65 %

10 Spectre infrarouge (nujol) :

$\nu_{\text{OH/NH}}$: entre 3500 et 2400 cm^{-1}

ν_{CO} : 1712 cm^{-1}

Stade B : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]5-fluoroindole

15 Une solution contenant 33,7 mmoles du produit obtenu au stade précédent
dans 300 ml de THF à 20°C est additionnée à une suspension contenant
33,7 mmoles d'hydrure de lithium-aluminium dans 200 ml de THF. Après
2 heures à température ambiante, l'ensemble est porté 2 heures à reflux
puis est hydrolysé avec 20 ml d'eau, 28,5 ml de soude à 10 % et 55 ml
d'eau. Après extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le
20 produit attendu est obtenu sous forme d'huile après purification par
chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange
dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (98/2/0,2).

Rendement : 75 %

25 Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{NH} : 3263 cm^{-1}

EXEMPLE 2 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-fluoroindole, oxalate

24,5 mmoles du composé obtenu dans l'exemple 1 dans 150 ml d'éthanol et un
équivalent d'acide chlorhydrique gazeux sont débenzylées, sous atmosphère
d'hydrogène, à 20°C, en utilisant 0,8 g de palladium comme catalyseur.
30 Après filtration de la solution et concentration, le produit attendu est
salifié par un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol.

Rendement : 95 %

Point de fusion : 180°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
5 calculé	58,44	5,56	9,09
trouvé	59,15	5,68	8,91

EXEMPLE 3 : 3-[(1-Propylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-fluoroindole, oxalate

9 mmoles du produit obtenu dans l'exemple 2, 9 mmoles de 1-bromopropane et 20 mmoles de carbonate de sodium sont portées à 60°C pendant 8 heures dans 50 ml d'acétonitrile.

Après évaporation, reprise par de l'eau, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu sous forme d'huile et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (96/4/0,4). Il 15 est transformé en oxalate dans de l'éther oxalique.

Point de fusion : 80°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
20 calculé	61,70	6,62	7,99
trouvé	61,95	6,55	7,85

EXEMPLE 4 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-méthoxyindole, chlorhydrate

Ce composé a été synthétisé selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 1 et a été transformé en chlorhydrate correspondant.

25 Point de fusion : 115°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	70,67	7,06	7,85	9,93
trouvé	70,55	7,06	7,68	10,31

30 **EXEMPLE 5 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-méthoxyindole, chlorhydrate**

Ce composé a été synthétisé selon le procédé décrit pour l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 4.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton montre la disparition des signaux correspondant au groupement benzyle.

5 **EXEMPLE 6 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-méthylindole, chlorhydrate**

Ce composé a été synthétisé selon le même mode opératoire que celui décrit par l'exemple 1 et a été transformé en chlorhydrate correspondant.

Rendement : 90 %

10 Point de fusion : 95°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	73,99	7,39	8,22	10,40
trouvé	73,73	7,33	8,19	10,16

15 **EXEMPLE 7 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-méthylindole**

Ce composé a été synthétisé selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 6.

Rendement : 80 %

20 Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton montre la disparition des signaux correspondant au groupement benzyle.

EXEMPLE 8 : 3-[(1-Propylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-méthylindole, chlorhydrate

Ce composé a été synthétisé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 3 en utilisant le composé de l'exemple 7.

25 Rendement : 54 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	69,72	8,60	9,57	12,11
trouvé	70,23	8,64	9,14	11,85

EXEMPLE 9 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-chloroindole

Ce composé a été synthétisé selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1.

Rendement : 85 %

5 Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{NH} : 3265 cm^{-1}

EXEMPLE 10 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-chloroindole

Ce composé a été synthétisé selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 9.

10 Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton montre la disparition des signaux correspondant au groupement benzyle.

EXEMPLE 11 : 1-(4-Fluorophényl)-3-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-chloroindole, oxalate

15 11 mmoles du composé de l'exemple 9, 16 mmoles de 1-fluoro-4-iodobenzène, 16 mmoles de carbonate de potassium, 1,5 mmoles de cuivre bronze et 6,6 mmoles de bromure de cuivre sont portées à 180°C dans 25 ml de N-méthylpyrrolidinone pendant 6 heures. L'ensemble est hydrolysé sur 150 ml d'acide chlorhydrique 1N et 20 ml d'éther isopropylique. Le chlorhydrate obtenu est filtré, repris à la soude et extrait au 20 dichlorométhane. Après séchage et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (97/3). L'huile obtenue après concentration est alors salifiée par un équivalent d'acide oxalique dans l'éthanol.

25 Rendement : 70 %

Point de fusion : 196°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,08	5,15	5,50	6,97
30 trouvé	66,22	5,24	5,43	7,18

EXEMPLE 12 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-bromoindole, oxalate

Ce composé a été synthétisé en utilisant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1.

Rendement : 60 %

5 **EXEMPLE 13 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-bromoindole, oxalate**

Ce composé a été synthétisé en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 12.

EXEMPLE 14 : [(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-cyanoindole

10 13,5 mmoles du composé de l'exemple 12 et 16 mmoles de cyanure de cuivre sont portées au reflux de 50 ml de N-méthylpyrrolidone pendant 150 minutes.

L'ensemble est hydrolysé sur 50 ml de glace et 30 ml d'ammoniaque. Après extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme
15 éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (96/4/0,4).

Rendement : 55 %

EXEMPLE 15 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-aminocarbonylindole

0,47 mmoles du composé obtenu dans l'exemple 14 et 1 g d'acide polyphosphorique sont chauffées à 85°C pendant 90 minutes. L'ensemble est
20 alors hydrolysé sur un mélange eau-glace et le pH de cette solution amené à 11-12 à l'aide de soude concentrée. Après extraction par un mélange chloroforme/méthanol (80/15), séchage et évaporation, le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange THF/hexane/méthanol/ammoniaque (80/18/2/0,2).

25 Rendement : 60 %

Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{NH_2} : 3182 cm^{-1}

ν_{CO} (amide) : 1651 cm^{-1}

EXEMPLE 16 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-aminocarbonylindole

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 15.

5 Rendement : 86 %

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton montre la disparition des signaux correspondant au groupement benzyle.

EXEMPLE 17 : 3-[(1-Propylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-aminocarbonylindole, oxalate

10 Ce composé est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 3 en utilisant le composé de l'exemple 16.

Rendement : 60 %

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
15 calculé	60,79	6,71	11,19
trouvé	60,92	6,53	10,83

EXEMPLE 18 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-fluoro-1H-indazole, oxalate

Stade A : 1-Benzyl-3-[(2,4-difluorobenzoyl)méthyl]pyrrolidine

20 Une solution contenant 238 mmoles de 1-benzyl-3-chlorométhylpyrrolidine dans 400 ml d'éther est ajoutée à une suspension contenant 238 mmoles de magnésium dans 100 ml d'éther. L'ensemble est porté à reflux jusqu'à disparition du métal. Après refroidissement, 238 mmoles de 2,4-difluorobenzonitrile dans 200 ml d'éther sont ajoutées à cette solution. Le

25 mélange est porté 24 heures au reflux, puis hydrolysé par 78 ml d'acide chlorhydrique concentré et 50 ml d'eau, porté à nouveau 2 heures à ébullition. Après refroidissement et décantation, la phase aqueuse est amenée à pH 10 et extraite au dichlorométhane. Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile après séchage, évaporation et purification par

chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (99/1/0,1).

Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{CO} : 1687 cm^{-1}

5 Stade B : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-fluoro-1H-indazole

16 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 16 mmoles d'hydrazine dans 50 ml de n-butanol sont chauffées 72 heures à reflux. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 100 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, séché et évaporé. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (97/3/0,3).

10

Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{NH} : 3165 cm^{-1}

$\nu_{C=N}$: 1631 cm^{-1}

15 EXEMPLE 19 : 3-[(Pyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-fluoro-1H-indazole, oxalate

Ce composé a été synthétisé en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 18.

Point de fusion : 165°C

Microanalyse élémentaire :

20

	C %	H %	N %
calculé	54,37	5,21	13,59
trouvé	54,17	5,23	13,07

EXEMPLE 20 : 3-[(1-Ethoxycarbonylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-cyanoindole

Un mélange contenant 41 mmoles du composé de l'exemple 14 et 209 mmoles de chloroformiate d'éthyle dans 400 ml de toluène est porté à reflux deux heures. Après évaporation du solvant, le produit attendu est obtenu par purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (98/2/0,2).

25

Rendement : 79 %

Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{NH} : 3255 cm^{-1}

ν_{CO} : 1676 cm^{-1}

5 EXEMPLE 21 : 3-[(1-Méthylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-aminométhylindole

A 15,8 mmoles du composé de l'exemple 20 dans 50 ml de tétrahydrofurane est additionnée à 20°C une suspension contenant 158 mmoles d'hydrure de lithialuminium dans 150 ml de tétrahydrofurane. L'ensemble est maintenu 9 heures à 20°C puis hydrolysé par 30 ml d'eau et 12 ml de soude à 10 %.
10 Après filtration et évaporation, le produit attendu est obtenu sous forme d'huile.

Rendement : 72 %

EXEMPLE 22 : 3-[(1-Méthylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-méthylsulfonamido-
méthylindole

15 A une solution contenant 10,6 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 80 ml de chloroforme sont additionnées, à 0°C, 10,6 mmoles de triéthylamine puis 10,6 mmoles du chlorure de l'acide méthane sulfonique. L'ensemble est abandonné deux heures à 20°C puis porté 3 heures à reflux.
20 Après hydrolyse aqueuse, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80/20/2).

Rendement : 52 %

Spectre infrarouge :

25 ν_{NH} : 3200 cm^{-1}

ν_{SO_2} : 1311 et 1146 cm^{-1}

EXEMPLE 23 : 1-(4-Fluorophényl)-3-[(1-éthoxycarbonylpyrrolidin-3-yl)
méthyl]-5-chloroindole

Ce composé a été obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 20 en utilisant le composé de l'exemple 11.

Rendement : 70 %

Spectre infrarouge (nujol) :

5 ν_{CO} : 1676 cm^{-1}

EXEMPLE 24 : 1-(4-Fluorophényl)-3-[(pyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-chloroindole, bromhydrate

10 0,64 mmoles du composé obtenu dans l'exemple 23 sont portées à reflux dans 1,4 ml d'acide bromhydrique à 48 % pendant 1 heure. Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé à l'eau et à l'éther et conduit au produit attendu.

Rendement : 65 %

Point de fusion : 215°C

Microanalyse élémentaire :

15		C %	H %	N %	Cl %
	calculé	55,70	4,67	6,84	8,65
	trouvé	56,52	4,89	6,70	9,00

EXEMPLE 25 : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-fluoro-1,2-benzisoxazole

20 Stade A : 1-Benzyl-3-[(2,4-difluorophényl)-2-oxoéthyl]pyrrolidine

Ce stade est identique au stade A de l'exemple 18.

Stade B : 1-Benzyl-3-[2-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxyiminoéthyl]pyrrolidine

25 57 mmoles du composé obtenu au stade précédent, 259 mmoles de chlorhydrate d'hydroxylamine, 21,5 ml de triéthylamine, 500 ml d'éthanol anhydre et 11,4 ml d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 5N sont portés 90 minutes à reflux. Après une nuit à 0°C, le précipité de chlorhydrate de triéthylamine est filtré et le filtrat concentré. Après addition de 200 ml d'éther, filtration et concentration, on obtient le produit attendu.

Spectre infrarouge (nujol) :

ν_{OH} : entre 3500 et 2200 cm^{-1}

$\nu_{C=N/C=C}$: ≈ 1614 cm^{-1}

Stade C : 3-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-6-fluoro-1,2-benzisoxazole

5 45 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont portées 2 heures à reflux en présence de 34 g d'hydroxyde de potassium et de 42 ml d'eau. Après dilution du milieu réactionnel par 300 ml d'eau, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu
10 sous forme d'huile après purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (98/2/0,2).

Spectre infrarouge (nujol) :

$\nu_{C=N/C=C}$: 1618 cm^{-1}

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

15 EXEMPLE 26 : Contraction de la veine saphène

Les expériences sont effectuées sur des veines saphènes de chiens (10-25 kg) ou de lapins (2-3 kg) anesthésiés avec du pentobarbital (30 mg/kg i.v.). Les veines saphènes sont rapidement prélevées et découpées en anneaux. Ces anneaux sont montés entre deux crochets dans des cuves
20 thermostatées à 37°C contenant de la solution physiologique (composition en mM : NaCl 118.3 ; KCl 4.7 ; CaCl₂ 2.5 ; MgSO₄ 1.2 ; KH₂PO₄ 1.2 ; NaHCO₃ 25.0 ; Ca-EDTA 0.026 et glucose 11.1).

La solution physiologique est bullée par un mélange de 95 % O₂ - 5 % CO₂. Le crochet inférieur consiste le point fixe tandis que le crochet
25 supérieur est relié à un capteur de force isométrique. Les tissus sont mis sous une tension de base de 1.5 grammes (chien) et de 1 gramme (lapin). Les substances pharmacologiques étudiées sont préparées immédiatement avant l'usage ; elles sont solubilisées dans l'eau ou dans le diméthyl sulfoxyde.

Après le montage, les préparations sont laissées en repos pendant 60 minutes, des rinçages étant effectués toutes les 30 minutes. L'organe est alors mis en présence de phénoxybenzamine ($5 \times 10^{-8}M$) pendant 20 minutes. Cet agent est éliminé par plusieurs lavages successifs pendant 45 minutes. Après réajustement de la tension de base, une contraction est provoquée par le KCl (100 mM). Après lavage et retour à la ligne de base, une contraction est induite par la 5-hydroxytryptamine ($10^{-5}M$).

Après lavage et retour à la ligne de base, une courbe dose-réponse aux substances pharmacologiques est effectuée par adjonction de doses cumulatives (10^{-9} à $10^{-4}M$).

Cette expérience permet de calculer la concentration efficace 50 % (EC₅₀) des composés de l'invention.

Cette EC₅₀ est calculée de la manière suivante : les valeurs de tension sont d'abord converties en pourcentages par rapport à l'effet maximum induit par le KCl. La concentration efficace 50 % (EC₅₀) est déterminée par régression non linéaire suivant le modèle de la loi d'action de masse de Michaelis-Menten.

La spécificité pour le récepteur 5-HT₁ de la veine est vérifiée en utilisant des antagonistes spécifiques tel que la métitépine (antagoniste 5-HT₁ / 5-HT₂) et la kétansérine (antagoniste 5-HT₂).

Dans ce test, l'EC₅₀ déterminée sur la veine saphène de chien pour le composé de l'exemple 17 est égale à 0,34 µM alors que celle du sumatriptan est égale à 0,64 µM.

Sur la veine saphène de lapin, l'EC₅₀ du composé de l'exemple 17 est égale à 0,41 µM.

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

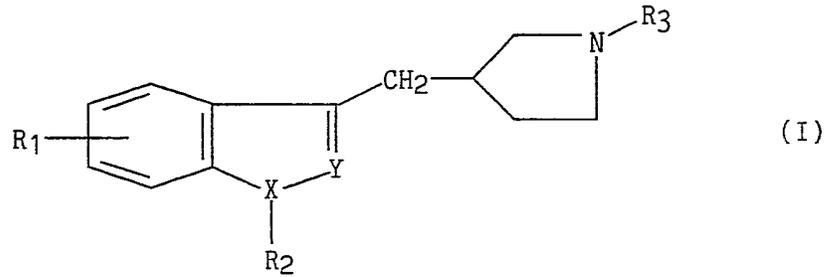
EXEMPLE 27 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 6	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

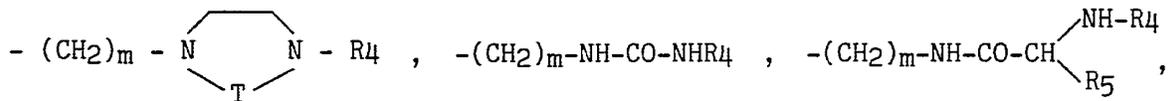
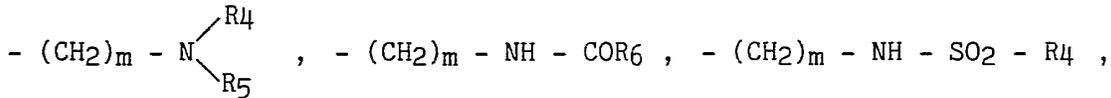
REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 R₁ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, aminocarbonyle, ou l'un quelconque des groupements suivants :



10 - (CH₂)_m - SO₂ - NH - R₄ ,

dans lesquels :

m est égal à 1, 2 ou 3,

T représente un CO ou SO₂,

15 R₄ ou R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy, trihalogénométhyle),

20 R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle) ou acyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou phényle (lui-même substitué ou non par un ou plusieurs

atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle)) ou alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

-X-Y= représente -N-C=, -N-N= ou bien $\begin{matrix} -X-Y= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ représente -O-N=,

5 leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle -X-Y= représente -N-C=, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle -X-Y= représente -N-N=, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle $\begin{matrix} -X-Y= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ représente -O-N=, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₁ est situé en position 5 du noyau phényle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

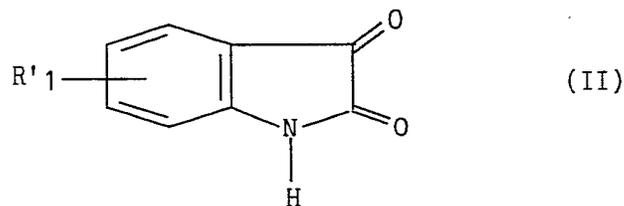
25 7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₃ représente un groupement benzyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-[(1-propylpyrrolidin-3-yl)méthyl]-5-aminocarbonylindole, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

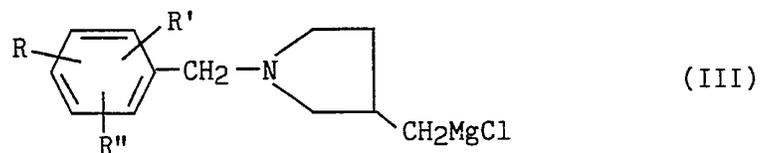
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels $\begin{matrix} -X-Y= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ représente $\begin{matrix} -N-C= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ est caractérisé en

ce que l'on utilise comme produit de départ une isatine de formule (II) :

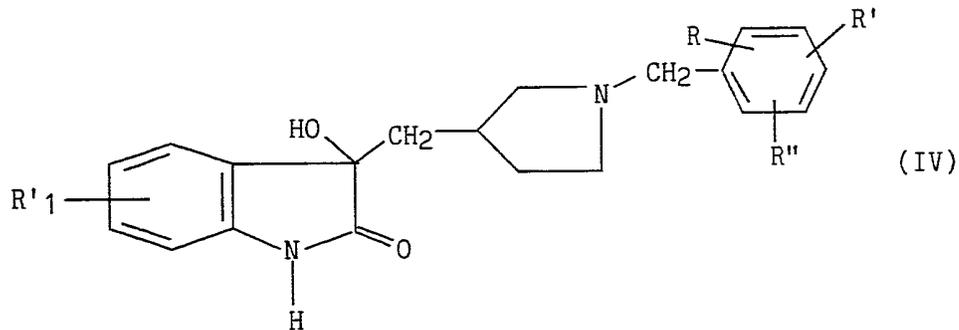


dans laquelle R'₁ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

15 que l'on transforme en anion sodique correspondant en présence d'hydrure de sodium puis que l'on condense sur le magnésien de formule (III) :

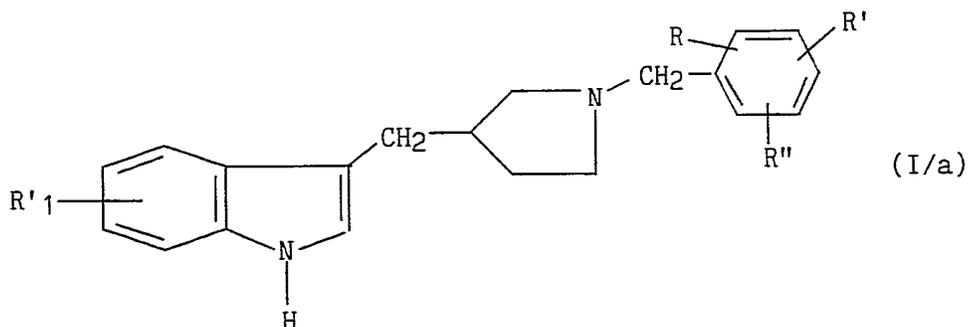


20 dans laquelle R, R', R'', identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle, pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R'1, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment, qui subit l'action de l'hydrure de lithium aluminium pour conduire au composé de formule (I/a) :

5



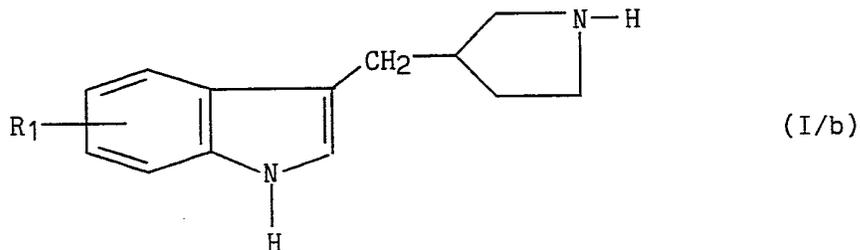
dans laquelle R'1, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment,

composé de formule (I/a) dont on transforme, si on le souhaite, le radical R'1 lorsqu'il représente un atome de brome, en groupement cyano puis en l'un des autres groupements tels que définis dans la formule (I), selon des techniques classiques de la chimie organique, et qui subit, éventuellement,

10

l'action de l'acide chlorhydrique en solution éthanolique suivie d'une débenzylation par hydrogénolyse pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

15



dans laquelle R1 a la même signification que dans la formule (I),

puis, si on le souhaite, l'action du dérivé halogéné de formule (V) :

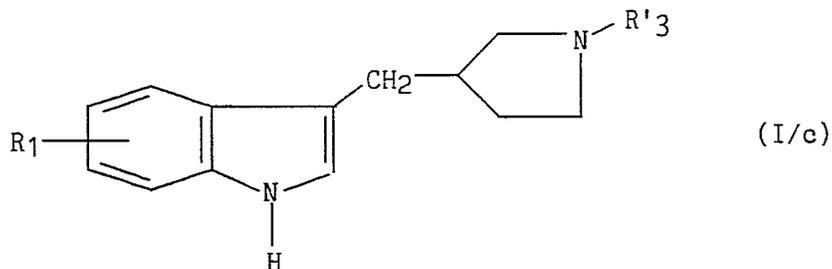
BrR'3

(V)

dans laquelle R'3 représente un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy,

pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

5

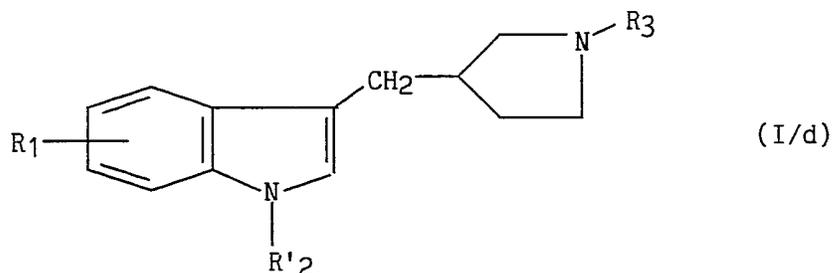


dans laquelle R1 et R'3 ont la même signification que précédemment,

composé de formule (I/a), (I/b) ou (I/c) que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un dérivé iodé du benzène, substitué ou non, en présence de cuivre, d'un halogénure d'alkyle ou d'un halogénure d'acyle,

10

pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



15

dans laquelle R1 et R3 ont la même signification que dans la formule (I) et R'2 représente un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle) ou acyle,

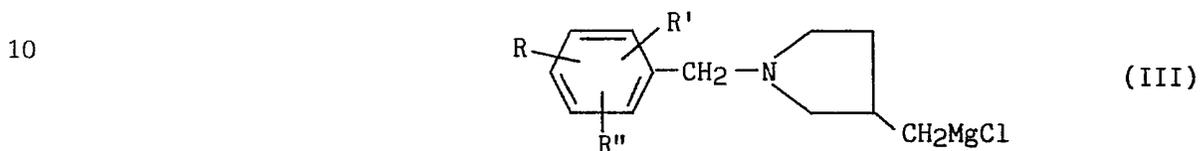
20

composé de formule (I/a), (I/b), (I/c) ou (I/d),

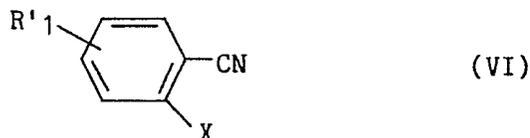
- que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de purification,
- 5 - et que l'on transforme, éventuellement, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels $\begin{matrix} -X-Y= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ représente $\begin{matrix} -N-N= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ ou $\begin{matrix} -O-N= \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ est

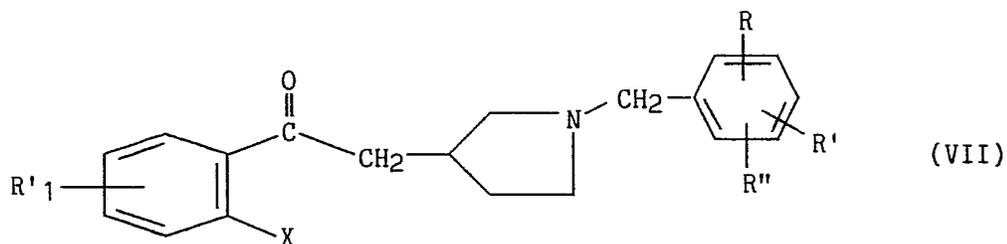
caractérisé en ce que l'on condense un magnésien de formule (III) :



dans laquelle R, R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle, sur un nitrile aromatique de formule (VI) :



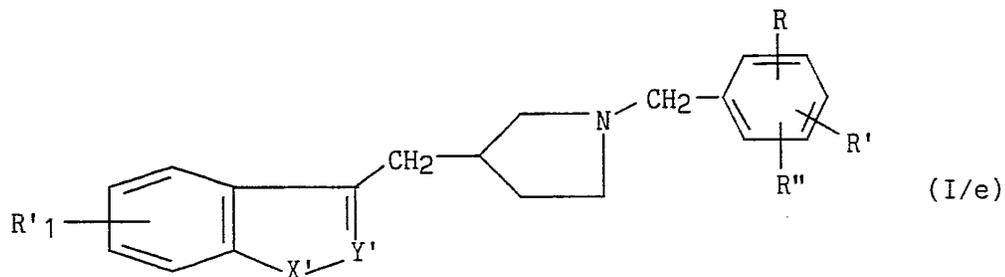
- 15 dans laquelle R'1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et X représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (VII) :



- 20 dans laquelle R'1, X, R, R' et R'' ont la même signification que précédemment, que l'on met en réaction, selon la nature du composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir,

- soit avec l'hydrazine dans du diméthylsulfoxyde,
 - soit avec de l'hydroxylamine,
 pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de
 formule (I) :

5



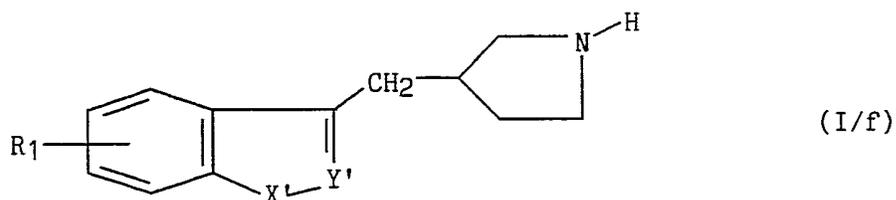
dans laquelle R'1, R, R' et R'' ont la même signification que
 précédemment, et -X'-Y' représente $\begin{array}{c} -N-N= \\ | \\ H \end{array}$ ou $-O-N=$,

10

composé de formule (I/e) dont on transforme, si on le souhaite, le radical
 R'1, lorsqu'il représente un atome d'halogène, en groupement cyano puis en
 l'un des autres groupements tels que définis dans la formule (I), selon
 des techniques classiques de la chimie organique, et qui subit,
 éventuellement :

15

- soit l'action de l'acide chlorhydrique en solution éthanolique et
 débenzylé par hydrogénolyse, pour conduire au composé de formule
 (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R1 et -X'-Y'- ont la même signification que
 précédemment,

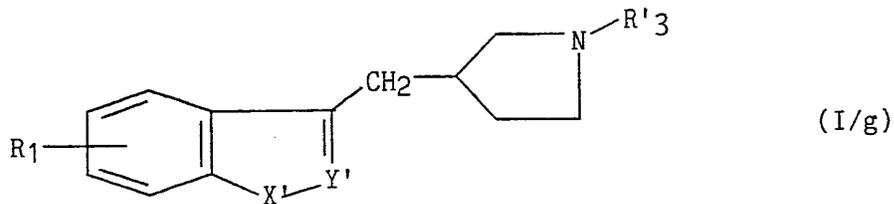
- soit l'action du dérivé halogéné de formule (V) :

20



dans laquelle R'3 représente un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou
 ramifié éventuellement substitué par un groupement hydroxy,

pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle R₁, R₃ et -X'-Y' ont la même signification que précédemment,

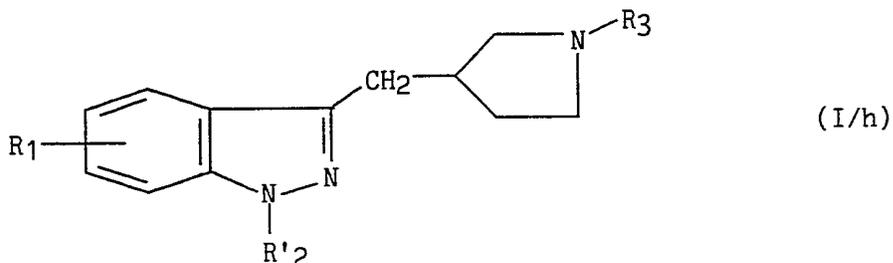
composé de formule (I/e), (I/f) ou (I/g) qui, lorsque :

-X'-Y' représente $\begin{matrix} -N-N= \\ | \\ H \end{matrix}$ peut être soumis à l'action d'un dérivé

iodé du benzène, substitué ou non, en présence de cuivre, d'un halogénure d'alkyle ou d'un halogénure d'acyle,

10

pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



15

dans laquelle R₁ et R₃ ont la même signification que dans la formule (I) et R'₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy ou trihalogénométhyle) ou acyle,

composé de formule (I/e), (I/f), (I/g) ou (I/h),

20

- que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de purification,

- et que l'on transforme, éventuellement, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque revendications 1 à 9, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles dans le traitement de la migraine et des maladies associées.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

FR 9301054

FA 482138

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO-A-9 206 973 (PFIZER INC.) * revendications * ---	1,13
A	EP-A-0 497 512 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) * revendications * ---	1,13
A	EP-A-0 494 774 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) * revendications * ---	1,13
D,A	DE-A-3 131 728 (GLAXO GROUP LTD.) * revendications * ---	1,13
D,A	EP-A-0 382 570 (GLAXO GROUP LTD.) * revendications * -----	1,13
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
21 SEPTEMBRE 1993		VAN BIJLEN H.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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</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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)