

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 03.09.97.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 05.03.99 Bulletin 99/09.

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.

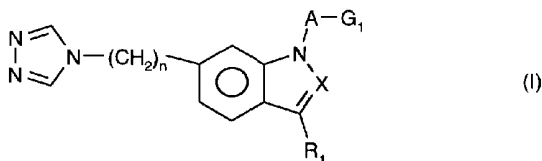
72) Inventeur(s) : LAVIELLE GILBERT, MULLER  
OLIVIER, VAYSSETTES COURCHAY CHRISTINE,  
DESCOMBES JEAN JACQUES et VERBEUREN  
TONY.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) NOUVEAUX DERIVES DE L'INDOLE ET DE L'INDAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57) Composé de formule (I):



dans laquelle:  
- n est égal à 0 ou 1,  
- A représente une liaison a ou un groupement alkylène,  
alkénylène,  
- X représente un atome d'azote ou un groupement C-  
R<sub>2</sub>,  
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe-  
ment alkyle,  
- G<sub>1</sub> représente l'un quelconque des groupements défi-  
nis dans la description.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole et de l'indazole, 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 étudiés pour leurs propriétés 5-HT<sub>1D</sub> - 5-HT<sub>1-like</sub> agonistes. A titre d'exemple, on peut citer les demandes WO 97/11675, WO 97/06159, WO 96/04269, GB 2289465. Le brevet EP 135 781 décrit, quant à lui, des dérivés de l'indazole en tant qu'analgésiques centraux ayant des propriétés neuroleptiques.

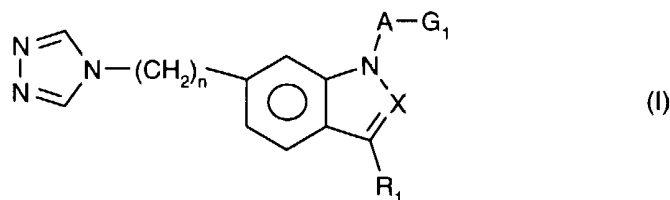
10 Les récepteurs de la sérotonine (5-HT) ont été subdivisés en sept familles majeures dont la famille des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> forme un groupe hétérogène dans laquelle certains récepteurs n'ont pas encore été bien caractérisés.

15 Le sumatriptan, agent anti-migraineux, interagit avec des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui ont été décrits comme étant les types 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> ou 5-HT<sub>1-like</sub> (Sumner et al., Brit. J. Pharmacol., 105, 603, 1992, Olesen, La Recherche, 23, 160, 1992). La sélectivité du sumatriptan pour ces récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, <sub>1D</sub>, <sub>1-like</sub> a été proposée comme la raison principale de son activité anti-migraine (Macon et al., J. Med. Chem., 37, 2509, 1994), dans laquelle la vasoconstriction sélective du lit vasculaire carotidien est impliquée (Saxena et al. T.I.P.S., 10, 200, 1989). De tels récepteurs, présents au niveau du système veineux, se retrouvent également dans le cerveau et leur activation ou inhibition peut être à l'origine de certaines maladies du système nerveux central (Clitherow et al., J. Med. Chem, 37, 2253, 1994).

20 Les composés de la présente invention possèdent une structure originale due en particulier à la présence d'une chaîne latérale aminée substituant l'azote hétérocyclique et d'un motif triazole substituant le noyau aromatique. Cette structure confère aux dérivés de l'invention, de façon surprenante, une grande sélectivité pour les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> ou 5-HT<sub>1-like</sub>. Ils sont donc susceptibles d'être utilisés comme agent veinotonique dans le traitement de  
25 l'insuffisance veineuse et des maladies associées, mais aussi dans le traitement de la migraine et des conditions associées à cette maladie, des "cluster headaches", de la douleur, de la migraine associée aux maladies vasculaires ainsi que dans l'hypertension, la dépression, l'anxiété, l'obésité, l'abus de drogue et les désordres alimentaires.

30 L'activité des composés de l'invention a été évaluée dans un test pharmacologique mesurant leur potentiel de contraction de la veine saphène isolée du chien ou du lapin comme décrit par Humphrey et al. (Br. J. Pharmacol., 94, 1123, 1988).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les dérivés de formule (I) :



dans laquelle :

- n est égal à 0 ou 1,

- A représente une liaison  $\sigma$  ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkénylène (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié,

- X représente un atome d'azote ou un groupement C-R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

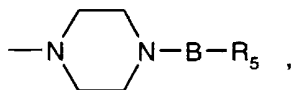
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- G<sub>1</sub> représente un groupement pyrrolidinyloxy ou pipéridinyloxy, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), nitrile, carboxy, alkoxy-carbonyloxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, carbamoyloxy (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué), aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryloxy éventuellement substitué, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué

étant entendu que ces groupements pyrrolidine et pipéridine peuvent être liés à A par l'un quelconque des atomes du cycle,

ou bien, G<sub>1</sub> représente un groupement  dans lequel :

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), benzyle éventuellement substitué, phényle éventuellement substitué, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement :



pour lequel B représente une liaison  $\sigma$  ou un groupement alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), aryle éventuellement substitué, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryloxy éventuellement substitué, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Par groupement aryle, on entend un groupement choisi parmi phényle, naphtyle.

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement choisi parmi furyle, thiényle, pyridyle, pyrrolyle, imidazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle.

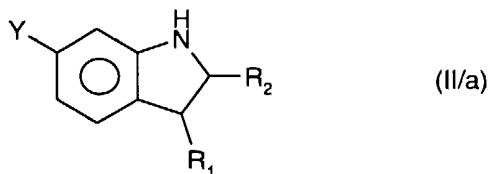
Le terme *éventuellement substitué* affectant les expressions phényle, benzyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

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...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé,

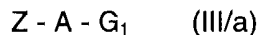
• lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un groupement C-R<sub>2</sub>, en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II/a) :



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I) et Y représente un groupement nitro si dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir n vaut 0, ou un groupement cyano si dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, n vaut 1,

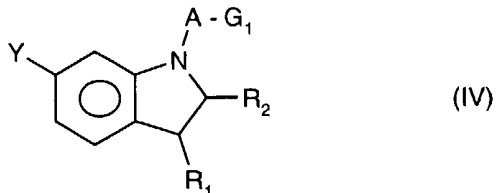
qui est condensé,

- **soit** sur un dérivé de formule (III/a) :

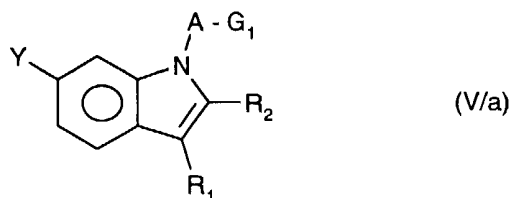


dans laquelle A et  $G_1$  sont tels que définis dans la formule (I) et Z représente un atome d'halogène ou un groupement formyle,

pour conduire à un composé de formule (IV) :



dans laquelle A, Y,  $G_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment, qui subit une réaction d'oxydation pour conduire à un composé de formule (V/a) :



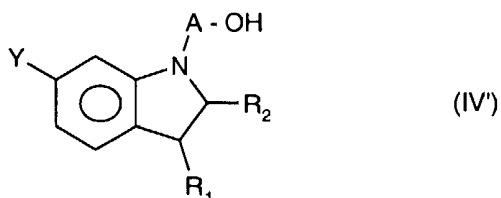
dans laquelle A, Y,  $G_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

- **soit** sur un dérivé de formule (III/b), en milieu basique :



dans laquelle A a la même signification que précédemment,

pour conduire à un composé de formule (IV') :

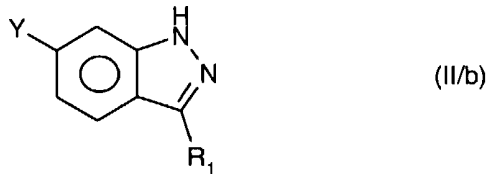


dans laquelle Y, A,  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

qui, après bromation et oxydation, est condensé sur un dérivé de formule  $G_1H$ ,  $G_1$  ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (V/a), telle que définie précédemment,

ou bien,

♦ lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un atome d'azote, en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II/b) :



dans laquelle Y et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

qui est condensé,

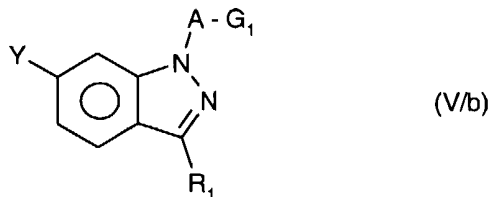
- **soit** sur un dérivé de formule (III/c), en milieu basique :

5



dans laquelle A et G<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome d'halogène,

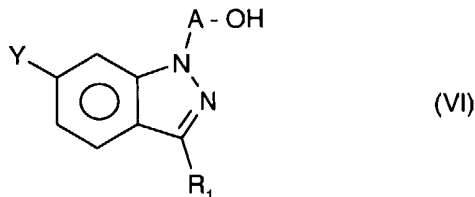
pour conduire à un composé de formule (V/b) :



10

dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

- **soit** sur un dérivé de formule (III/b) telle que définie précédemment, pour conduire à un composé de formule (VI) :

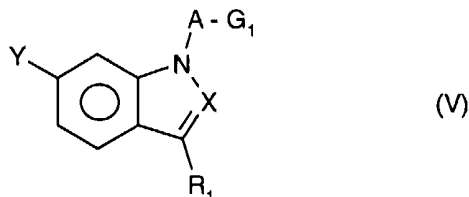


dans laquelle Y, A et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

15

qui, après bromation, est condensé sur un dérivé de formule HG<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (V/b) telle que définie précédemment,

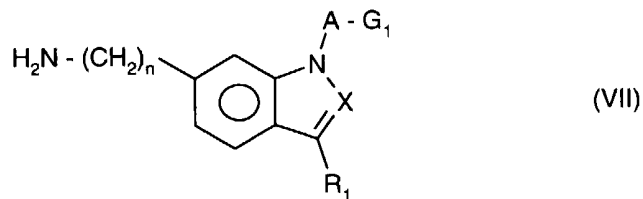
composés de formule (V/a) et (V/b) formant la totalité des composés de formule (V) :



20

dans laquelle X, Y, A, R<sub>1</sub>, et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

qui, après réduction du groupement Y (Y étant tel que défini précédemment), conduit à un composé de formule (VII) :



dans laquelle n, X, A, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

5 qui est condensé sur la N,N-diméthylformamide azine, en milieu acide, pour conduire aux composés de formule (I),

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

L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

20 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection, ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être nasale, rectale, parentérale ou orale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles.

25 **EXEMPLE 1 : 1-(Pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-[1,2,4]triazol-4-yl-indole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-(N-tertButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-nitro-2,3-dihydroindole

A une solution de 60,8 mmol (12,1 g) de 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine, de 60,8 mmol (10 g) de 6-nitroindoline et de 60,8 mmol (3,65 g) d'acide acétique dans 100 ml de dichlorométhane, sont ajoutées, lentement à 20°C, 91,5 mmol (19,4 g) de triacétoxyborohydrure de sodium solide. Après 2 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH = 8, et la phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on obtient le produit attendu.

*Stade b : 1-(N-terButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-nitroindole*

A une solution de 63,4 mmol (20 g) du composé obtenu au stade précédent dans 1 l de toluène, sont ajoutés 100 g de dioxyde de Manganèse. La réaction est chauffée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, les sels minéraux sont filtrés et le filtrat concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol, 99/1, pour conduire au produit attendu.

*Stade c : 6-Amino-1-(N-terButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-indole*

Une solution de 28,1 mmol (9,7 g) du composé décrit au stade précédent dans 350 ml d'éthanol, en présence de 4,7 g de palladium sur charbon, est agitée pendant 15 minutes sous pression atmosphérique d'hydrogène. Le catalyseur est filtré, et le filtrat concentré pour conduire au composé attendu.

*Stade d : 1-(N-terButyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)-indole*

Une solution de 24,8 mmol de composé décrit au stade précédent, de 24,6 mmol de N,N-diméthylformamide azine (obtenu selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1967, 1664) et de 300 mg d'acide paratoluènesulfonique dans 100 ml de toluène est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée à l'eau, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les différentes phases organiques réunies sont concentrées, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, 95/5/0,5, pour conduire au composé obtenu.

*Stade e : 1-(Pyrrolidin-3-ylméthyl)-6-[1,2,4]triazol-4-yl-indole, dichlorhydrate*



Une solution de 30 mmol du composé décrit au stade précédent dans 300 ml d'acétate d'éthyle est traitée pendant 4 minutes à -10°C par un courant d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et rincé à l'éther pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 206°C

5 **EXEMPLE 2 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du 6-amino-1-(2-diméthylaminoéthyl)indole décrit dans la demande WO 95/32967. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

10 Point de fusion : 254-256°C

**EXEMPLE 3 : 1-(1-Benzylpipéridin-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-(1-Benzylpipéridin-4-yl)-6-nitro-2,3-dihydroindole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade a, en remplaçant la 1-(tertbutyloxycarbonyl)-3-formylpyrrolidine par la N-benzyl-4-pipéridone.

15 Stade b : 1-(1-Benzylpipéridin-4-yl)-6-nitroindole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade b, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade c : 6-Amino-1-(1-benzylpipéridin-4-yl)indole

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade d : 1-(1-Benzylpipéridin-4-yl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent, suivi d'un traitement de la base par une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 4 : 1-[3-(4-Benzylpipéridin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole,  
dichlorhydrate**

*Stade a* : 1-(3-Hydroxypropyl)-6-nitroindole

5 A une solution de 0,11 mol de 6-nitroindole dans 400 ml de diméthylformamide sont ajoutées  
0,13 mol de tertiobutylate de potassium et 0,13 mol de 3-bromopropanol. Le milieu  
réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement, 300 ml d'une  
solution de carbonate de potassium à 10 % sont ajoutés et le milieu est dilué à l'acétate  
d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les  
10 phases organiques regroupées sont concentrées et purifiées par chromatographie sur gel  
de silice pour conduire au produit attendu.

*Stade b* : 1-(3-Bromopropyl)-6-nitroindole

A une solution de 0,1 mol du composé décrit au stade précédent dans 300 ml de  
dichlorométhane, sont ajoutées 0,12 mol de tétrabromure de carbone, puis une solution de  
0,12 mol de triphénylphosphine en solution dans 100 ml de dichlorométhane. Après  
15 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré et purifié  
par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé attendu.

*Stade c* : 1-[3-(4-Benzylpipéridin-1-yl)-propyl]-6-nitroindole

A une solution de 10 mmol du composé décrit au stade précédent dans 30 ml de  
diéthylcétone, sont ajoutées 12 mmol de triéthylamine et 12 mmol de 4-benzylpipéridine. Le  
20 milieu réactionnel est agité 6 heures à température ambiante. Après hydrolyse, le milieu est  
dilué à l'acétate d'éthyle, et extrait. Les phases organiques sont concentrées et purifiées par  
chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé attendu.

*Stade d* : 6-Amino-1-[3-(4-benzylpipéridin-1-yl)propyl]-indole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du  
25 composé décrit au stade précédent.

*Stade e* : 1-[3-(4-Benzylpipéridin-1-yl)propyl]-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

**EXEMPLE 5 : 1-{3-[4-(5-Méthoxyypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole**

5

Stade a : 1-{3-[4-(5-Méthoxyypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-nitroindole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade c, en remplaçant la 4-benzylpipéridine par la 4-(5-méthoxyypyrimidin-4-yl)pipérazine.

Stade b : 6-Amino-1-{3-[4-(5-méthoxyypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-indole

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

Stade c : 1-{3-[4-(5-Méthoxyypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent.

15 **EXEMPLE 6 : 1-(Diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate**

Stade a : 1-(2-Diméthylaminoéthyl)-6-nitroindazole

20 A une solution de 0,11 mol (20 g) de 6-nitroindazole dans 400 ml de tétrahydrofurane sont ajoutées 0,11 mol de tertiobutylate de potassium. Après dissolution totale, une solution de 0,24 mol (27 g) de 2-chloroéthyl-N,N-diméthylamine dans 300 ml de toluène est ajoutée. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, 300 ml d'une solution de carbonate de sodium à 10 % sont ajoutés. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, décanté, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Après concentration des phases organiques, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant

comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol, 98/2, pour conduire au composé attendu.

*Stade b* : 6-Amino-1-(2-diméthylaminoéthyl)indazole

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

*Stade c* : 1-(2-Diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent. Le dichlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

10 **EXEMPLE 7** : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole

*Stade a* : 1-(3-Hydroxypropyl)-6-nitroindazole

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade a, en remplaçant le 6-nitroindole par le 6-nitroindazole, et après séparation des isomères de position formés.

*Stade b* : 1-(3-Bromopropyl)-6-nitroindazole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade b, à partir du composé décrit au stade précédent.

*Stade c* : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-nitroindazole

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 4, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent, en remplaçant la 4-benzylpipéridine par la 4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazine.

*Stade d* : 6-Amino-1-{3-[4-(5-méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-indazole

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

*Stade e : 1-{3-[4-(5-Méthoxypyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]propyl}-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole*

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, stade d, à partir du composé décrit au stade précédent.

**EXEMPLE 8 : Etude pharmacologique des composés de l'invention**

***Contraction de la veine saphène***

10 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 thermostatées à 37°C contenant de la solution physiologique (composition en mM : NaCl 118.3 ; KCl 4.7 ; CaCl<sub>2</sub> 2.5 ; MgSO<sub>4</sub> 1.2 ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 ; Na HCO<sub>3</sub> 25.0 ; Ca-EDTA 0.026 et glucose 11.1).

15 La solution physiologique est bullée par un mélange de 95 % O<sub>2</sub> - 5 % CO<sub>2</sub>. Le crochet inférieur consiste le point fixe tandis que le crochet 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.

20 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 x 10<sup>-8</sup>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,  
25 une contraction est induite par la 5-hydroxytryptamine (10<sup>-5</sup>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<sup>-9</sup> à 10<sup>-4</sup>M).

Cette expérience permet de calculer la concentration efficace 50 % (EC<sub>50</sub>) des composés de l'invention.

Cette EC<sub>50</sub> 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 % (EC<sub>50</sub>) est déterminée par régression non linéaire suivant le modèle de la loi d'action de masse de Michaelis-Menten.

5 Résultats

Le composé de l'exemple 6 contracte la veine saphène de lapin avec une EC<sub>50</sub> de 0,12 µM et une réponse maximale de 87 % (contre une EC<sub>50</sub> de 0,14 µM et 86 % de réponse maximale pour le Sumatriptan, dans le même test).

10 Sur la veine saphène de chien, l' EC<sub>50</sub> du composé de l'exemple 6 est de 0,17 µM et la réponse maximale de 47 % (les valeurs du Sumatriptan étant de 0,74 µM pour l'EC<sub>50</sub> et 45 % pour la réponse maximale).

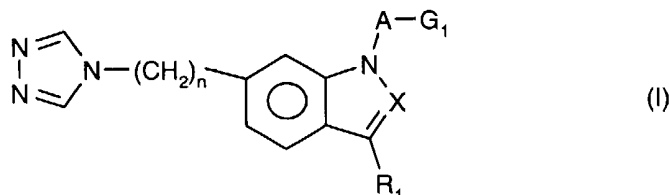
**EXEMPLE 9 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

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

**REVENDEICATIONS**

1- Composés de formule (I) :

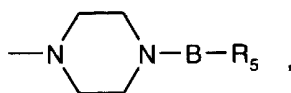


dans laquelle :

- n est égal à 0 ou 1,
  - A représente une liaison  $\sigma$  ou un groupement alkyle ( $C_1-C_8$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkényle ( $C_1-C_8$ ) linéaire ou ramifié,
  - X représente un atome d'azote ou un groupement C- $R_2$  dans lequel  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
  - $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
  - $G_1$  représente un groupement pyrrolidinyle ou pipéridinyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué sur l'un quelconque des sommets du cycle par un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), nitrile, carboxy, alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, carbamoyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué), aryle éventuellement substitué, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué
- étant entendu que ces groupements pyrrolidine et pipéridine peuvent être liés à A par l'un quelconque des atomes du cycle,

ou bien,  $G_1$  représente un groupement  $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$  dans lequel :

$R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), benzyle éventuellement substitué, phényle éventuellement substitué, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement :



pour lequel B représente une liaison  $\sigma$  ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_7$ ), aryle éventuellement substitué, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

étant entendu que,

par groupement aryle, on entend un groupement choisi parmi phényle, naphthyle,

par groupement hétéroaryle, on entend un groupement choisi parmi furyle, thiényle, pyridyle, pyrrolyle, imidazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle,

et que le terme *éventuellement substitué* affectant les expressions phényle, benzyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que  $n = 0$ .

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que X représente un groupement  $C-R_2$ , dans lequel  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que X représente un atome d'azote.

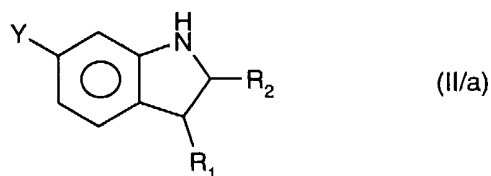
5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-(diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indole, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-(diméthylaminoéthyl)-6-([1,2,4]triazol-4-yl)indazole, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.



7- Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé,

♦lorsque X représente un groupement C-R<sub>2</sub>, en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II/a) :



5 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I) et Y représente un groupement nitro si dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir n vaut 0, ou un groupement cyano si dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, n vaut 1,

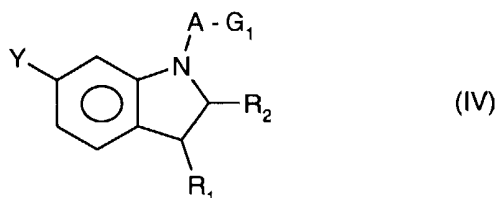
qui est condensé,

10 - **soit** sur un dérivé de formule (III/a) :



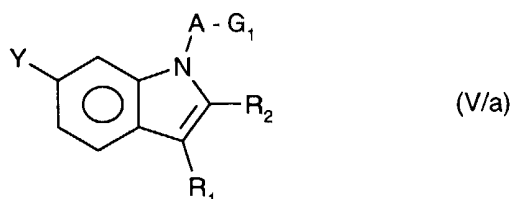
dans laquelle A et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I) et Z représente un atome d'halogène ou un groupement formyle,

pour conduire à un composé de formule (IV) :



15 dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

qui subit une réaction d'oxydation pour conduire à un composé de formule (V/a) :



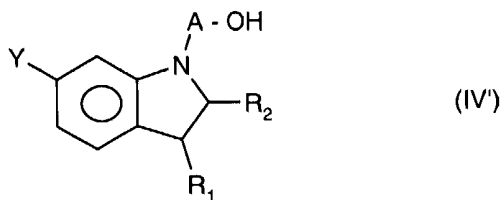
dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

20 - **soit** sur un dérivé de formule (III/b), en milieu basique :



dans laquelle A a la même signification que précédemment,

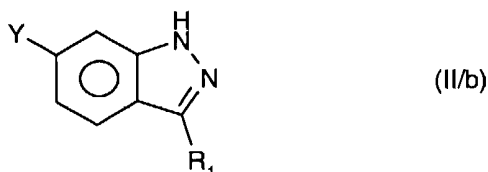
pour conduire à un composé de formule (IV') :



dans laquelle Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
 qui, après bromation et oxydation, est condensé sur un dérivé de formule G<sub>1</sub>H, G<sub>1</sub> ayant  
 la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule  
 5 (V/a), telle que définie précédemment,

ou bien,

- ♦ lorsque dans le composé de formule (I) que l'on souhaite obtenir, X représente un atome  
 d'azote, en ce que l'on utilise comme matière première un composé de formule (II/b) :



10 dans laquelle Y représente un groupement nitro si dans le composé de formule (I) que  
 l'on souhaite obtenir n vaut 0, ou un groupement cyano si dans le composé de formule  
 (I) que l'on souhaite obtenir n vaut 1, et R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

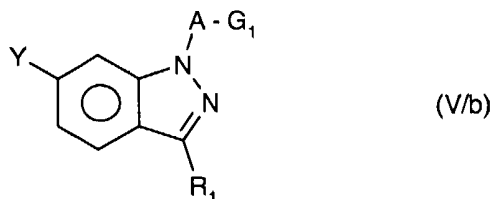
qui est condensé,

- **soit** sur un dérivé de formule (III/c), en milieu basique :



dans laquelle A et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I), et Hal représente un  
 atome d'halogène,

pour conduire à un composé de formule (V/b) :



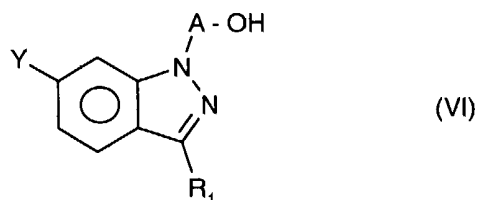
20 dans laquelle A, Y, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

- **soit** sur un dérivé de formule (III/b) :



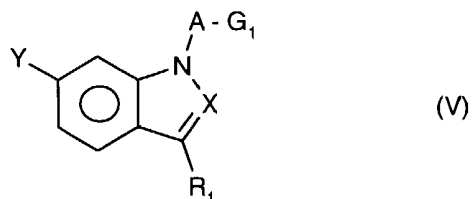
dans laquelle A a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire à un composé de formule (VI) :



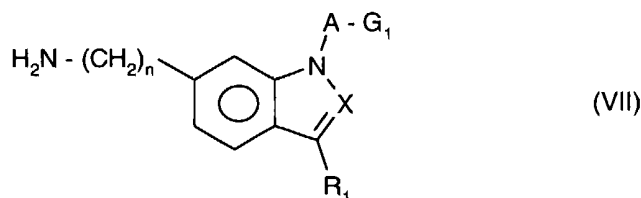
dans laquelle Y, A et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
 qui, après bromation, est condensé sur un dérivé de formule HG<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> ayant la même  
 5 signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (VI/b) telle  
 que définie précédemment,

composés de formule (V/a) et (V/b) formant la totalité des composés de formule (V) :



dans laquelle X, Y, A, R<sub>1</sub>, et G<sub>1</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

10 qui, après réduction du groupement Y (Y étant tel que défini précédemment), conduit à  
 un composé de formule (VII) :



dans laquelle n, X, A, G<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,  
 qui est condensé sur la N,N-diméthylformamide azine, en milieu acide, pour conduire  
 15 aux composés de formule (I),

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

8- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé  
 selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, seul ou en combinaison avec un ou  
 plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement  
 acceptables.

9- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 utiles dans le traitement de l'insuffisance veineuse et des maladies associées dans le traitement de la migraine et de la migraine associée aux maladies vasculaires.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

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

FA 546703  
FR 9710939

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP 0 597 112 A (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) * revendications *	1-9
D,Y	EP 0 135 781 A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC.) * revendications *	1-9
A	EP 0 454 330 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * revendications; exemple 25 *	1-9
D,A	WO 97 06159 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) * revendications *	1-9
D,A	GB 2 289 465 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) * revendications *	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
20 avril 1998		Chouly, J
<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                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P/04C13)