COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB2

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés agonistes sélectifs du récepteur CB_2 humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs. L'invention a également pour objet des nouveaux composés agonistes du récepteur CB_2 humain et les compositions pharmaceutiques les contenant ainsi que les procédés pour leur obtention.

Le Δ^9-THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des cannabinoïdes mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire [HOLLISTER L.E. J. Psychoact. Drugs 24 (1992), 159–164]. La plupart des études in vitro ont montré des effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes : l'inhibition des réponses prolifératives des lymphocytes T et des lymphocytes B induites par les mitogènes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49–56, Schwartz, H. et al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107–115], l'inhibition de l'activité des cellules T cytotoxiques [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465–477], l'inhibition de l'activité microbicide des macrophages et de la synthèse du TNFα [Arata, S. et al., Life Sci. (1991) 49, 473–479 ; Fisher–Stenger et al. J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267, 1558–1565], l'inhibition de l'activité cytolytique et de la production de TNFα des grands lymphocytes granulaires [Kusher et al. Cell. Immun. (1994) 154, 99–108]. Dans certaines études, des effets d'amplification ont été observés : augmentation de la bioactivité de l'interleukine–1 par les macrophages résidant de souris ou les lignées cellulaires macrophagiques différenciées, due à des niveaux accrus de TNFα [Zhu et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334–1339 ; Shivers, S.C. et al. Life Sci. (1994) 54, 1281–1289].

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology (1988), 34, 605–613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1985), 234, 784–791 ; Kaminski et al., Molecular Pharmacology (1992), 42, 736–742 ; Munro et al., Nature (1993), 365, 61–65).

Les effets centraux relèvent d'un premier type de récepteur de cannabinoïdes (CB_1) qui est présent dans le cerveau. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61–65] ont cloné un second récepteur de cannabinoïdes couplé à la protéine G, appelé CB_2, qui est seulement présent à la périphérie et plus particulièrement sur les cellules d'origine

immune. La présence de récepteurs aux cannabinoïdes CB_2 sur les cellules lymphoïdes peut expliquer l'immunomodulation exercée par les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes évoquée ci-dessus.

Les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes connus jusqu'à présent sont des agonistes mixtes, c'est-à-dire qu'ils agissent aussi bien sur les récepteurs centraux (CB_1) que sur les récepteurs périphériques (CB_2). Il en résulte que si l'on veut traiter le système immunitaire avec les agonistes connus des récepteurs aux cannabinoïdes, on a toujours un effet secondaire non négligeable, qui est l'effet psychotrope.

Les brevets suivants décrivent des agonistes non sélectifs : EP 0 570 920, WO 94-12466 qui décrit l'anandamide, US 4 371 720 qui décrit le CP 55940.

Par ailleurs, le récepteur CB_2 n'étant connu que depuis 1993, les nombreux brevets concernant des composés cannabinoïdes ne donnent aucune indication sur leur sélectivité. Parmi ces brevets, on peut citer notamment les brevets US 5 081 122, US 5 292 736, US 5 013 387, EP 0 444 451 qui décrivent des composés ayant une structure indolique ou indènique.

D'autres dérivés d'indole à activité cannabinoïde sont décrits dans J.W. Hufman et al., Biorg. Med. Chem. Lett. (1994), 4, 563.

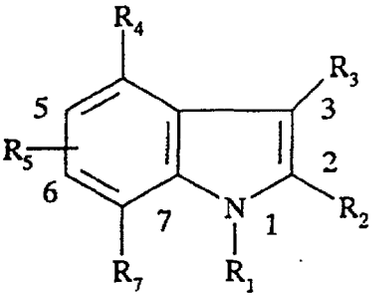
On a maintenant trouvé que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain ayant une affinité élevée pour ledit récepteur sont de puissants immunomodulateurs qui peuvent être utilisés sans risque de l'effet secondaire indiqué ci-dessus.

Dans la présente description, on désigne par "affinité élevée pour le récepteur CB_2 humain" une affinité caractérisée par une constante d'affinité inférieure ou égale à 10 nM et par "spécifique" les composés dont la constante d'affinité pour le récepteur CB_2 est au moins 30 fois inférieure à la constante d'affinité pour le récepteur CB_1 et pour lesquels la constante d'affinité pour le récepteur CB_1 est supérieure ou égale à 100 nM. De plus, la spécificité des composés de l'invention se manifeste également vis-à-vis d'autres récepteurs ; les composés de l'invention ont en effet une constante d'inhibition pour des récepteurs humains autres que les récepteurs aux cannabinoïdes supérieure à 1 μM.

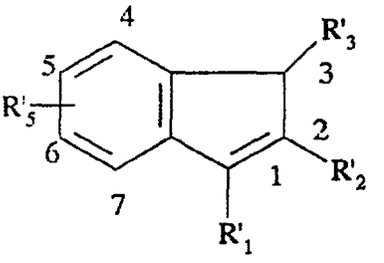
Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs.

A titre d'exemples d'agonistes spécifiques du récepteur CB_2 qui conviennent aux fins de l'invention on peut citer les composés de fomules (I) et (I') ci-après.

Les composés qui conviennent aux fins de l'invention sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après, sous la forme d'énantiomères purs ou sous la forme de racémiques :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$;
- R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$;
- R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;
- R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$;
- R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-, 3-, 4- ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- n est 2, 3, 4 ou 5 ;
- p est 2 ou 3 ;
- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;

à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R_1, R_3 ou R_4 représente le groupe $-COR_8$ et que :

* lorsque R_1 représente $-COR_8$, alors R_3 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et R_4 a l'une des significations données pour R_5 ;

* lorsque R_3 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 et au moins l'un des groupes R_4, R_5 et R_7 représente l'hydrogène ;

* lorsque R_4 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$ et R_3 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de formule (I) et (I'), on préfère ceux dans lesquels R_2 ou R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.

Des composés de formules (I) et (I') préférés comprennent également ceux dans lesquels R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.

Les composés de formules (I) et (I') dans lesquels R_5 ou R'_5 représente l'hydrogène sont également des composés préférés selon l'invention.

De même, les composés de formules (I) et (I') dans lesquelles $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle sont également des composés préférés.

Des composés de formule (I) particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R_1, R_3, R_4 et R_7 étant tels que définis précédemment.

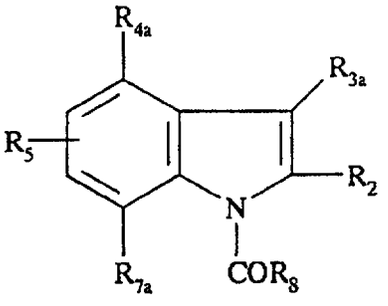
Des composés de formule (I') particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R'_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R'_1 et R'_3 étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formules (I) et (I') ci-dessus, ceux dans lesquels R_2 et R'_2 sont un groupe méthyle, sont tout particulièrement préférés.

Les composés de formule (I) sont des dérivés d'indoles substitués en position 1, 3 ou 4 par un groupe acyle ($-COR_8$). Selon la position du groupe acyle, les composés de formule (I) peuvent être divisés en trois sous-familles de composés répondant respectivement aux formules (Ia), (Ib) et (Ic) ci-après.

Les indoles acylés en position 1 sont les composés de formule (Ia) :



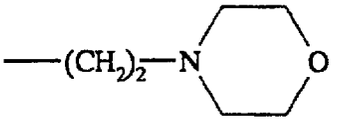
(Ia)

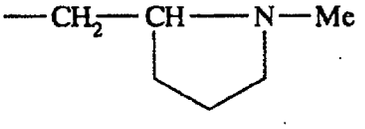
dans laquelle :

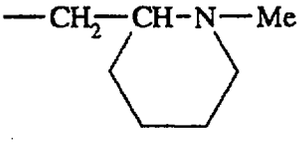
- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_8, R_6, R'_6, R_{10}, R_{11} et R'_{11} sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ia) préférés sont les composés dans lesquels :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :

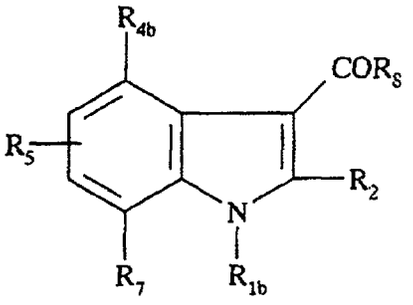






- R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène.

Les indoles acylés en position 3 sont les composés de formule (Ib) :



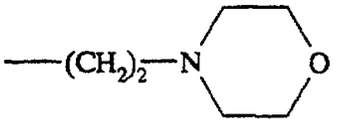
(Ib)

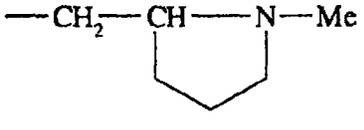
dans laquelle :

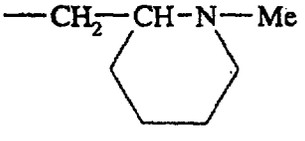
- R_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R'_6, R'_{11}, n, Z, R_7 et R_8 étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ib) préférés sont les composés dans lesquels :

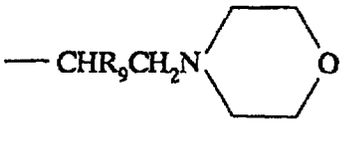
- R_{1b} représente un groupe choisi parmi :



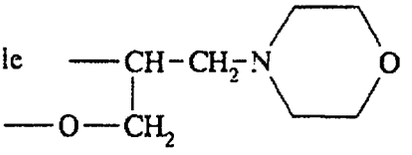




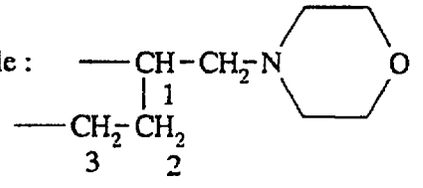
ou bien R_{1b} représente un groupe :



dans lequel R_9 forme avec R_7, un groupe $-Y-CH_2-$ dans lequel Y est O ou $-CH_2-$ de telle sorte que R_{1b} représente :

* un groupe de formule 

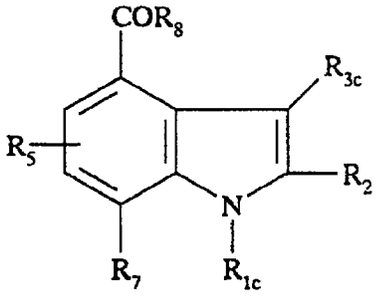
dans lequel l'oxygène est lié en position 7 de l'indole ; ou

* un groupe de formule : 

dans lequel le carbone C_3 est lié en position 7 de l'indole ;

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R_{4b}, R_5 et R_7 sont tels que définis précédemment.

Les indoles acylés en position 4 sont les composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle :

- R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$;
- R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9,R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ic) préférés sont les composés dans lesquels :

- R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;
- R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis précédemment.

Des composés particulièrement préférés de formule I sont :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

Les composés de formules (I) et (I') selon l'invention peuvent être obtenus par différents procédés de synthèse faisant appel notamment à des étapes d'addition d'un groupe alkylamino, d'acylation et de cyclisation bien connues de l'homme du métier.

Des procédés particulièrement appropriés pour l'obtention des composés de l'invention sont décrits par exemple dans les brevets NL 73 09 094, US 5 109 135, US 4 939 138, US 5 081 122, US 4 840 950, EP 0 278 265, US 5 292 736 et US 4 581 354.

Ces procédés sont rappelés brièvement ci-après.

Ainsi les composés de formule (Ia) peuvent être obtenus par le procédé A représenté sur le Schéma I ci-après.

Ce procédé A, qui est décrit dans le brevet NL 73 09 094 consiste :

1/ à faire réagir une hydrazine de formule (1) avec une cétone de formule $R_2COCH_2R_{3a}$ dans laquelle R_2 et R_{3a} sont tels que définis précédemment pour former un composé de formule (2) ;

2/ à acyler le composé de formule (2) ainsi obtenu pour former un composé de formule (Ia) ;

3/ à transformer éventuellement le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé A est une réaction de Fischer, qui est avantageusement réalisée dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acide acétique en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique glacial, le chlorure de zinc et à une température comprise entre 20°C et 150°C.

L'étape 2/ du procédé A est une réaction d'acylation qui est avantageusement effectuée avec un halogénure d'acide de formule R_8COX, en présence d'une base, telle qu'un hydroxyde, un hydrure, un amidure ou un alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique inerte. Des solvants organiques appropriés pour ce type de réaction sont par exemple, le toluène, le xylène, le DMF. La réaction peut être effectuée entre 0° C et le point d'ébullition du solvant utilisé.

Les composés de formule (Ia) peuvent aussi être obtenus par le procédé A_1 représenté sur le schéma II.

Ce procédé A_1 consiste :

1/ à faire réagir un composé de formule (3) successivement avec un hydrure de métal alcalin, tel que par exemple l'hydrure de sodium puis avec NH_2Cl pour former l'hydrazine substituée de formule (4) ;

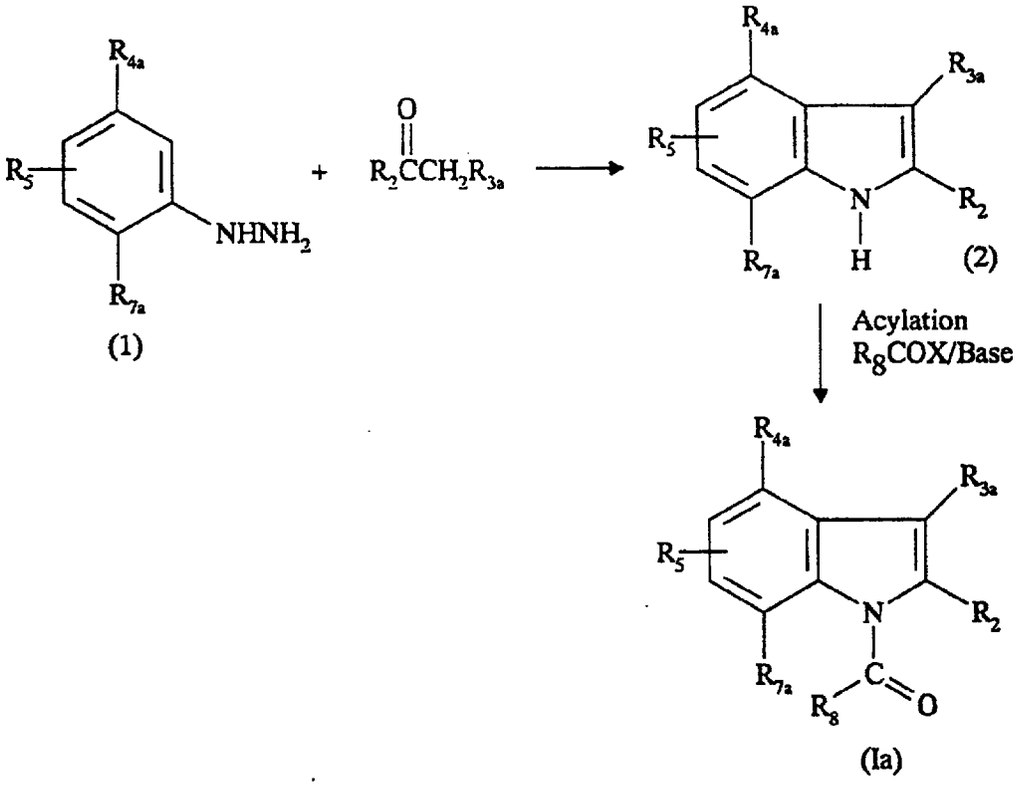
2/ à faire ensuite réagir l'hydrazine ainsi obtenue avec une cétone de formule $R_2COCH_2R_{3a}$ pour former par cyclization un composé de formule (Ia) ;

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

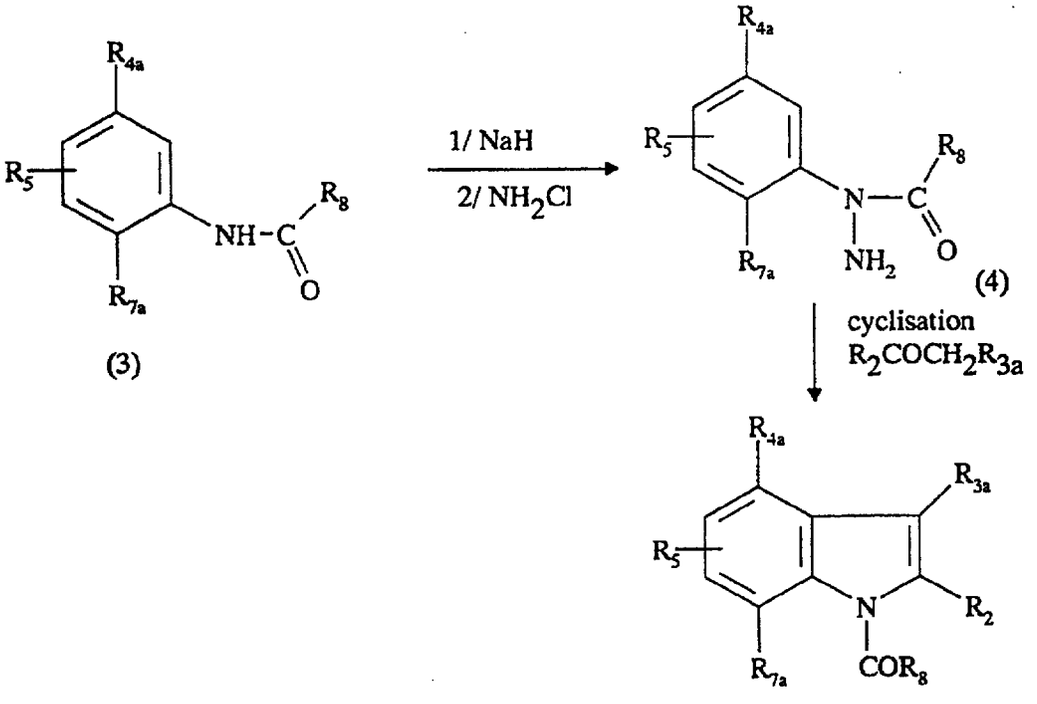
L'étape 1/ du procédé A_1 est avantageusement réalisée dans un solvant inerte, tel que par exemple l'éther éthylique ou le THF, à la température de 25° C.

L'étape 2/ du procédé A_1 est une cyclisation qui est réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour l'étape 1/ du procédé A.

SCHEMA I
(PROCEDE A)



SCHEMA II
(PROCEDE A_1)



(Ia)

Les composés de formule (Ib) dans laquelle R_{1b} est un groupe choisi parmi $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$ peuvent être obtenus par le procédé B/ représenté sur le schéma III ci-après.

Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 4 581 354, consiste :

1/ à faire réagir un dérivé d'indole de formule (5), convenablement substitué en position 2 par un groupe R_2 tel que défini précédemment avec un halogénure de formule $XCH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $X(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $X(CH_2)_nZ$ dans laquelle R_6, R_{10}, R_{11}, R'_6, R'_{11}, n et Z sont tels que définis précédemment et X représente un atome d'halogène, par exemple le chlore, le brome ou l'iode, pour former un composé de formule (6) dans laquelle R_{1b} est le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$;

2/ à soumettre le composé de formule (6) ainsi obtenu à une acylation avec un halogénure d'acide de formule R_8-CO-X dans laquelle X est un halogène, par exemple le chlore ou le brome et R_8 est tel que défini précédemment pour former un composé de formule (Ib).

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ib) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé B est avantageusement réalisée en présence d'une base dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction.

A titre d'exemple de base, on peut utiliser un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, un hydrure, tel que l'hydrure de sodium ou un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de potassium. On préfère utiliser tout particulièrement l'hydroxyde de potassium.

Comme solvants, on peut utiliser par exemple le toluène, le diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), ce dernier étant préféré. La réaction est réalisée entre 0° C et la température d'ébullition du solvant.

De façon, particulière lorsque R_{1b} représente un groupe $(CH_2)_nZ$ on peut également effectuer la réaction en présence de tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (TDA-1).

L'étape 2/ du procédé B est une acylation par réaction de Friedel et Crafts, réalisée en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium dans un solvant inerte tel que le dichloro-1,2-éthane ou le disulfure de carbone. La réaction d'acylation peut également s'effectuer en présence d'un acide de Lewis tel que le dichlorure d'éthylmagnésium dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1995, 38, 3094.

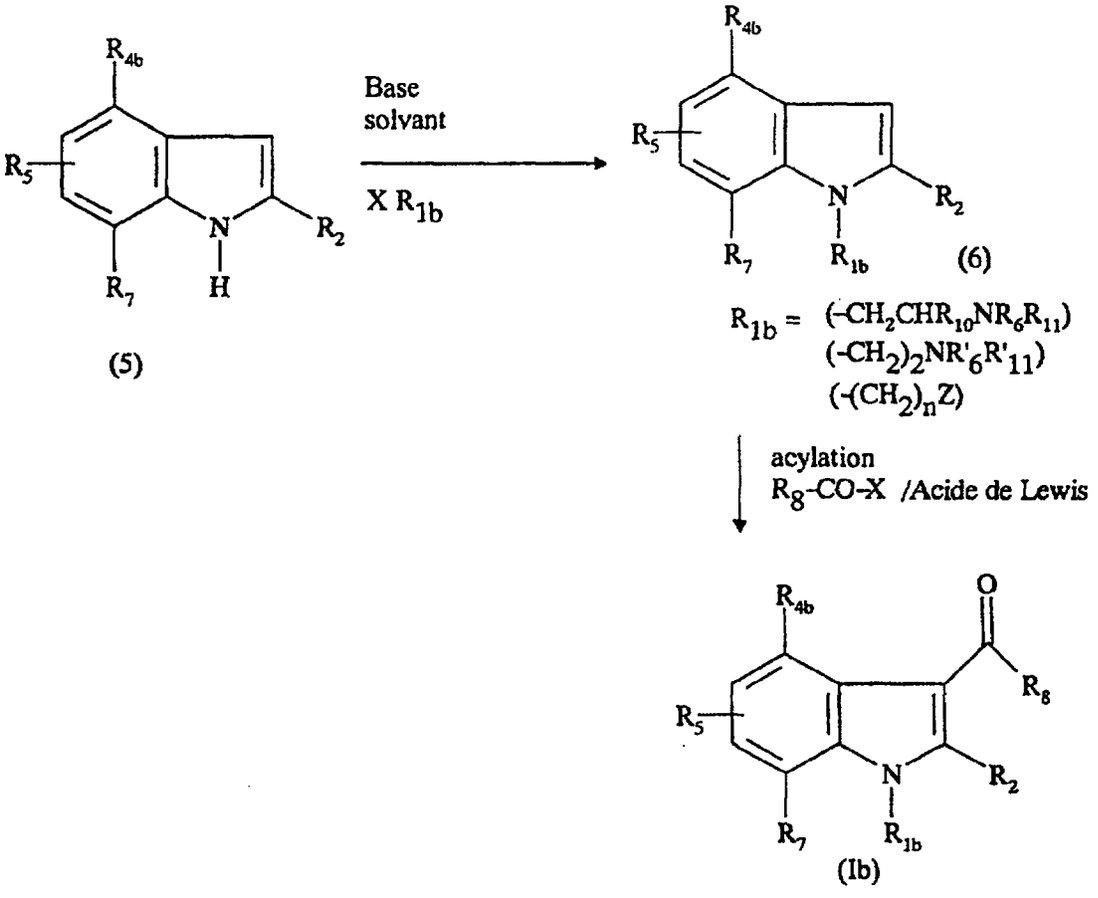
Selon une variante de l'étape 1/ du procédé B (procédé B') on peut également préparer le composé de formule (6) en suivant les trois étapes représentées sur le schéma III' ci-après. Cette variante consiste à faire réagir une aniline de formule (9) avec une cétone de formule $RSCH_2COR_2$ dans laquelle R représente un méthyle ou un phényle, en présence d'hypochlorite de *tert*-butyle (tBuOCl) selon le procédé décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1974,96, 5495. Le composé (10) ainsi obtenu est ensuite alkylé dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 1/ du procédé B pour obtenir le composé de formule (11). On élimine ensuite le groupe sulfuré par réaction avec le nickel de Raney ou par réaction avec l'acide 2-mercaptobenzoïque dans l'acide trifluoroacétique selon le procédé décrit dans Tetrahedron Lett., 1993, 34 (13), 2059-2062 pour obtenir le composé de formule (6).

Selon une variante également décrite dans le brevet US 4 581 354 (Procédé B_1 représenté sur la Schéma IV) on procède d'abord à une acylation du composé (5) par réaction avec un halogénure de méthylmagnésium et un halogénure d'acide de formule R_8COX dans l'éther pour former le composé (7), puis on procède à l'addition du substituant R_{1b} par réaction du composé (7) avec un halogénure XR_{1b} en présence d'une

base dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 1/ du procédé B.

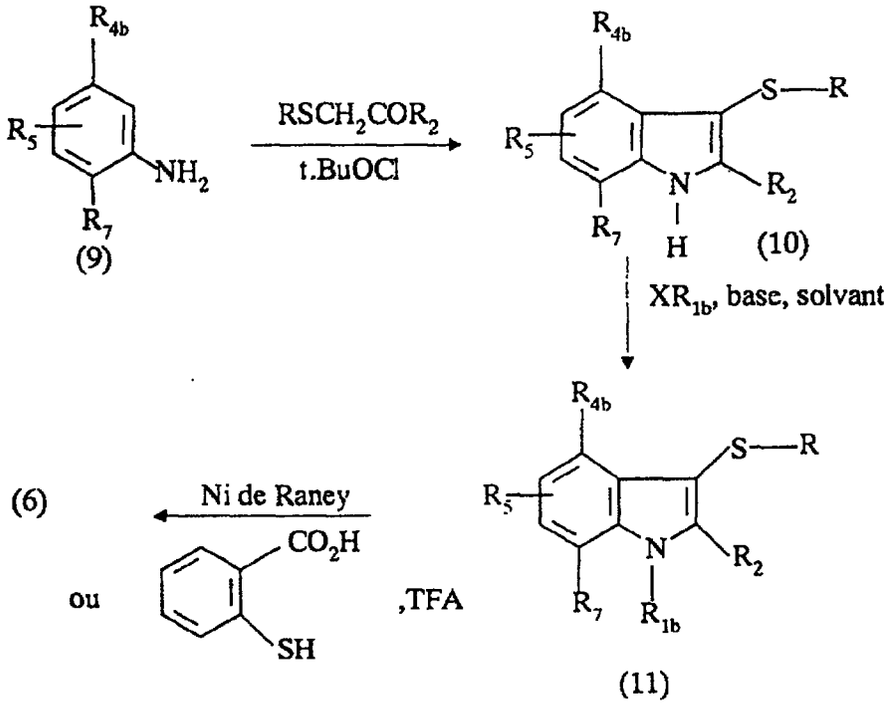
Selon une autre variante décrite dans le brevet EP 0 444 451 (Procédé B_2 représenté sur le schéma V), on traite le composé (5) en utilisant une base, telle que l'hydrure de sodium ou K_2CO_3, puis on le fait réagir avec le chlorure de mésyle pour donner le composé (8). On procède alors à l'addition du substituant R_{1b} par réaction du composé (8) avec une hydroxylalkylamine de formule $R_{1b}OH$. Le composé (6), ainsi obtenu, subit en dernier lieu une acylation pour donner le composé Ib.

SCHEMA III
(PROCEDE B)

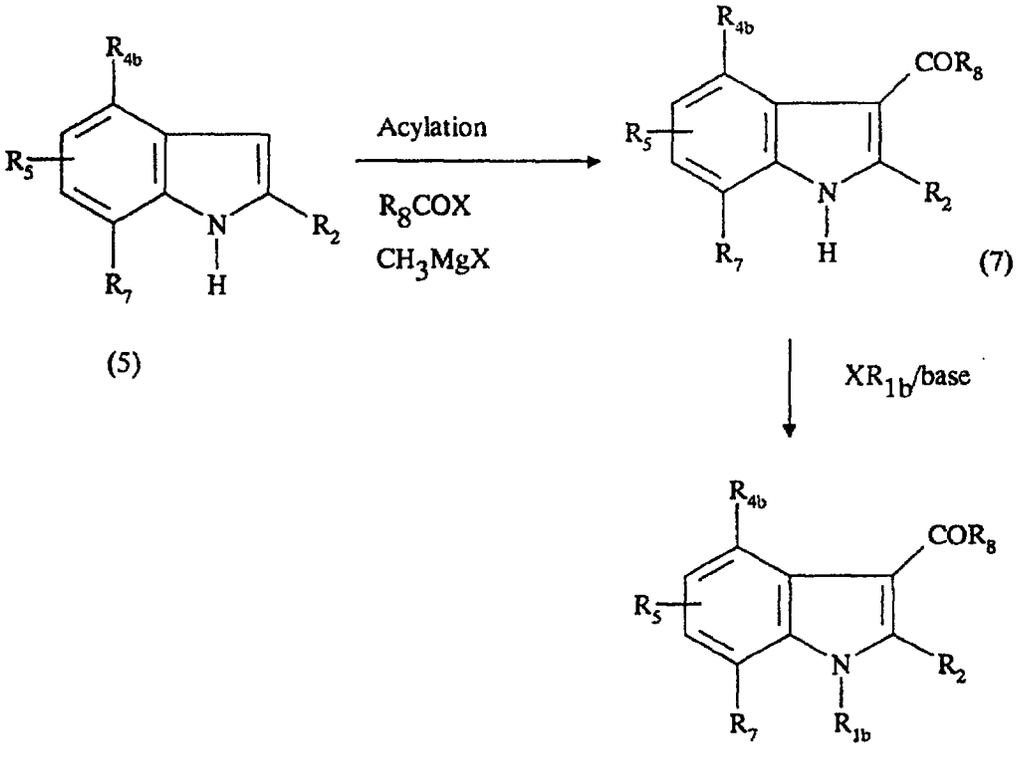


SCHEMA III'

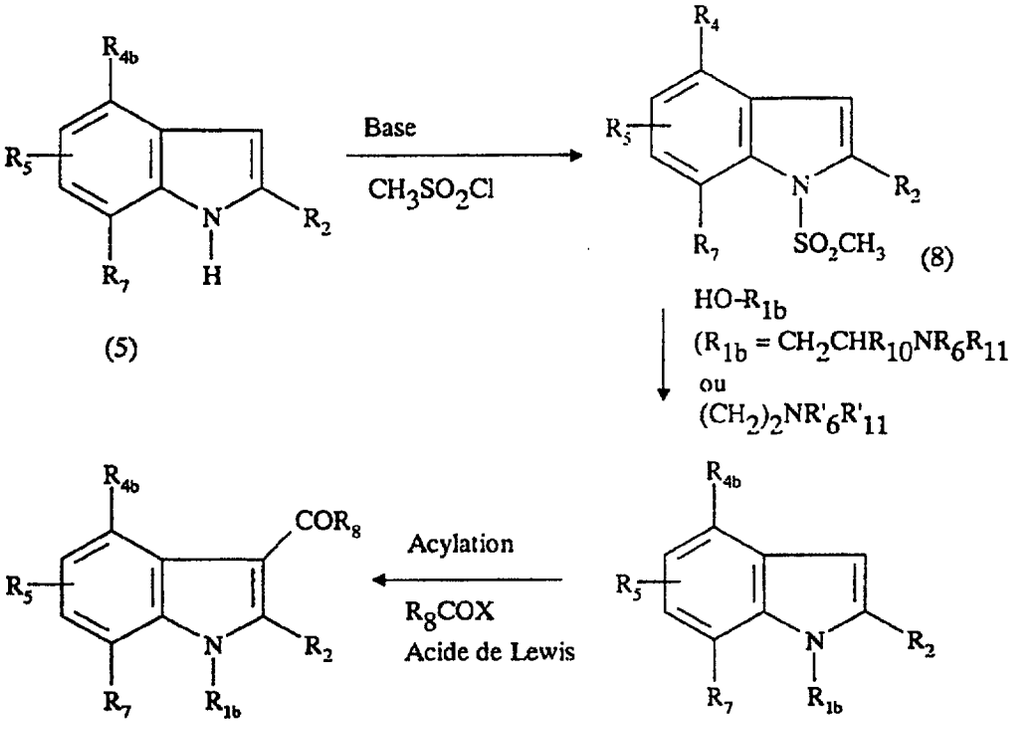
(PROCEDE B')



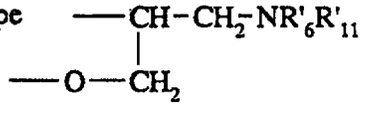
SCHEMA IV
(PROCEDE B_1)



SCHEMA V
(PROCEDE B_2)



Les composés de formule (Ib) dans laquelle R_{1b} est un groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ et R_9 forme avec R_7 un groupe $-CH_2-O$, de telle sorte que R_{1b} représente :

un groupe  peuvent être obtenus par le procédé

B_3 représenté sur le schéma VI.

Ce procédé qui est décrit notamment dans les brevets US 5 109 135 et US 4 939 138, consiste à :

1/ à chauffer un mélange du composé (1) et de carbonate de potassium avec de l'épichlorhydrine afin d'obtenir le composé (2).

2/ à faire réagir le composé (2) avec une amine appropriée de formule $HNR'_6R'_{11}$ pour donner le composé (3).

3/ à oxyder le composé (3) pour obtenir le composé (4).

4/ à réduire puis cycliser le composé (4) en présence d'un catalyseur comme le platine pour donner le composé (5).

5/ à faire réagir le composé (5) avec un nitrite de métal alcalin dans un milieu aqueux acide à une température comprise entre 0°C et 10°C pour donner le composé (6).

6/ à réduire le composé (6) obtenu par l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique ou par un hydrure d'aluminium de métal alcalin comme l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane (THF) à une température comprise entre 0° et la température d'ébullition du solvant utilisé.

A partir du composé (7) ainsi obtenu, il existe deux voies pour préparer les composés de formule (Ib), notées voies I et II.

La voie I consiste à :

7/ à préparer le composé (8) à partir du composé (7) en utilisant la synthèse d'indole de Fisher c'est-à-dire en faisant réagir ce dernier composé avec une cétone de formule $C_6H_5SCH_2COR_2$. Cette réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 150° C dans un solvant organique inerte comme le méthanol en présence d'un catalyseur acide, comme l'acide sulfurique ou l'acide acétique glacial qui est généralement préféré.

8/ à éliminer le groupement thiophényle du composé (8), en chauffant ce dernier dans un solvant organique en présence de Nickel de Raney à la température de reflux du solvant organique pour obtenir le composé (9).

9/ à obtenir le produit final (Ib) en faisant réagir le composé (9) avec un halogénure d'acide de forme R_8COCl en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium et dans un solvant organique inerte.

Voie II :

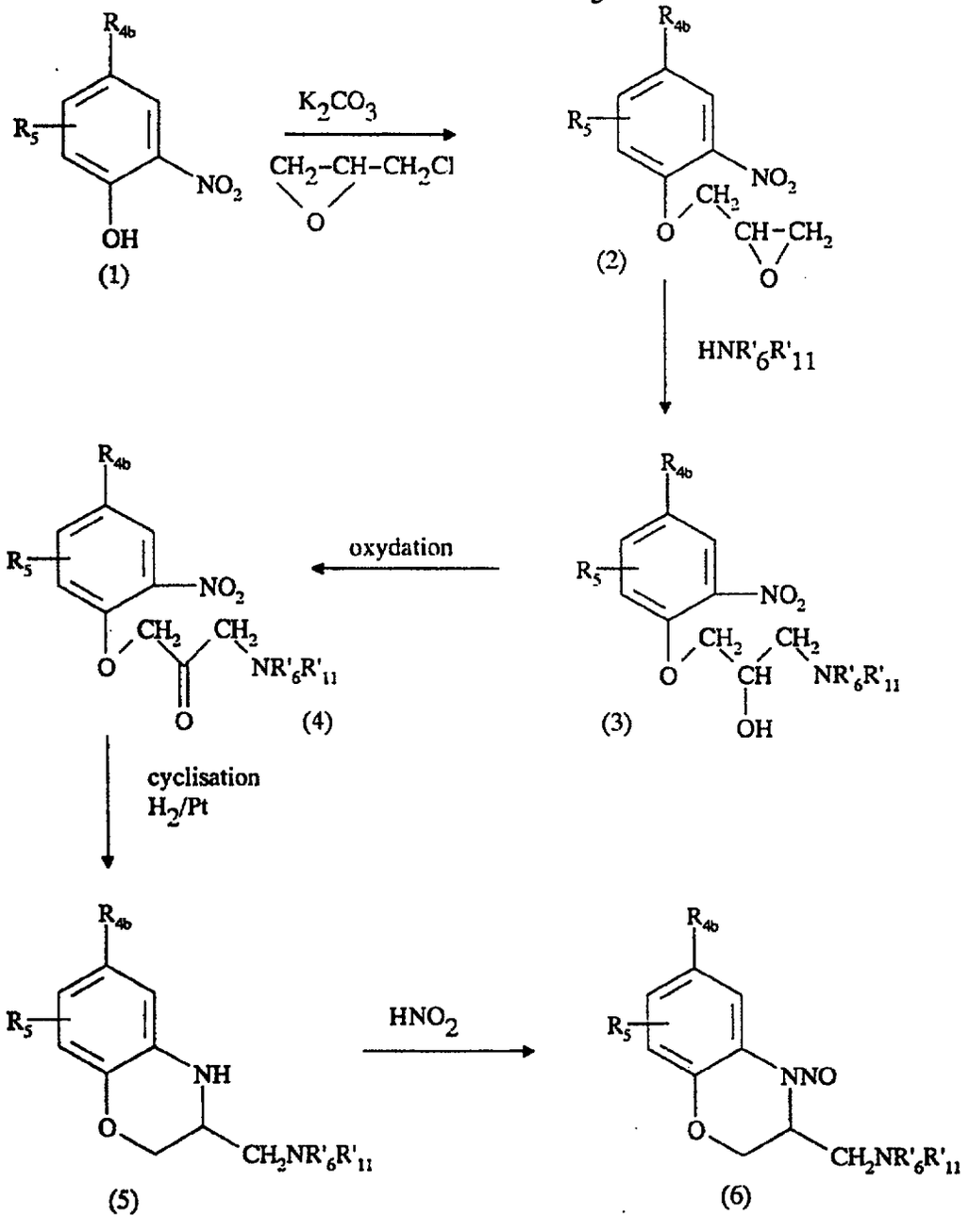
Cette voie est une façon directe de préparer le composé de formule Ib :

elle consiste à faire réagir le composé (7) avec une dicétone de formule $R_8COCH_2COR_2$ en utilisant la réaction de Fischer décrite à l'étape 7/ de la voie I.

Pour obtenir le composé (Ib) sous forme optiquement pure, on effectue la résolution des énantiomères du composé (5), selon le procédé décrit dans le brevet US 4 939 138.

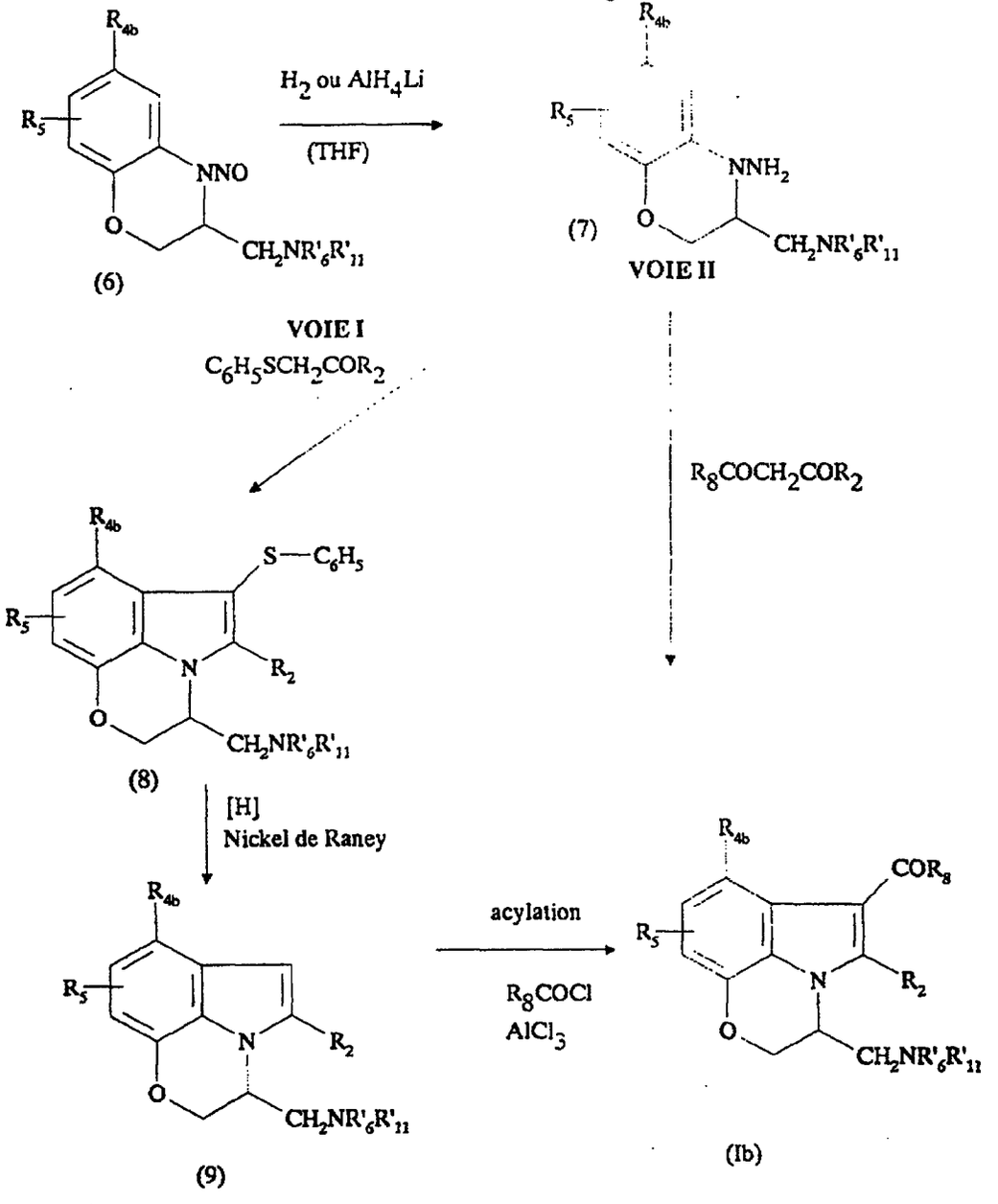
SCHEMA VI

PROCEDE B_3



SUITE SCHEMA VI

(PROCEDE B_3)



Les composés de formule Ib dans laquelle R_{1b} est un groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ et R_9 forme avec R_7 un groupe $-CH_2-CH_2-$ de telle sorte que R_{1b} représente un groupe $-CH(-CH_2-CH_2-)-CH_2-NR'_6R'_{11}$ peuvent être obtenus par le procédé B_4 représenté sur le schéma VII.

Ce procédé consite à :

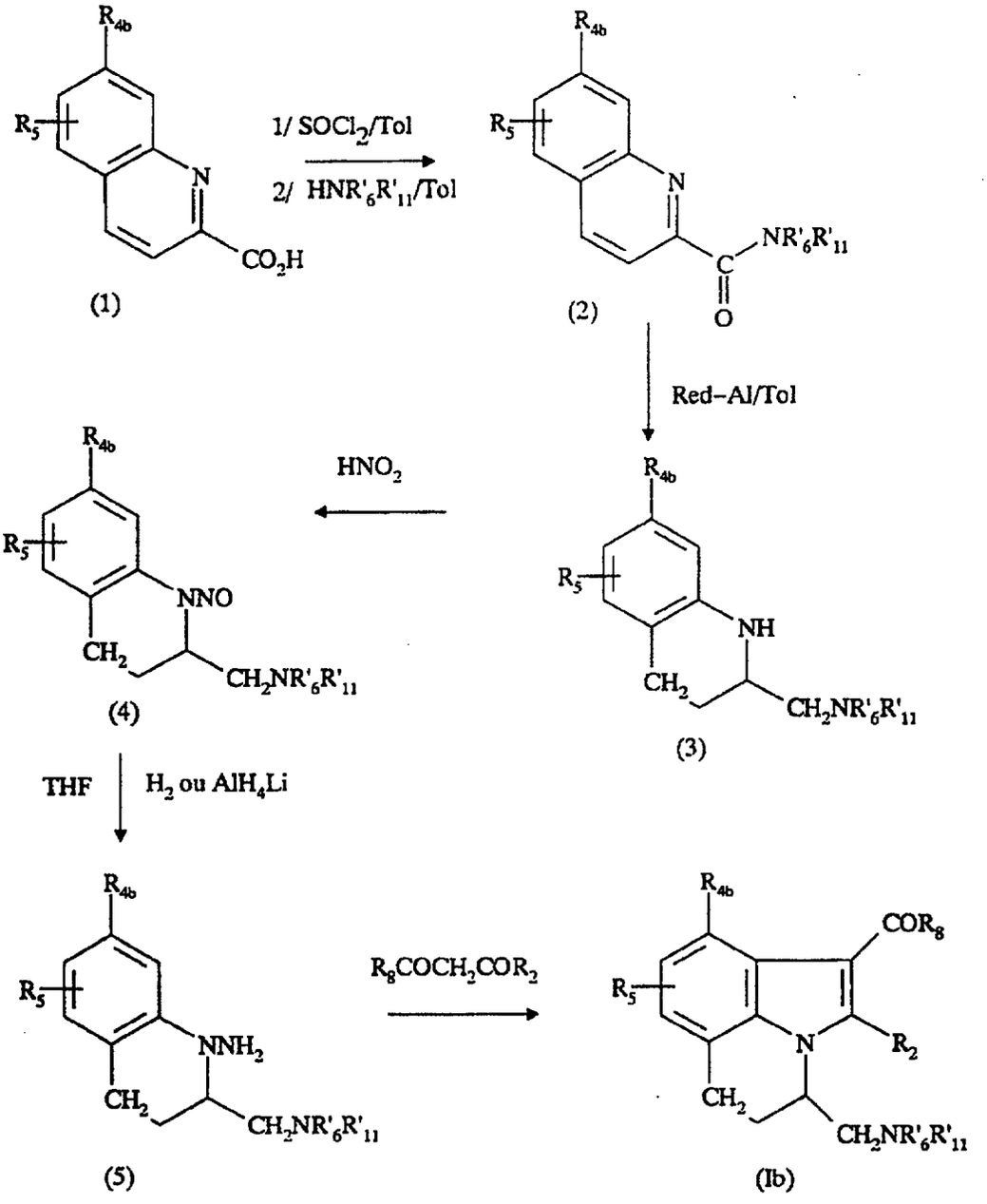
1/ faire réagir l'acide quinaldique avec le chlorure de thionyle dans le toluène, puis à ajouter au mélange un composé de formule $HNR'_6R'_{11}$ pour donner le composé (2).

2/ à réduire le composé (2) dans le toluène en présence d'un catalyseur Red. Al pour donner le composé (3), puis,

3/ à traiter le composé (3) comme dans le procédé précédent B_3 (étape 5 et suivantes) pour obtenir le composé de formule Ib.

Les deux premières étapes du procédé B_4 sont décrites par Stanton et al (J. Med. Chem. (1983), 26, 986-989).

SCHEMA VII
(PROCEDE B_4)



Les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{1c} représente un groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$ et R_{2c} et R_{3c} sont l'hydrogène, peuvent être obtenus par le procédé C (schéma VIII).

Ce procédé, qui est décrit notamment dans les brevets US 4 840 950 et EP 0 278 265, consiste :

1/ à faire réagir un halogénure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle de formule (1) avec un composé de formule R_8H dans laquelle R_8 est défini tel que précédemment, pour former un composé de formule (2),

2/ à faire réagir le composé de formule (2) ainsi obtenu avec le diméthyl acétal de diméthyl formamide pour donner le composé (3).

3/ à cycliser le composé de formule (3) ainsi obtenu pour former un composé de formule (4).

4/ à faire réagir le composé (4) ainsi obtenu avec un composé halogéné de formule XR_{1c} dans laquelle R_{1c} est tel que défini précédemment pour former le composé de formule (5).

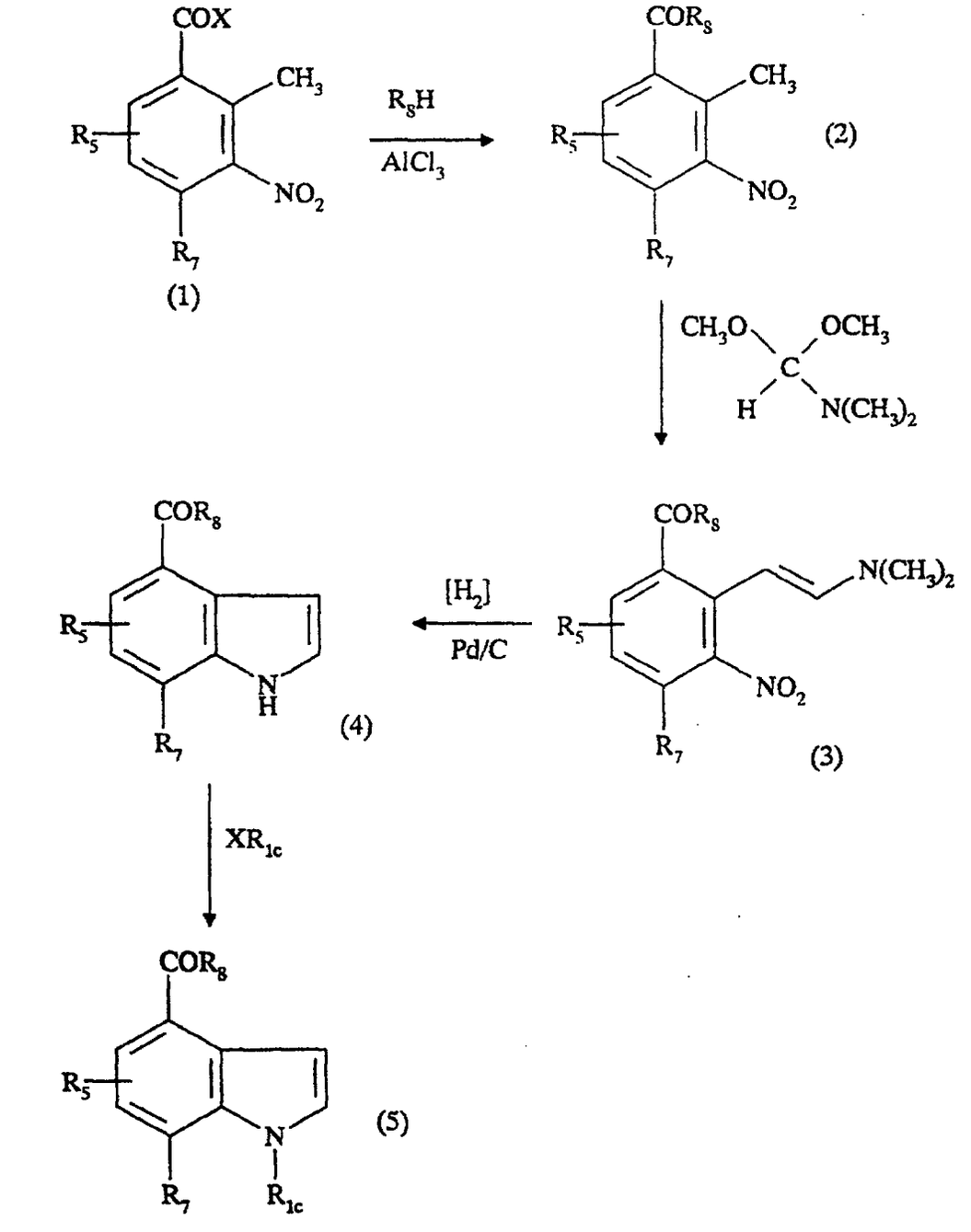
L'étape 1 du procédé C est une réaction de Friedel-Crafts qui est réalisée dans un solvant organique inerte tel que le dichlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium. Il est préférable d'apporter les réactifs ensemble à température ambiante puis de chauffer le mélange jusqu'au point d'ébullition du solvant.

L'étape 2 du procédé C est effectuée préférentiellement par chauffage sous reflux d'une solution de composé de formule (2) avec un excès de 2 à 4 moles de diméthyl acétal/diméthyl formamide dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou le dioxane.

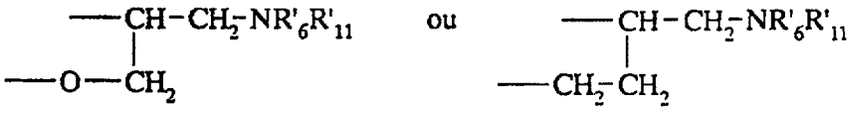
L'étape 3 du procédé C est une réaction de cyclisation du composé (3) qui est avantageusement réalisée dans un solvant organique inerte tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol à température ambiante. La réaction est effectuée sous une pression en hydrogène de 50 à 100 p.s.i.g.. Les catalyseurs généralement utilisés pour ce type de réaction sont le Nickel de Raney et le palladium sur charbon.

L'étape 4 du procédé C fait réagir le composé (4) avec le composé XR_{1c} approprié en présence d'une base forte, telle qu'un hydrure de sodium. La réaction est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte tel que le DMF à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

SCHEMA VIII
(PROCEDE C)



Les composés de formules Ib et Ic, respectivement indoles acylés en position 3 et en position 4 dans lesquelles R_{1b} et R_{1c} représentent le groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$, R_7 et R_9 forment un groupe $-Y-CH_2-$ dans lequel Y est O ou $-CH_2-$ de telle sorte que R_{1b} et R_{1c} représente :



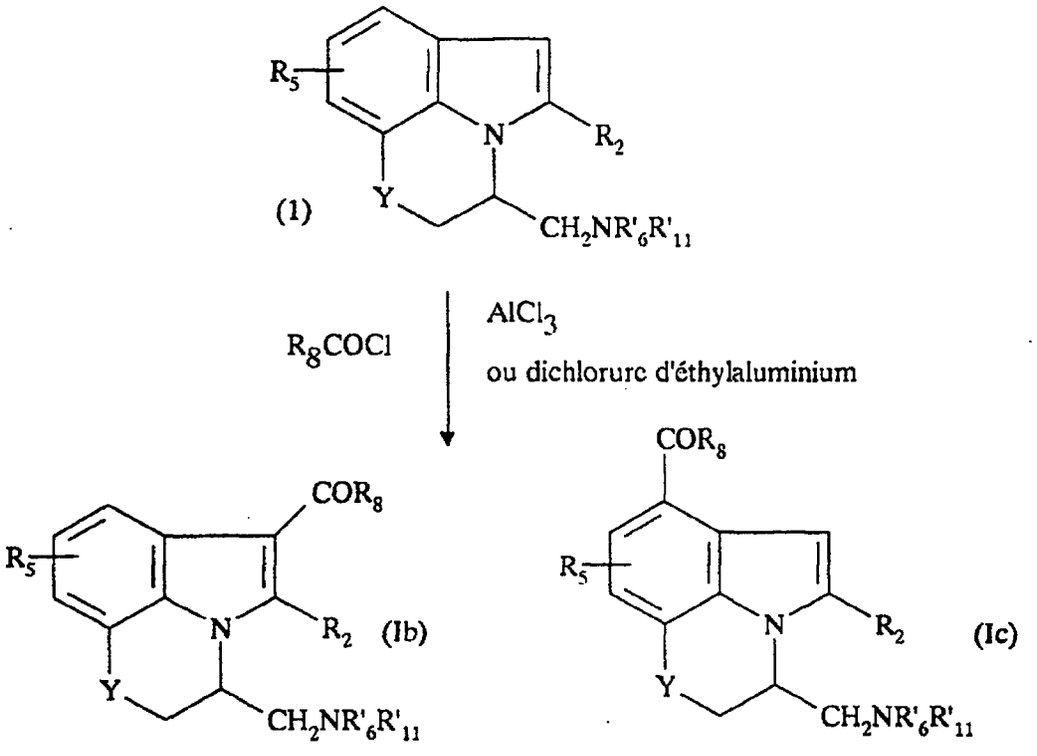
peuvent être obtenus par le procédé C_1 schéma IX.

Ce procédé consiste à acyler le composé (1) avec un halogénure d'acide R_8COCl en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium en excès ou le dichlorure d'éthylaluminium. On obtient les indoles acylés en position 3 et 4 qui sont ensuite séparés.

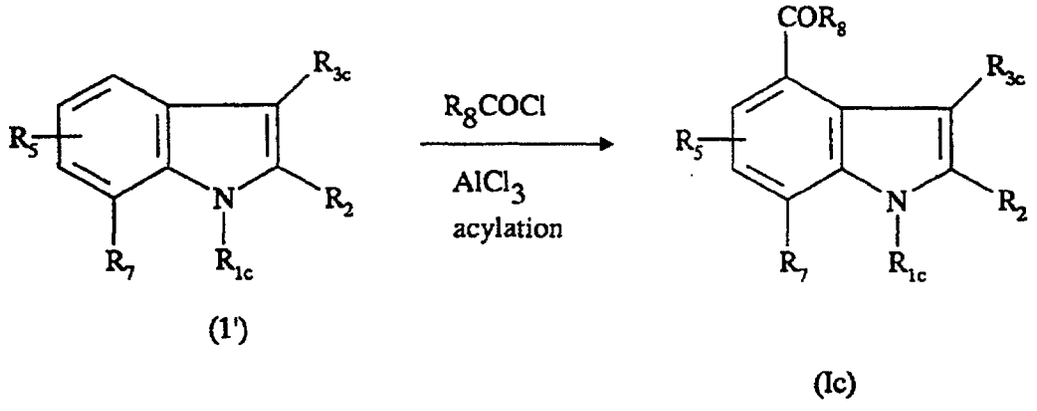
Les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{3c} est un (C_1-C_4)alkyle peuvent être obtenus par le procédé C_2 schéma X qui consiste à acyler les composés de formule (1') en utilisant *les conditions opératoires du procédé B de façon modérée.*

Le procédé C_1 pour lequel Y est O est décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA IX
(PROCEDE C_1)



SCHEMA X
(PROCEDE C_2)



Les composés de formule (I') peuvent être obtenus par le procédé D représenté sur le schéma XI.

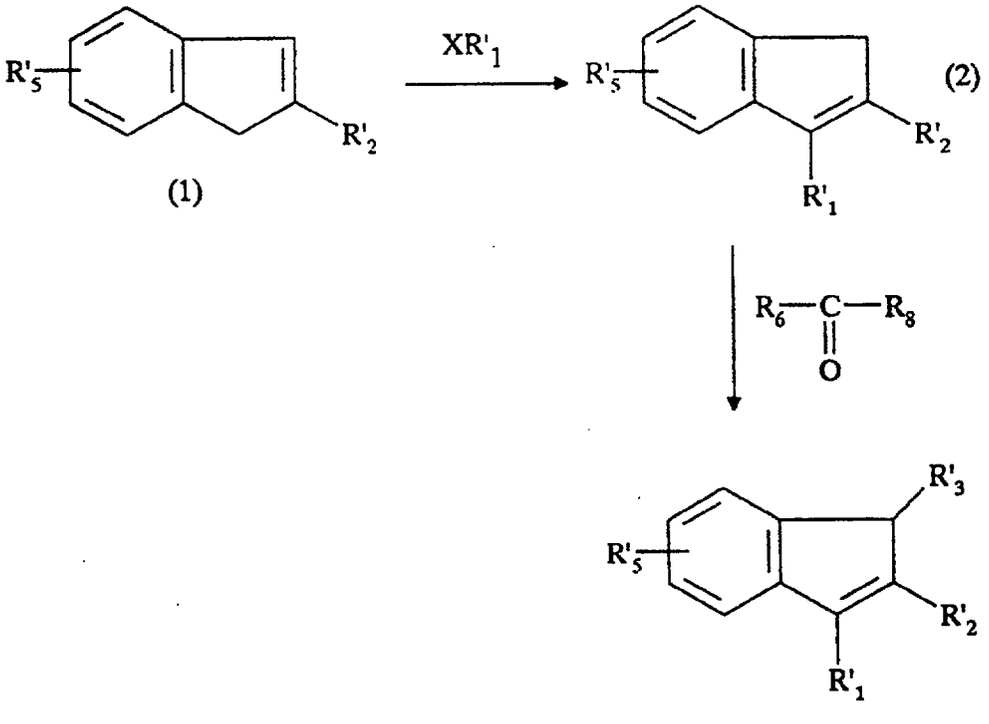
Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 5 292 736, consiste :

1/ à traiter un indène de formule (1) avec une base forte telle que le n–butyllithium sous atmosphère inerte et dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, puis à faire réagir le composé obtenu avec un halogénure approprié de formule XR'_1, en proportion équimolaire, à une température comprise entre 0° C et la température d'ébullition du mélange et sous une atmosphère inerte pour donner le composé (2).

2/ à traiter le composé (2) par une base forte telle que le méthylate de sodium puis à faire réagir ledit composé avec une cétone ou un aldhéhyde appropriée de formule R_6CR_8 (avec O) pour donner le composé (I'). Cette réaction est menée avantageusement dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

SCHEMA XI

(PROCEDE D)



(I')

* $R'_3 = =CR_6R_8$

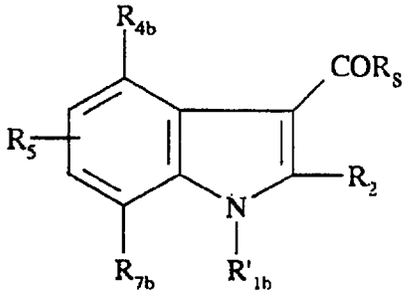
* $R'_1 = CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$

Les énantiomères des composés de formules (I) et (I') peuvent être obtenus selon les procédés classiques bien connus de l'homme de l'art.

Parmi les composés de formules (I) et (I') décrits ci-dessus, les composés de formules (Ia) et (Ic) tels que définis précédemment ainsi que les composés de formules (Ib_1) et (Ib_2), (Ib_3) et (I'a) ci-après sont nouveaux et constituent un autre objet de l'invention :

Ces composés sont :

A/ les composés de formule (Ib_1) :



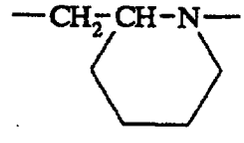
(Ib_1)

dans laquelle :

- R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I)

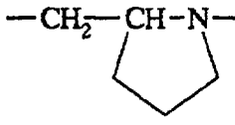
à la condition que :

1/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est l'hydrogène ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

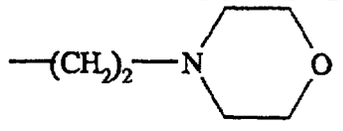
2/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et

R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

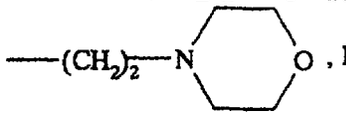
3/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle,

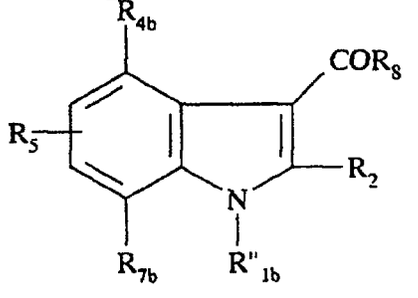
R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



, R_2, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe 1-(4-bromo-naphtyl).

B/ les composés de formule (Ib_2) :



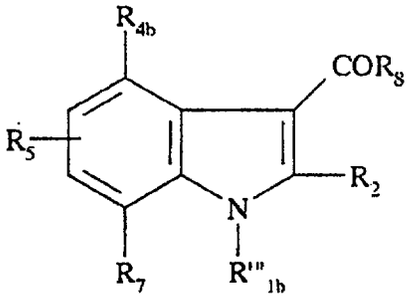
(Ib_2)

dans laquelle :

- $R"_{1b}$ représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-napthyle et 4-méthoxyphényle.

- C/ les composés de formule (Ib_3) :

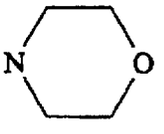


(Ib_3)

dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

à la condition que lorsque $NR'_6R'_{11}$ représente le groupe

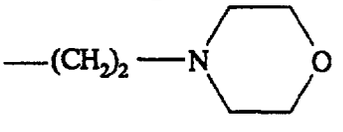


,Y est l'oxygène et R_2 est le groupe méthyle,

R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène, alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

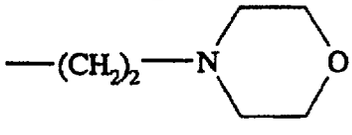
D/ Les composés de formule (I'a) sont les composés de formule (I') tels que définis précédemment ; à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 est le méthyle R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

Parmi ces composés, ceux qui sont particulièrement préférés sont les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;
* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;
* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl-7-(trifluorométhyl) indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)indole.

Les composés utiles pour la préparation de médicaments selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou (I') ayant une affinité élevée pour le récepteur CB_2 humain, caractérisée par une constante d'inhibition Ki inférieure ou égale à 10 nM dans les études de fixation du ligand : tout particulièrement la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3), (Ic) ou (I'a).

Les composés de formule (I) ou (I') et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,1 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,2 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 1 000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies autoimmunes, les maladies infectieuses, les maladies allergiques. Plus particulièrement

on peut citer, les maladies autoimmunes suivantes : lupus érythémateux disséminé, les maladies du tissu conjonctif ou connectivites, le syndrome de Sjögren's, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite réactive, la spondylarthrite indifférenciée, la maladie de Behcet's, les anémies autoimmunes hémolytiques. Les maladies allergiques à traiter peuvent être du type hypersensibilité immédiate ou asthme, par exemple. De même les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour traiter les vascularites, les infections parasitaires, l'amylose, les maladies affectant la lignée plasmocytaire.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, ou par inhalation, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées peuvent être choisies en fonction des maladies à traiter ; elles comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration par inhalation, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale. Les formes d'administration par voie orale, intraveineuse ou par inhalation sont préférées.

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

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

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

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

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

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

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

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

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) ou (I') est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1 000 mg de principe actif, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs utiles pour la thérapeutique souhaitée tels que, par exemple, des corticostéroïdes et des β2 agonistes.

Grâce à leur très forte affinité pour le récepteur CB_2 humain et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarquée comme réactifs de laboratoire.

Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la localisation du récepteur CB_2 humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur CB_2 chez l'animal entier par autoradiographie.

Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur CB_2 humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarqué, objet de la présente invention, de son récepteur CB_2 humain.

Des exemples de composés appropriés aux fins de l'invention sont les composés décrits dans les exemples 1 à 13 ci-après ainsi que les composés figurant dans les tableaux 1 à 6, les composés des exemples 1 à 13 étant également répertoriés dans ces tableaux.

Dans les exemples qui vont suivre, les abréviations suivantes sont utilisées :

TA : température ambiante

F : point de fusion

Pd/C : Palladium sur charbon

Pt : Platine

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

Me : méthyle

iPr : isopropyle

Bu : n-butyle

HCl : acide chlorhydrique

TFA : acide trifluoroacétique

NaCl : chlorure de sodium

NaH : hydrure de sodium

$SOCl_2$: chlorure de thionyle

$AlCl_3$: chlorure d'aluminium

KOH : potasse

TDA-1 : tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine

Red-Al : hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium sodium

$MgSO_4$: sulfate de magnésium

$LiAlH_4$: hydrure d'aluminium et de lithium

NaOH : soude

NH_4Cl : chlorure d'ammonium

éther iso : éther diisopropylique

éther : éther diéthylique

Na_2CO_3 : carbonate de sodium.

K_2CO_3 : carbonate de potassium.



: épichlorhydrine

s : singulet

t : triplet

m : multiplet

EXEMPLE 1 :

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

A/ 2-Méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,02 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 5 ml d'éther à une solution de 2,60 ml de bromure de méthylmagnésium 3,0 M dans l'éther. On dilue dans 6 ml d'éther et on refroidit à 0°C.

Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante puis refroidi à 0°C. On ajoute goutte à goutte une suspension de chlorure d'acide 4-fluoro 1-naphtoïque dans une solution composée de 6 ml d'éther et de 4 ml de THF au mélange obtenu précédemment.

Le mélange est ensuite agité pendant 16 heures à température ambiante puis 2 heures à reflux.

On procède après à une hydrolyse par 50 ml d'eau glacée à laquelle on a ajouté 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl.

Les solvants sont évaporés sous vide et la phase aqueuse est extraite au DCM puis lavée à l'eau. On sèche sur du $MgSO_4$.

Les solvant sont évaporés puis on purifie le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant du CH_2Cl_2.

On obtient 0,48 g du produit du titre (F = 170°C).

B/ 1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute 0,28 g d'hydrure de sodium (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,67 g du produit obtenu en A/ dans 7 ml de DMF. Le mélange est ensuite agité pendant 10 min. à température ambiante.

On ajoute à ce mélange une suspension de chlorhydrate de 4-(2-chloroethyl)morpholine dans 3 ml de DMF.

Le mélange est chauffé pendant 16 heures à 100°C puis versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0°C. On extrait au DCM, on lave à l'eau, sèche sur du $MgSO_4$.

Les solvants sont évaporés puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et de toluène (gradient : 1 : 1 à 6 : 4) et on obtient 0,43 g du composé du titre (F = 175°C).

EXEMPLE 2 :

1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

A/ 2-Méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On procède comme précédemment (Exemple 1, étape A/) mais en utilisant comme chlorure d'acide une suspension de chlorure d'acide 4-chloro-1-naphtoïque pour former l'indole ci-dessus (F = 184°C).

B/ 1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On procède comme précédemment (EXEMPLE 1, étape B/) en utilisant comme produit de départ le produit obtenu à l'étape A/ ci-dessus pour former le composé du titre (F = 149°C).

EXEMPLE 3 :

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute 0,13 g de NaH (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,77 g de l'indole préparé à l'étape A/ de l'exemple 2 dans 10 ml de DMF.

On agite pendant 10 min. puis on ajoute 0,43 ml de 1-iodopentane et on chauffe le mélange à 100°C pendant 16 heures.

Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0°C et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant = toluène). Le produit cristallise dans un mélange DCM/iPr_2O, F = 112°C.

On obtient 0,34 g du produit du titre. (F = 112°C).

EXEMPLE 4 :

Méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3 -de]-1,4-benzoxazine :

On ajoute goutte à goutte 20 ml de chlorure d'éthylaluminium à une solution de 4,09 g de (+) -3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-2,3-dihydropyrrolol-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine (obtenu comme dans la préparation 5B du brevet US 4 939 138) et de 5,19 g de chlorure d'acide 5,7-dibromo-1-naphtoïque dans 100 ml de DCM, refroidie à 10°C. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min. à 10°C puis versé dans 100 ml d'eau glacée basifiée par une solution de soude à 35 %. On extrait au DCM, lave à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore les solvants. On obtient après purification, par chromatographie sur gel de silice (éluant éther/hexane 70 : 30). 1,00 g d'un produit moins polaire que l'on dissout dans un minimum d'acétonitrile. On ajoute 2 g d'acide méthane sulfonique

préalablement dissout dans 1 ml d'éther. Les cristaux qui sont obtenus sont filtrés puis recristallisés dans un mélange $CHCl_3$/MeOH pour donner finalement 0,37 g du produit du titre ($[\alpha]_D$ = 82,6° (1%, DMF) ; F = 258°C).

EXEMPLE 5 :

Méthanesulfonate de (+) (2-Méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone :

A/ 2-(4-Morpholinylcarbonyl)quinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans J. Med. Chem, 26, 986 (1983) en utilisant comme produit de départ l'acide quinaldique.

(F = 105°C).

B/ (+) 2-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline :

On ajoute goutte à goutte 101 ml d'une solution de Red-Al 3,4 M dans du toluène à une solution de 16,56 g de l'amide obtenue précédemment dissoute dans 350 ml de toluène.

On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement dans un bain de glace, on ajoute au mélange 250 ml d'une solution demi-saturée de sel de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium) puis on agite encore pendant 30 min.

On extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore les solvants.

Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient 11,76 g d'un solide jaune que l'on résoud à l'acide dibenzoyl tartrique comme décrit dans le brevet US 5 109 135.

(F = 88°C ; $[\alpha]_D$ = + 99° (1%, DMF)).

C/ 1-Amino-2-(4-morpholinylmethyl)-1,2,3,4 tétrahydroquinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (préparations 2 et 3) en partant de l'amine obtenue à l'étape précédente. On utilise ce produit sans purification dans l'étape suivante.

D/ Méthanesulfonate de (+) (2-Méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone :

Ce composé est préparé par réaction de l'hydrazine précédente avec la 4-(1-naphtyl)-2,4 butanedione selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (Exemple 2) suivie d'une salification par l'acide méthane sulfonique dans l'éther et d'une cristalissation dans l'éthanol. ($[\alpha_D]$ = + 11,7° (1%, DMF) ; F = 250°C).

EXEMPLE 6 :

Méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4 morpholinyl)ethyl)indole :

Ce composé est préparé par réaction du 3-[2-(4 morpholinyl)éthyl]indole (DL. Nelson et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol (1993), 37, 337) avec le chlorure de l'acide 1-naphtylcarboxylique en présence de NaH dans le DMF selon le mode opératoire décrit dans le brevet NL 73 08094 (exemple 1), (F = 187°C).

EXEMPLE 7

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

A) 2-Méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

On refroidit à 0°C une solution de 14,7 ml de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther diluée dans 30 ml d'éther et ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 25 ml d'éther puis on laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute ensuite une solution de 12,3 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 28 ml d'éther et 19 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse 16 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 350 ml d'eau glacée, ajoute 40 g de NH_4Cl et concentre sous vide les solvants. On extrait la phase aqueuse à l'éther, lave la phase organique par 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl, par 100 ml d'une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 2 g du produit attendu après recristallisation dans le toluène.

B) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 1 à partir de 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,28 g de NaH à 60 % dans l'huile, 7 ml de DMF et une suspension de 0,64 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 5 ml de DMF. On obtient 0,86 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, (F = 123-125°C).

EXEMPLE 8

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

On chauffe à 90°C pendant 2 heures un mélange de 0,46 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 7, 0,49 g de 1-iodopentane, 0,16 g de TDA-1 et 0,16 g de KOH broyée dans 7 ml de toluène. On verse le mélange réactionnel dans 20 ml d'eau, après décantation on lave la phase organique par une solution d'HCl à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu (F = 114,5°C).

EXEMPLE 9

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl) indole.

A) 2-Méthyl-3-(méthylthio)-7-(trifluorométhyl)indole.

On refroidit à −65°C sous atmosphère d'azote une solution de 15 g de 2-(trifluorométhyl)aniline dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 11,5 ml d'hypochlorite de *tert*-butyle dans 30 ml de DCM et laisse 10 minutes sous agitation. On ajoute ensuite à −65°C une solution de 9,66 g de (méthylthio)acétone dans 30 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à −65°C. On laisse remonter la température à −40°C, ajoute une solution de 12,9 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 200 ml d'eau, après décantation lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 9,9 g du produit attendu.

B) 2-Méthyl-7-(trifluorométhyl)indole.

A une solution de 9,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de TFA on ajoute à TA 12,4 g d'acide 2-mercaptobenzoïque et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1*N*, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,36 g du produit attendu.

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-7-(trifluorométhyl)indole.

A une solution de 2,8 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 15 ml de DMSO on ajoute à TA 2,25 g de KOH finement broyée et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DMSO, laisse 2 heures sous agitation à TA puis chauffe à 100°C pendant 18 heures. On verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/hexane de (30/70 ; v/v) à (40/60 ; v/v). On obtient 2,42 g du produit attendu (F = 72°C).

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl) indole.

On refroidit à 0°C sous atmosphère d'azote une solution de 0,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,2 ml du chlorure de l'acide 1-naphtoïque dans 10 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 1,54 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène et laisse 24 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 5 % de Na_2CO_3, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange

AcOEt/hexane (30/70 ; v/v). On obtient 0,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso. (F = 104°C).

EXEMPLE 10

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 0,8 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 9, 0,92 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 20 ml de DCM et 3,1 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On obtient 0,9 g du produit attendu, (F = 160°C).

EXEMPLE 11

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

A) 2-Méthyl-3-(méthylthio)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'EXEMPLE 9 à partir de 20 g de 2-fluoroaniline dans 600 ml de DCM, 23,4 g d'hypochlorite de *tert*-butyle, 22,5 g de (méthylthio)acétone et 30 ml de triéthylamine. On obtient 20,5 g du produit attendu.

B) 2-Méthyl-7-fluoroindole.

A une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de TFA on ajoute à TA 16 g d'acide 2-mercaptobenzoïque et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par 100 ml du mélange AcOEt/eau (50/50 ; v/v), lave la phase organique trois fois par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 3,8 g du produit attendu.

C)1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-7-fluoroindole.

On chauffe à 100°C pendant 16 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,76 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine, 2,05 g de KOH finement broyée et 0,13 g d'iodure de potassium dans 13 ml de DMSO. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,8 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 50 ml de DCM et 6 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (75/25 ; v/v). On obtient 1 g du produit attendu, (F = 66-67°C).

EXEMPLE 12

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

A) 1-n-Pentyl-2-méthyl-7-fluoroindole.

On chauffe à 95°C pendant 5 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 11, 1,6 g de 1-iodopentane, 0,21 g de TDA-1 et 0,75 g de KOH finement broyée dans 15 ml de toluène. Après refroidissement à TA, on ajoute 30 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution à 10 % d'HCl, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/toluène (60/40 ; v/v). On obtient 0,58 g du produit attendu.

B) 1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 0,58 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,95 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 25 ml de DCM et 3,17 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 0,27 g du produit attendu.

RMN (200 MHz) ; DMSO (2,5 ppm) ; DOH (3,3 ppm) ; 0,85 ppm : t : 3H ; 1,3 ppm : m : 4H ; 1,75 ppm : m : 2H ; 2,35 ppm : s : 3H ; 4,3 ppm : t : 2H ; 6,8-8,4 : m : 9H.

EXEMPLE 13

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)indole.

A) 2,7-Diméthyl-3-(phénylthio)indole.

On refroidit à -70°C sous atmosphère d'azote une solution de 21,4 g de 2-méthylaniline dans 600 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 21,7 g d'hypochlorite de *tert*-butyle et laisse 5 minutes sous agitation. On ajoute ensuite à -70°C une solution de 24,9 g de (phénylthio)acétone dans 50 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à -65°C. Puis on ajoute à -65°C 25,3 g de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 250 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, à l'eau,

sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 19,69 g du produit attendu.

B) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(phénylthio)indole.

On chauffe 16 heures à 100°C un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3 g de 4-(2-chloroéthyl)morpholine, 2,23 g de KOH finement broyée et 0,2 g d'iodure de potassium dans 24 ml de DMSO. On verse le mélange réactionnel dans 50 ml d'eau, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie 0,7 g du résidu sur gel de silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 0,56 g du produit attendu, (F = 129,5°C).

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthylindole.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2,2 g d'acide 2-mercaptobenzoïque dans 24 ml de TFA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par le mélange AcOEt/eau, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

On refroidit à 0°C sous atmosphère d'azote une solution de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,68 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 50 ml de DCM, ajoute 5,7 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène et laisse 36 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (70/30 ; v/v). On obtient 0,36 g du produit attendu, (F = 143°C).

TABLEAU 1

Composé de formule Ia

(R_{4a}, R_5, R_{7a} = H)

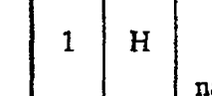
N°	R_2	R_8	R_{3a}	Tf (°C)	COMPOSE DECRIT DANS	SEL
1	H	1-naphtyl		187	EXEMPLE 6	Méthane-sulfonate

TABLEAU 2

Composés de formule Ib

(R_{1b} = $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ avec R_9 et R_7 formant ensemble un groupe $-Y-CH_2-$, Y étant lié à la position 7 de l'indole)

(R_{4b} et R_5 = H)

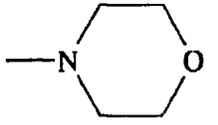
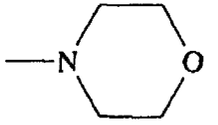
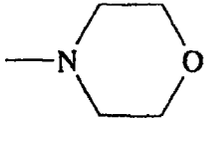
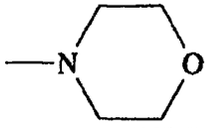
N°	R_2	R_8	Y	Isomère optique	$NR'_6R'_{11}$	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	Sel
2	CH_3	1-naphtyl	O	(+)		256-9	US 5 109 135 (Ex 2B)	méthanesulfonate
3	CH_3	1-(-4-bromonaphtyl)	O	(±)		281-6	US 5 109 135 (Ex 2E)	méthanesulfonate
4	CH_3	1-(-5,7-dibromonaphtyl)	O	(+)		256-7	US 5 109 135 (Ex 1D)	méthanesulfonate
5	CH_3	1-naphtyl	CH_2	(+)		250	EXEMPLE 5	méthanesulfonate

TABLEAU 3

Composés de formule Ib

(R_{1b} = $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$)

(R_{4b} et R_5 = H)

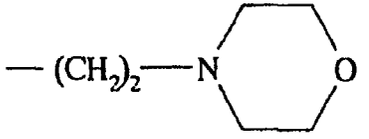
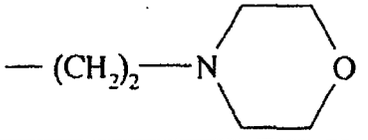
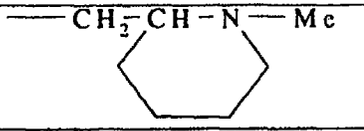
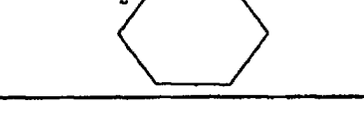
N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
6	CH_3	1-naphtyl	OCH_3		225-7	US 5 013 837 (Ex 2AO)
7	H	1-(4-bromonaphtyl)	H		164-6	US 5 013 837 (Ex 2AW)
8	H	1-naphtyl	H		134-6	EP 444 451 (Ex 2P)
9	CH_3	1-naphtyl	H		140-1	EP 444 451 (Ex 2R)

TABLEAU 3 (suite) :

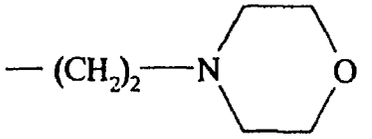
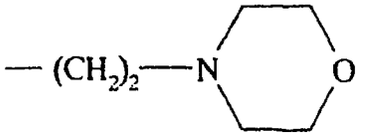
N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
10	CH_3	1-naphtyl	H		110-2	EP 444 451 (Ex 2Q)
11	CH_3	1-(4-fluoronaphtyl)	OCH_3		175	EXEMPLE 1
12	CH_3	1-(4-chloronaphtyl)	OCH_3		149	EXEMPLE 2
13	CH_3	1-naphtyl	H	$(CH_2)_3Br$	115-6	EP 171 037 (Ex 7F)
14	CH_3	1-(4-chloronaphtyl)	OCH_3	$(CH_2)_4CH_3$	112	EXEMPLE 3
15	CH_3	4-méthoxyphényl	H	$(CH_2)_4Br$	83-6	EP 171 037 (Ex 7E)

TABLEAU 4

Composé de formule Ic

(R_{1c} représente un groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ dans lequel R_9 forme avec R_7 un groupe $-Y-CH_2-$ avec Y lié à la position 7 du cyle indole)

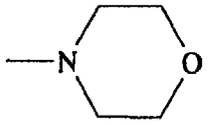
N°	R_2	R_8	Y	$NR'_6R'_{11}$	Tf (°C)	COMPOSE DECRIT DANS	SEL	ISOMERE
16	CH_3	1-(-5,7-diBrnaphtyl)	O		258	EXEMPLE 4	méthane-sulfonate	(-)

TABLEAU 5

Composés de formule (I')

(R'_3 représente un groupe = CR_6R_8 et R'_1 un groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$)

(R'_5 et R_6 = H)

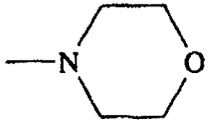
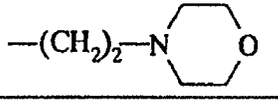
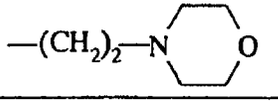
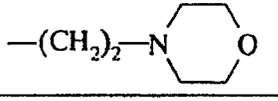
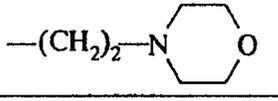
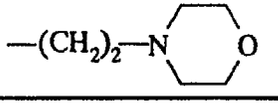
N°	R'_2	R_8	$NR'_6R'_{11}$	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	SEL
17	H	1-(4-OCH_3 naphtyl)		249-51	US 5 292 736 (Ex 8)	-
18	CH_3	1-naphtyl	"	282-4	US 5 292 736 (Ex 10)	HCl
19	CH_3	1-(4-OCH_3 naphtyl)	"	265-7	US 5 292 736 (Ex 16)	HCl
20	H	1-(4-OH naphtyl)	"	219-21	US 5 292 736 (Ex 19)	HCl
21	H	9-anthryl	"	170-2	US 5 292 736 (Ex 20)	-

TABLEAU 6

Composés de formule Ib

(R_{1b} = $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$)

(R_{4b} et R_5 = H)

N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	F (°C)	Composé décrit dans
22	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	OCH_3		123-5	EXEMPLE 7
23	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	OCH_3	$-(CH_2)_4CH_3$	114,5	EXEMPLE 8
24	CH_3	1-naphtyl	CF_3		104	EXEMPLE 9
25	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	CF_3		160	EXEMPLE 10
26	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	F		66-7	EXEMPLE 11
27	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	F	$-(CH_2)_4CH_3$	-	EXEMPLE 12
28	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	CH_3		143	EXEMPLE 13

Tests biochimiques

On a montré qu'à des concentrations nanomolaires, des composés selon l'invention tels que le méthane sulfonate de 3-(4-morpholinyl méthyl)-5-méthyl-6-(1-naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-dc]-1,4-benzoaxine et le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole sont capables d'augmenter sensiblement le taux de synthèse d'ADN de cellules B humaines costimulées avec des anticorps anti-Ig (augmentation d'environ 40 % de l'absorption de la thynidine).

Lorsque l'on a utilisé l'antagoniste sélectif du récepteur CB_1 (SR 141716A) dans un large domaine de concentration en même temps que le composé CP 55940 (ou Δ^9-THC ou WIN 55212-2) à 10^{-9} M, on n'a observé aucun effet de blocage.

On a pu observer le même phénomène, c'est-à-dire une augmentation de la croissance des cellules B, en utilisant une autre voie d'activation, consistant à stimuler les cellules B humaines par mise en contact de l'antigène CD 40 avec des anticorps monoclonaux présentés par des cellules L CD W32.

Les composés selon l'invention (I) et (I') et leurs sels éventuels ont montré une affinité *in vitro* de 30 à 1 000 fois supérieure pour les récepteurs aux cannabinoïdes humains périphériques (CB_2) que pour les récepteurs humains centraux (CB_1), exprimés dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, (1988), 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB_1 et CB_2 ont été exprimés (Munro et al. Nature, (1993), 365-561-565).

Les composés préférés sont les composés suivants :

* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl) indole ;
* 2-méthyl-1-[2-(1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl]-3-(1-naphtylcarbonyl) indole ;
* méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone ;
* 4-[2-[1-[(1-naphtyl)méthylène]-1-méthylindèn-3-yl]éthyl]morpholine ;
* 4-[2-[1-[1-(4-méthoxynaphtyl)méthylène]-1-méthyl-indèn-3-yl]éthyl]morpholine ;
* 4-[2-[1-[(9-anthryl)méthylène]-1H-inden-3-yl]éthyl]morpholine ;
* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;
* 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

Un composé particulièrement préféré est le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole dont l'affinité pour le récepteur CB_1 est supérieur à 1000 nM. et pour le récepteur CB_2 est de 1,8 nM.

D'autre part les composés selon l'invention se comportent *in vitro* comme des agonistes spécifiques des récepteurs humains aux cannabinoïdes CB_2 versus CB_1, exprimés dans des cellules CHO. En effet, en se liant spécifiquement aux récepteurs CB_2, ils diminuent la production d'AMPc stimulée par de la forskoline et ce en inhibant l'adénylate cyclase. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Matsuda et al. (Nature. 1990, 346. 561-564).

A titre d'exemple, pour le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ; on a calculé les concentrations inhibitrices à 50 % de l'adénylate cyclase IC_{50} suivantes :

IC_{50} = 1 nM pour CB_2.

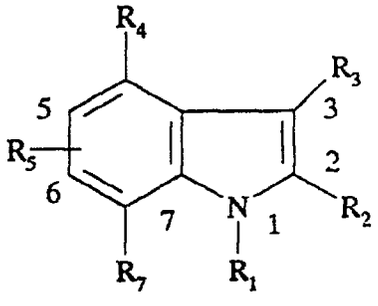
IC_{50} = 1 μM pour CB_1.

Les composés selon l'invention possèdent également une affinité *in vivo* pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., (Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947).

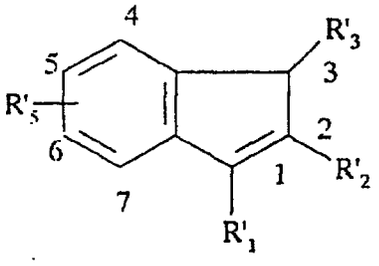
REVENDICATIONS

1. Utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain pour la préparation des médicaments immunomodulateurs.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$;
- R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$;
- R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;
- R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$;
- R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe OCF_3, un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- R_8 représente un phényle susbtitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un

napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle ; pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- n est 2, 3, 4 ou 5 ;
- p est 2 ou 3 ;
- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;

à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R_1, R_3 ou R_4 représente le groupe $-COR_8$ et que :

* lorsque R_1 représente $-COR_8$, alors R_3 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et R_4 a l'une des significations données pour R_5 ;

* lorsque R_3 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 et au moins l'un des groupes R_4, R_5 et R_7 représente l'hydrogène ;

* lorsque R_4 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$ et R_3 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle,

et leurs sels pharmaceutiques acceptables.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formules (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_2 ou R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.

* C L M S *

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_5 ou R'_5 représente l'hydrogène.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule (I), dans laquelle :

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R_1, R_3, R_4 et R_7 étant tels que définis.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule (I'), dans laquelle :

- R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R'_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R'_1 et R'_3 étant tels que définis.

9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés ci-après :

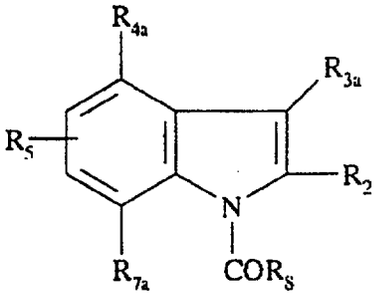
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés de formule Ia :



(Ia)

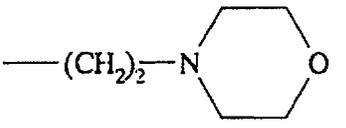
dans laquelle :

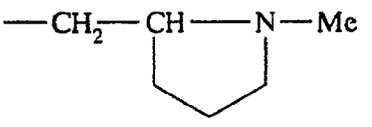
- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_8 sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

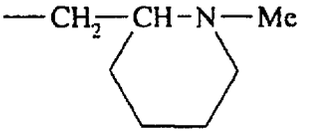
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Composés selon la revendication 10, de formule Ia dans laquelle :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :



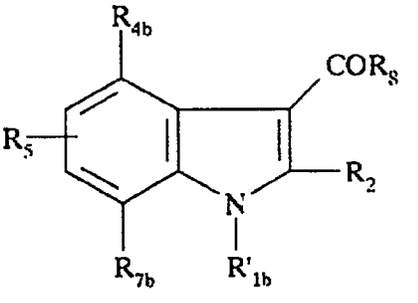




– R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (Ib_1) :



(Ib_1)

dans laquelle :

– R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

– R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1–C_4)alkyle, un (C_1–C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1–C_4)alkylthio ;

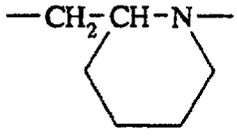
– R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1–C_4)alkyle, un (C_1–C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1–C_4)alkylthio ;

– R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

* C L M S *

à la condition que :

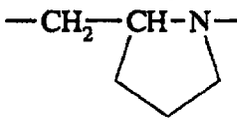
1/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est l'hydrogène

ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

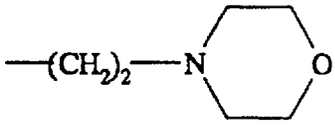
2/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et

R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

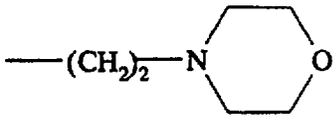
3/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle

alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

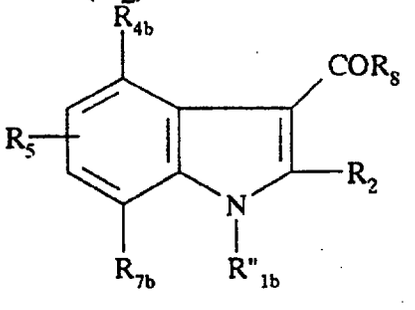
4/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



, R_2 et R_{7b} sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe

1-(4bromo-naphtyl).

13. Composés de formule (Ib_2) :



(Ib_2)

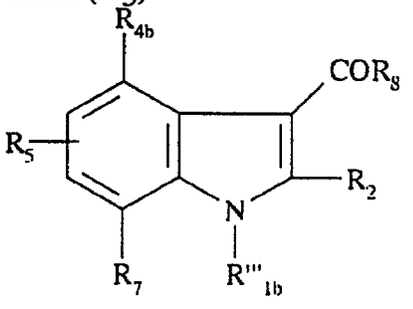
dans laquelle :

- $R"_{1b}$ représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

* C L M S *

à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-napthyle et 4-méthoxyphényle.

14. Composés de formule (Ib_3) :

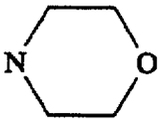


(Ib_3)

dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

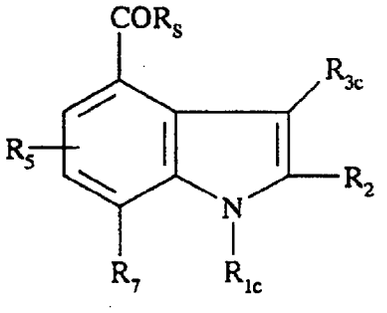
à la condition que lorsque $NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



,Y est l'oxygène et R_2 est le groupe méthyle,

R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène, alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15. Composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle :

- R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$.
- R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

* C L M S *

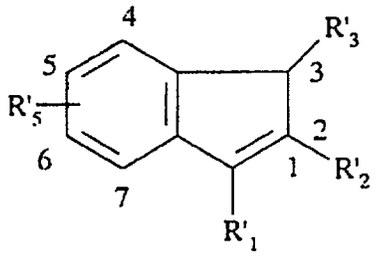
– R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2.

16. Composés selon la revendication 15 de formule (Ic) dans laquelle :

– R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;

– R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 15..

17. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

– R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

– R'_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_3 représente le groupe = CR_6R_8 ;

– R'_5 est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;

– R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;

– R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

– R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;

* C L M S *

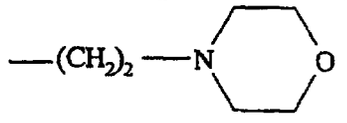
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

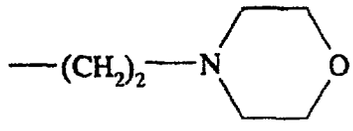
à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 est le méthyle, R'_5 et R_6 sont l'hydrogène

alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

18. Composés de formules (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole.

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 03 Décembre 1996 (03.12.96); revendications 10, 12 et 13 modifiées; autres revendications inchangées (7 pages)]

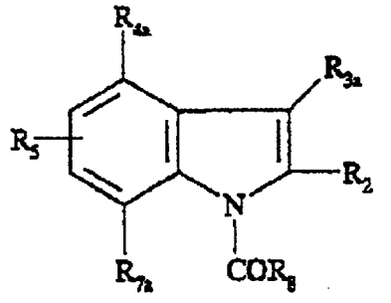
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés de formule Ia :



(Ia)

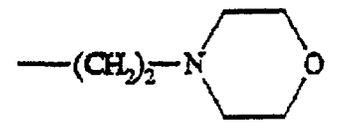
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

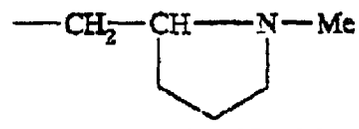
dans laquelle :

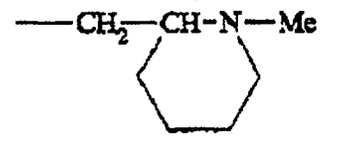
- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_8 sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2, à la condition que lorsque R_8 est le groupe p-chlorophényle, R_5 en position 5 est l'hydrogène ou le groupe méthoxy, R_2 est le groupe méthyle, R_{4a} et R_{7a} sont l'hydrogène, R_{3a} est le groupe $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ alors R'_6 et R'_{11} lorsqu'ils sont identiques sont différents d'éthyle, n-propyle, n-butyle.

11. Composés selon la revendication 10, de formule Ia dans laquelle :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :



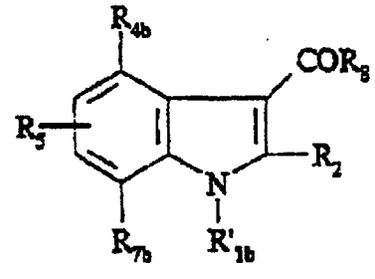




- R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (Ib_1) :

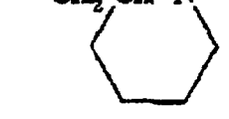


(Ib_1)

dans laquelle :

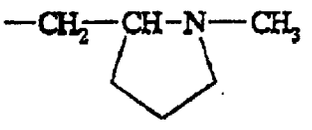
- R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

à la condition que :

1/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe , R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est l'hydrogène

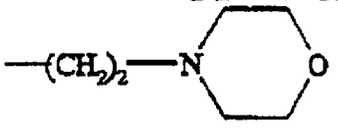
ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

2/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe


; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et

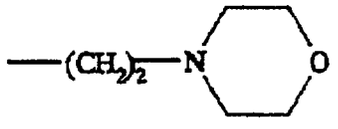
R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe


, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle

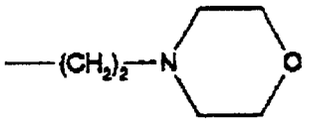
alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe


, R_2 et R_{7b} sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe

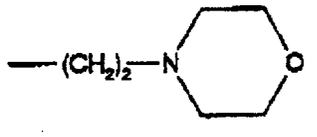
1-(4-bromonaphtyle),

5) lorsque $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



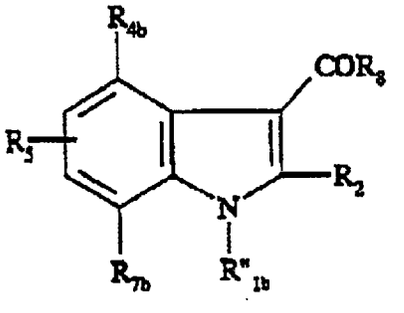
R_2 est l'hydrogène ou méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ou 4-méthoxyphényle ;

6) lorsque $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



R_2 est le groupe méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, alors R_8 est différent du groupe 3,4-diméthoxyphényle.

13. Composés de formule (Ib_2) :


(Ib_2)

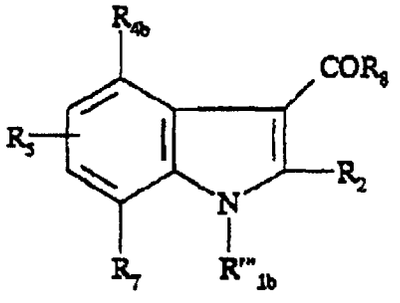
dans laquelle :

- R''_{1b} représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

à condition que :

- lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-napthyle et 4-méthoxyphényle,
- lorsque Z est le groupe méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est le groupe méthyle alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle.

14. Composés de formule (Ib_3) :

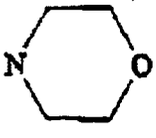


(Ib_3)

dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

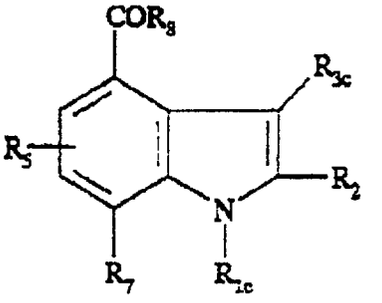
à la condition que lorsque $NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



, Y est l'oxygène et R_2 est le groupe méthyle,

R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène, alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15. Composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle :

– R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$.

– R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

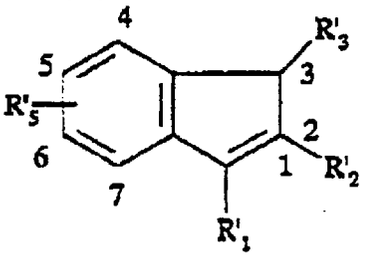
– R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2.

16. Composés selon la revendication 15 de formule (Ic) dans laquelle :

– R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;

– R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 15..

17. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

– R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

– R'_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;

– R'_5 est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;

– R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;

– R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht–1–yle, un napht–2–yle, un 1,2,3,4–tétrahydronapht–1–yle, un 1,2,3,4–

tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;

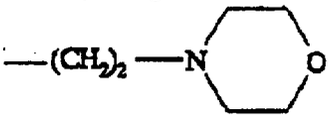
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

à la condition que :

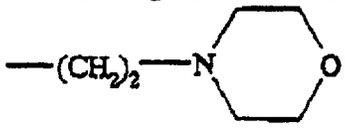
1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent

des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 est le méthyle, R'_5 et R_6 sont l'hydrogène

alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

18. Composés de formules (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole.
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.