

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31989 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 209/34**

(43) Date de publication :
03.01.2011

(21) N° Dépôt :
32974

(22) Date de Dépôt :
01.07.2010

(30) Données de Priorité :
03.12.2007 EP 07122123.8

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2008/066581 02.12.2008

(71) Demandeur(s) :
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, BINGER STRASSE 173 - 55216
INGELHEIM AM RHEIN (DE)**

(72) Inventeur(s) :
MERTEN, Joern ; RENNERT, Svenja ; REICHEL, Carsten

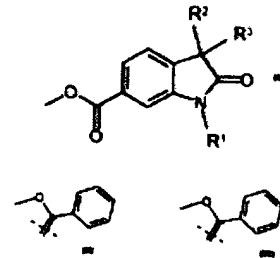
(74) Mandataire :
CABINET CHARDY

(54) Titre : **DÉRIVÉS D'INDOLINONE ET PROCÉDÉS POUR LEUR FABRICATION**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES DÉRIVÉS INDOLINONE SPÉCIFIQUES, À SAVOIR LES COMPOSÉS DE FORMULE, DANS LESQUELS R1 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE OU UN GROUPE, ET R2 ET R3 REPRÉSENTENT CHACUN UN ATOME D'HYDROGÈNE OU R2 ET R3 PRIS ENSEMBLE REPRÉSENTENT UN GROUPE, SOUS RÉSERVE QUE LORSQUE R1 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, R2 ET R3 PRIS ENSEMBLE REPRÉSENTENT UN GROUPE, ET UN PROCÉDÉ POUR LES FABRIQUER.

ABREGE

La présente invention concerne des dérivés indolinone spécifiques, à savoir les composés de formule, dans lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe, et R^2 et R^3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou R^2 et R^3 pris ensemble représentent un groupe, sous réserve que lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène, R^2 et R^3 pris ensemble représentent un groupe, et un procédé pour les fabriquer.

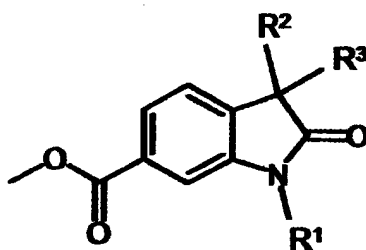


TRENTE ET UNIÈME ET DERNIER FEUILLET
 DUPLICATA CONFORME A L'ORIGINAL.
 RABAT, Le

53 JAN 2011

DERIVES D'INDOLINONE ET PROCEDE POUR LEUR FABRICATION

La présente invention concerne des dérivés d'indolinone spécifiques, en particulier les composés de formule :



5

dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe Cl-CH₂-CO, et R² et R³ représentent chacun un atome d'hydrogène ou R² et R³ pris ensemble,



10 à condition que, lorsque R¹ représente un atome d'hydrogène, R² et R³ pris



et un procédé pour leur fabrication.

Les dérivés d'indolinone mentionnés ci-dessus sont des intermédiaires utiles pour la synthèse de substances médicamenteuses, comme celles divulguées par exemple dans les demandes de brevet suivantes : WO 01 027081, WO 04 013099, WO 04 017948, WO 04 096224 et WO 06 067165. Ces demandes de brevet divulguent des substances médicamenteuses et l'utilisation de ces substances médicamenteuses ou de leur excipient pharmaceutiquement acceptable dans une composition pharmaceutique pour traiter des maladies oncologiques ou non-oncologiques par l'inhibition de la prolifération des cellules cibles, seules ou en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques. Le mécanisme d'action par lequel la prolifération des cellules cibles survient est essentiellement un mécanisme

15

20

d'inhibition de plusieurs récepteurs de tyrosine kinase, et en particulier une inhibition du récepteur de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR).

Bien que les demandes de brevet mentionnées ci-dessus décrivent déjà un procédé pour la fabrication des substances médicamenteuses, un objet de la présente invention est un nouveau procédé amélioré pour la fabrication d'intermédiaires utiles pour la synthèse desdites substances médicamenteuses. Donc, le procédé selon la présente invention présente, entre autres, les avantages remarquables suivants par rapport aux procédés déjà décrits dans la technique antérieure.

Un premier avantage est le rendement global supérieur qui peut être obtenu par le nouveau procédé amélioré. Ce rendement global supérieur représente une amélioration du rendement global du procédé. Cela implique également un avantage économique.

Un deuxième avantage est que le nouveau procédé amélioré selon la présente invention est moins nocif pour l'environnement que les procédés déjà connus dans la technique antérieure. Cet avantage est basé sur le fait que les étapes du procédé sont réalisées à des concentrations supérieures.

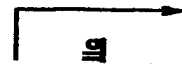
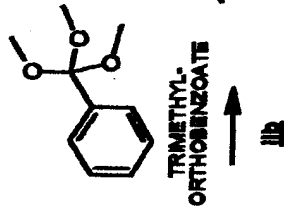
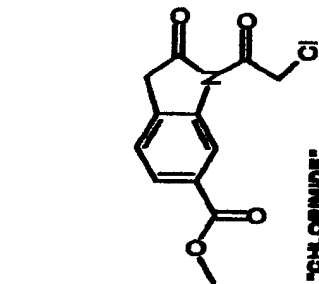
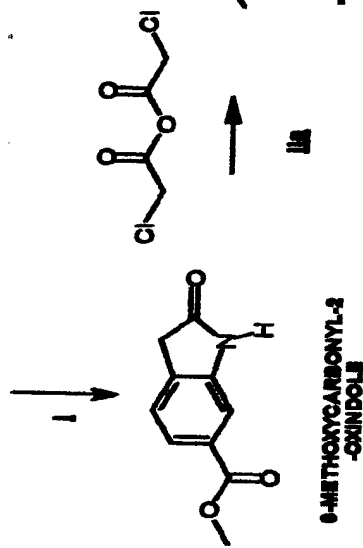
Un troisième avantage qui peut être souligné est l'adéquation de la production sur grande échelle du nouveau procédé amélioré selon la présente invention. Cette adéquation est caractérisée par la présence d'étapes de réaction robustes, à savoir des étapes de réaction qui sont moins sensibles aux entrées.

Ces avantages assurent la pureté élevée requise de l'ingrédient actif pharmaceutique.

Le procédé selon la présente invention est indiqué dans le Schéma de synthèse générale 1 suivant.

Schéma de synthèse générale 1

Synthèse de 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole



La nomenclature suivante est utilisée dans toute la présente invention.

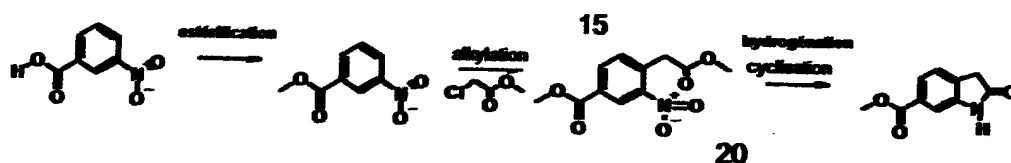
Nom usuel utilisé dans la présente demande de brevet	Nom IUPAC correspondant
« CHLORIMIDE »	1-(chloroacétyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle
« CHLORENOL » (isomère E ou Z)	1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)-méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle
« ENOLINDOLE » (isomère E ou Z)	3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle

Ainsi, conformément à la présente invention, le procédé comprend les étapes suivantes.

I. Synthèse du 6-méthoxycarbonyl-2-indole

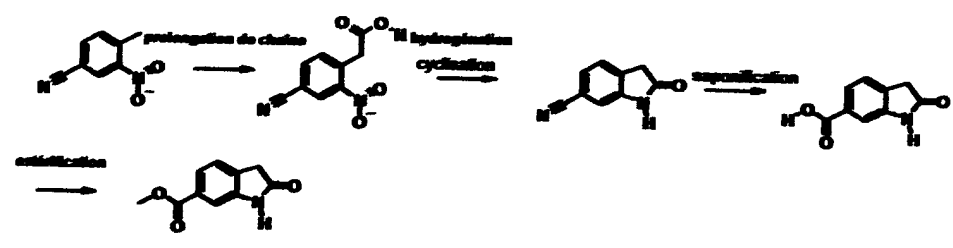
Le 6-méthoxycarbonyl-2-indole peut être synthétisé conformément aux procédés indiqués dans les schémas de synthèse A ou B suivants. Ces procédés ont déjà été décrits dans la technique antérieure.

Schéma de synthèse A



Donc, le 6-méthoxycarbonyl-2-indole peut être obtenu par une procédure en trois étapes constituée d'une estérification d'acide 3-nitro-benzoïque, suivie d'une substitution électrophile en utilisant du méthylester d'acide chloroacétique, donnant un méthylester d'acide 4-méthoxycarbonylméthyl-3-nitro-benzoïque, et une séquence d'hydrogénation-amidation intramoléculaire finale.

Schéma de synthèse B

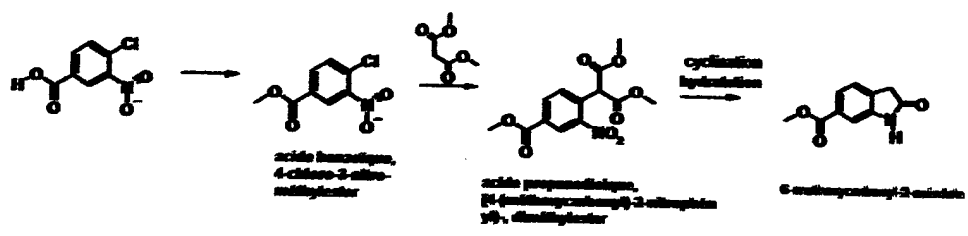


Le 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole peut également être obtenu par la procédure en quatre étapes ci-dessus. En partant d'une prolongation de chaîne de 4-méthyl-3-nitro-benzonitrile et une cyclisation réductive de l'acide (4-cyano-2-nitro-phényl)acétique obtenu conduisant à l'échafaudage d'oxindole, la synthèse se conclut par la saponification du groupe nitrile et l'estérification successive de la fonctionnalité acide carboxylique.

En variante, le 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole peut également être synthétisé selon le procédé pour synthétiser les 2-oxindoles décrits dans le brevet US 6 469 181.

En variante, le 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole peut être synthétisé selon le procédé indiqué dans le schéma de synthèse C suivant.

Schéma de synthèse C



15

Les étapes de ce schéma de synthèse C, qui est également un objet de la présente invention, seront ultérieurement décrites dans l'exemple expérimental 1 suivant, qui ne sera pas considéré comme une limitation de la présente invention.

20

IIa. Réaction du 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole avec de l'anhydride chloroacétique pour obtenir le « chlorimide » (1-(chloroacétyl)-2-oxindoline-6-carboxylate de méthyle)

La réaction du 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole avec de l'anhydride chloroacétique ou un autre dérivé d'acide chloroacétique convenablement activé, par exemple le chlorure de chloroacétyle, est de préférence réalisée dans un solvant

25

aprotique et à point d'ébullition élevé, par exemple, le toluène, le xylène, ou le butyl acétate, à une température d'environ 80 °C à environ 130 °C.

La cristallisation est débutée par addition d'un solvant non-polaire, par exemple le cyclohexane ou le cyclohexane de méthyle, à une température d'environ 80 °C à environ 100 °C, et achevée à une température d'environ -5 °C à la température ambiante. Le solide est collecté, lavé, de préférence avec des solvants polaires comme des alcools, de préférence du méthanol, et séché, pour générer le composé « chlorimide ».

Les agents alkylants comme le chlorure de chloroacétyle ou l'anhydride chloroacétique peuvent être achetés à partir de différentes sources. Un fournisseur de grandes quantités d'anhydride chloroacétique est, par exemple, SF-Chem (Suisse).

L'étape de réaction IIa ci-dessus et le produit de la réaction, à savoir le « chlorimide » (1-(chloroacétyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle) sont également un objet de la présente invention.

15

IIb. Réaction du « chlorimide » avec du triméthylorthobenzoate pour obtenir le « chlorénol » (1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle)

La réaction du (1-(chloroacétyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle) avec du triméthylorthobenzoate est réalisée dans un solvant aprotique et à point d'ébullition élevé comme l'acétate de butyle, le N,N-diméthylformamide, le xylène ou de préférence le toluène, à des températures d'environ 100 °C à environ 140 °C. La réaction est provoquée par des capteurs de méthanol comme l'anhydride acétique. Au cours de la réaction, des parties volatiles peuvent être distillées avec ou sans remplacement des parties enlevées par le solvant de réaction. La cristallisation se termine à la température ambiante à environ -10 °C. Le solide est collecté et lavé, de préférence avec des solvants comme le toluène, le xylène et/ou l'éthyl-acétate. Après séchage, le composé "chlorénol" est obtenu.

L'anhydride acétique peut être acheté auprès de différentes sources. Le triméthylorthobenzoate peut être acheté chez AMI Drugs & Specialty Chemicals India, Inc.

30

L'étape de réaction IIb ci-dessus et le produit de la réaction, à savoir le « chlorénol » (1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle) sont également un objet de la présente invention.

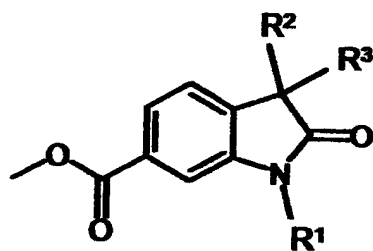
5 IIc. Réaction du « chlorénol » avec des bases pour obtenir « l'énolindole » (méthyl-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate)

La déchloroacétylation catalysée avec une base du 1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle est réalisée dans des solvants protiques comme des alcools, par exemple l'isopropanol ou de
 10 préférence le méthanol, à des températures d'environ 70 °C à la température ambiante. Des bases inorganiques comme des hydroxydes alcalins ou des bases organiques comme le méthoxyde de sodium peuvent être utilisées comme catalyseurs. La cristallisation se termine à la température ambiante à environ -10 °C. Le solide est collecté et lavé, de préférence avec des alcools, de manière davantage préférée du
 15 méthanol. Après séchage, le composé « énoindole » est obtenu.

L'étape de réaction IIc ci-dessus et le produit de la réaction, à savoir "l'énolindole" (méthyl-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate) sont également un objet de la présente invention.

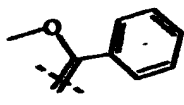
Un premier objet de la présente invention est donc un composé de formule

20



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe Cl-CH₂-CO, et R² et R³ représentent chacun un atome d'hydrogène ou R² et R³ pris ensemble,

25 **représentent un groupe**

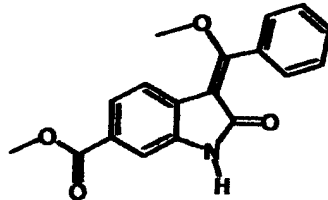


à condition que, lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène, R^2 et R^3 pris



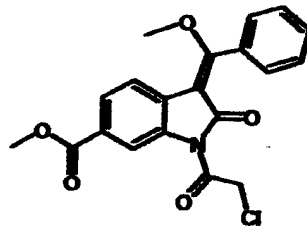
Un autre objet de la présente invention est le composé de formule

5



Un autre objet de la présente invention est le composé de formule

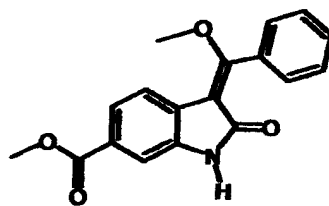
10



Un autre objet de la présente invention est le composé de formule

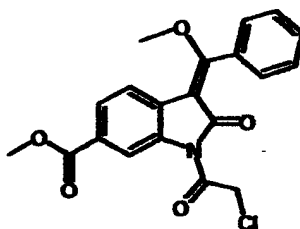
15

Un autre objet de la présente invention est le procédé D suivant pour la fabrication d'un composé de formule



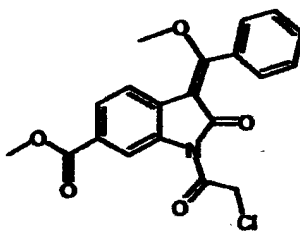
qui comprend l'étape de déchloroacétylation catalysée avec une base d'un composé de formule

5



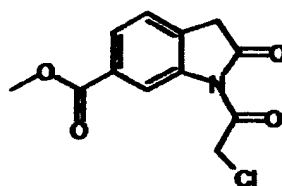
Un autre objet de la présente invention est le procédé D1 suivant, basé sur le procédé D ci-dessus, et dans lequel le composé de formule

10

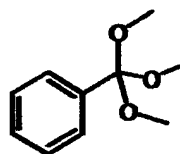


est obtenu par réaction d'un composé de formule

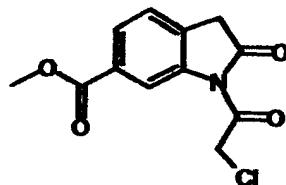
15



avec un composé de formule

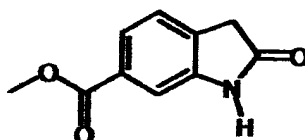


Un autre objet de la présente invention est le procédé D2 suivant, basé sur le procédé D1 ci-dessus et dans lequel le composé de formule



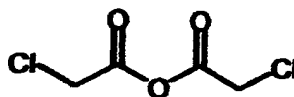
5

est obtenu en faisant réagir un composé de formule



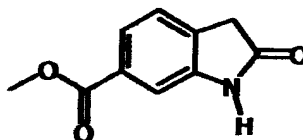
10

avec un composé de formule



Un autre objet de la présente invention est le procédé D3 suivant, basé sur les procédés D2 ci-dessus et dans lequel le composé de formule

15

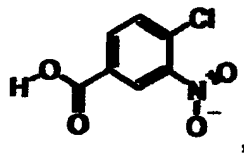


20

est obtenu par les étapes suivantes :

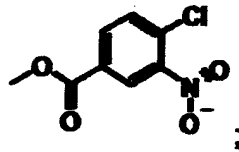
(i) estérification d'un composé de formule

11



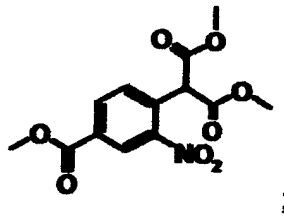
pour obtenir un composé de formule

5



(ii) réaction du produit de la réaction (i) avec du diméthylester d'acide malonique, pour obtenir un composé de formule

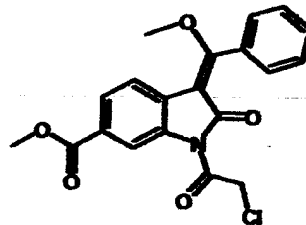
10



(iii) réalisation d'une cyclisation du produit de la réaction (ii) par une réaction d'hydrogénation.

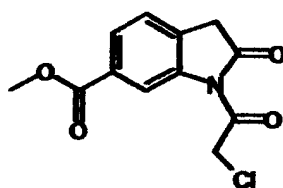
Un autre objet de la présente invention est un procédé pour la fabrication d'un composé de formule

20

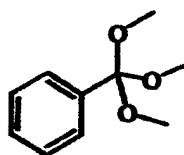


comprenant l'étape de réaction d'un composé de formule

12

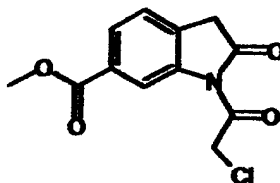


avec un composé de formule



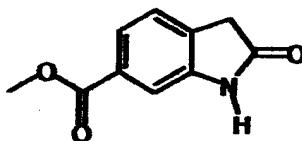
5

Un autre objet de la présente invention est un procédé pour la fabrication d'un composé de formule



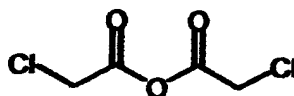
10

comprenant l'étape de réaction d'un composé de formule



15

avec un composé de formule

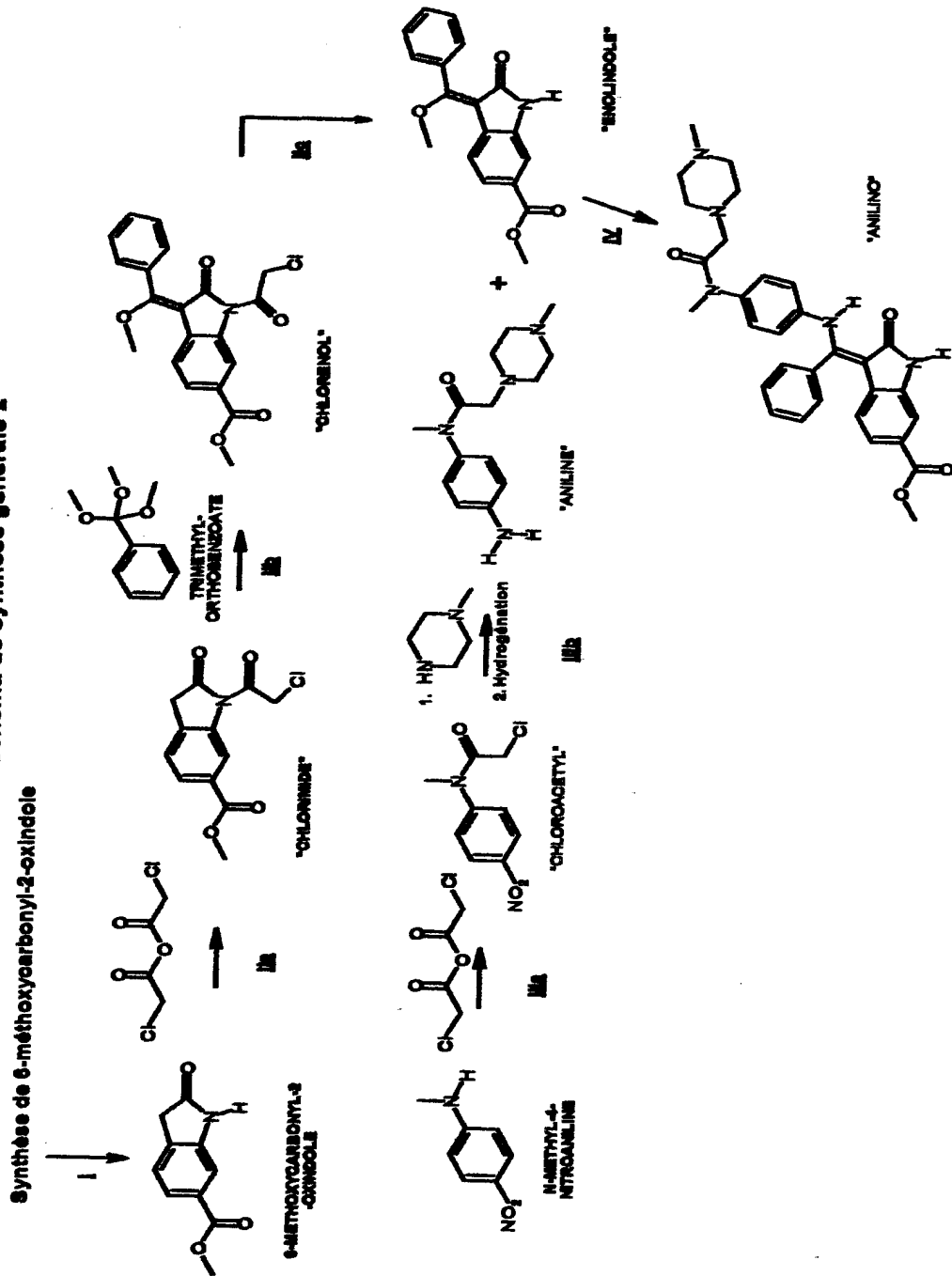


La présente invention sera décrite plus en détails ci-après, par le biais d'exemples, qui sont illustratifs d'autres modes de réalisation et qui ne constitueront pas une limitation de l'invention.

Dans les exemples suivants, la synthèse de la substance médicamenteuse 3-Z-
5 [1-(4-(N-((4-méthyl-pipérazin-1-yl)-méthylcarbonyl)-N-méthyl-amino)-anilino)-1-phényl-méthylène]-6-méthoxycarbonyl-2-indolinone, divulguée dans les brevets WO 01 027081, WO 04 013099, WO 04 017948, WO 04 096224 et WO 06 067165, est décrite.

Cette synthèse est réalisée, conformément au Schéma de synthèse générale 2
10 suivant.

Schéma de synthèse générale 2



Dans le Schéma de Synthèse Générale 2 ci-dessus et dans les exemples suivants, la nomenclature suivante est utilisée.

Nom usuel utilisé dans la présente demande de brevet	Nom chimique correspondant utilisé dans la présente demande de brevet	Nom IUPAC correspondant
« CHLORIMIDE »		1-(chloroacétyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle
« CHLORENOL » (isomère E ou Z)		1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)-méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle
« CHLOROACETYL »	chloroacétyl-N-méthyl-4-nitroaniline	N-(4-nitroanilino)-N-méthyl-2-chloro-acétamide
« NITROANILINE »		N-(4-nitrophényl)-N-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamide
« ANILINE »		N-(4-aminophényl)-N-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamide
« ENOLINDOLE » (isomère E ou Z)		3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle
« ANILINO »	3-Z-[1-(4-(N-((4-méthyl-pipérazin-1-yl)-méthylcarbonyl)-N-méthyl-amino)-anilino)-1-phényl-méthylène]-6-méthoxycarbonyl-2-indolinone	(3Z)-3-[[[4-{méthyl}[(4-méthylpipérazin-1-yl)acétyl]amino}phényl]amino](phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle

Exemple 1 – Synthèse du 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole selon le procédé indiqué dans le schéma de synthèse C

Synthèse d'acide benzoïque, 4-chloro-3-nitro, méthylester

5 20 kg d'acide 4-chloro-3-nitro-benzoïque (99,22 mol) sont suspendus dans 76L de méthanol. 5,9 kg de chlorure de thionyle (49,62 mol) sont ajoutés en 15 minutes et refluxés pendant environ 3 heures. Après refroidissement à environ 5 °C, le produit est isolé par centrifugation et séchage à 45 °C.

Rendement : 19,0 kg (88,8 % de quantité théorique)

10 Pureté (HPLC) : 99,98%

Synthèse d'acide propanedioïque, [4-(méthoxycarbonyl)-2-nitrophényl]-, diméthylester

15 12,87 kg d'acide malonique, diméthylester (97,41 mol) sont ajoutés à une solution chaude (75°C) de 10,73 kg de sodium-tert.amylate (97,41 mol) dans 35L d'1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP). Une solution de 10 kg d'acide benzoïque, 4-chloro-3-nitro, méthylester (46,38 mol) dans 25 L d'1-méthyl-2-pyrrolidinone est ajoutée à 75°C. Après agitation pendant 1,5 heure à environ 75°C et un refroidissement à 20 °C, le mélange est acidifié avec 100 L d'acide chlorhydrique

20 dilué au pH 1. Après agitation pendant 1,5 heure à environ 5 °C, le produit est isolé par centrifugation et séchage à 40 °C.

Rendement : 13,78 kg (95,4 % de quantité théorique)

Pureté (HPLC) : 99,9 %

25 Synthèse de 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole

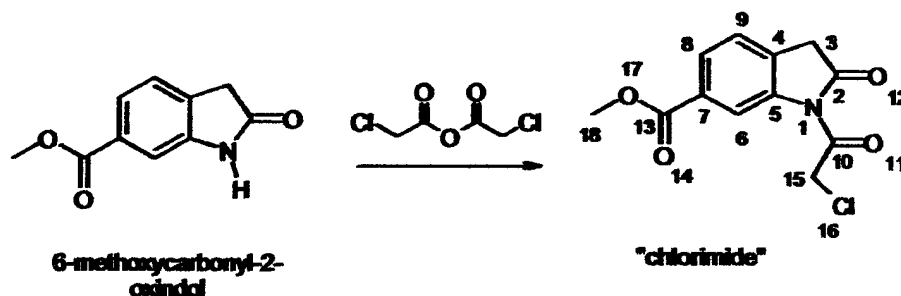
Une solution de 13 kg d'acide propanedioïque, [4-(méthoxycarbonyl)-2-nitrophényl]-, diméthylester (41,77 mol) dans 88L d'acide acétique est hydrogénée à 45 °C, et sous 40-50 psi en présence de 1,3 kg de Pd/C 10 %. Après un repos de l'hydrogénation, la réaction est chauffée à 115 °C pendant 2 heures. Le catalyseur est

30 filtré et 180 L d'eau sont ajoutés à environ 50 °C. Le produit est isolé après refroidissement à 5 °C, centrifugation et séchage à 50 °C.

Rendement : 6,96 kg (87,2 % de quantité théorique)

Pureté (HPLC) : 99,8 %

Exemple 2 : Synthèse du « chlorimide » (méthyl-1-(chloroacétyl)-2-oxindoline-6-carboxylate)



5

Procédé 1

Du 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole (400 g, 2,071 mol) est suspendu dans du toluène (1200 ml) à la température ambiante. De l'anhydride chloroacétique (540 g, 3095 mol) est ajouté à cette suspension. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 h, puis refroidi à 80 °C et du cyclohexane de méthyle (600 ml) est ajouté en 30 min. La suspension obtenue est refroidie ultérieurement à la température ambiante en 60 min. La liqueur mère est séparée et le solide est lavé avec du méthanol glacé (400 ml). Les cristaux sont séchés pour donner 515,5 g (93,5 %) du composé « chlorimide » sous forme de solide blanc. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,66 (s, 1H, 6H) ; 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 8-H) ; 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 9 H) ; 4,98 (s, 2H, 15- H_2) ; 3,95 (s, 3H, 18- H_3) ; 3,88 (s, 2H, 3- H_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 174,7 (C-2) ; 36,0 (C-3) ; 131,0 (C-4) ; 140,8 (C-5) ; 115,7 (C-6) ; 128,9 (C-7) ; 126,1 (C-8) ; 124,6 (C-9) ; 166,6 (C-10) ; 165,8 (C-13) ; 46,1 (C-15) ; 52,3 (C-18). MS : m/z 268 (M+H) $^+$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$: C, 53,85 ; H, 3,77 ; Cl, 13,25 ; N, 5,23. Trouvé : C, 52,18 ; H, 3,64 ; Cl, 12,89 ; N, 5,00.

20

Procédé 2

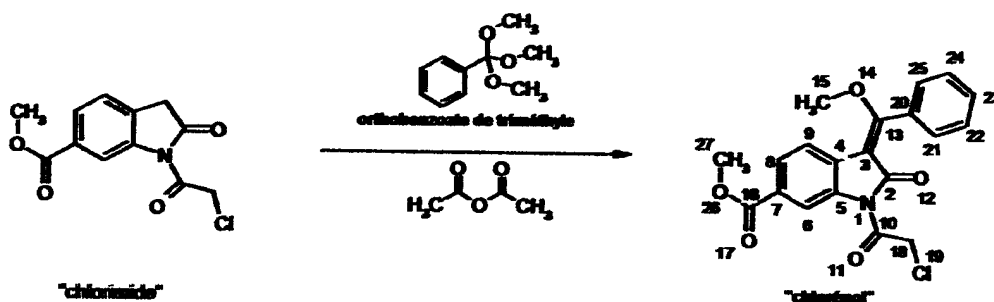
Du 6-méthoxycarbonyl-2-oxindole (10 g, 0,052 mol) est suspendu dans du n-butyl-acétate (25 ml) à la température ambiante. Une solution d'anhydride chloroacétique (12,8 g, 0,027 mol) dans du n-butyl acétate (25 ml) est ajoutée à cette suspension en 3 min. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 h, puis refroidi à 85 °C et du cyclohexane de méthyle (20 ml) est ajouté. La suspension obtenue est

25

refroidie ultérieurement à la température ambiante et agitée pendant 2 h supplémentaires. La liqueur mère est séparée et le solide est lavé avec du méthanol (400 ml) à la température ambiante. Les cristaux sont séchés pour donner 12,7 g (91,5 %) du composé « chlorimide » sous forme de solide légèrement jaune.

5

Exemple 3 : Synthèse du « chlorénol » (1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)-méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate de méthyle)



10

Procédé 1

Du méthyl-1-(chloroacétyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate (12,0 g ; 0,045 mol) est suspendu dans du toluène (60 ml) à la température ambiante. De l'anhydride acétique (16,2 g ; 0,157 mol) est ajouté à cette suspension. Le mélange est chauffé au moins à 104°C et de l'orthobenzoate de triméthyle (20,0 g ; 0,108 mol) est ajouté en 60 min. Pendant la période d'addition et l'agitation successive à la même température pendant 3 h, des parties volatiles du mélange de réaction sont distillées. La concentration du mélange de réaction est maintenue constante par remplacement de la partie distillée par du toluène (40 ml). Le mélange est refroidi à 5 °C, agité pendant 1 h supplémentaire et filtré. Le solide est ensuite lavé avec du toluène (14 ml) et avec un mélange de toluène (8 ml) et d'éthyl-acétate (8 ml). Après le séchage, 16,3 g (91,7 %) du composé « chlorénol » sont isolés sous forme de cristaux légèrement jaunes. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H, 6-H) ; 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 9-H) ; 7,90 (dd, J = 8,1 ; 1,5 Hz, 1H, 8-H) ; 7,61-7,48 (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H, 25-H) ; 4,85 (s, 2H, 18-H₂) ; 3,89 (s, 3H, 27-H₃) ; 3,78 (s, 3H, 15-H₃). ¹³C -RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ : 165,9 (C-2 + C16) ; 103,9 (C-3) ; 127,4 ; 128,6 ; 130,0 ; 135,4 (C-4 + C-5 + C-7 + C-20) ; 115,1 (C-6) ; 126,1 (C-8) ; 122,5 (C-9) ; 166,7 (C-10) ; 173,4 (C-13) ; 58,4 (C-15) ; 46,4 (C-18) ; 128,6 (C-21 + C-22

25

+ C-24 + C-25) ; 130,5 (C-23) ; 52,2 (C-27). MS : m/z 386 (M+H)⁺. Anal. Calc. pour C₂₀H₁₆ClNO₅ : C, 62,27 ; H, 4,18 ; Cl, 9,19 ; N, 3,63. Trouvé : C, 62,21 ; H, 4,03 ; Cl, 8,99 ; N, 3,52.

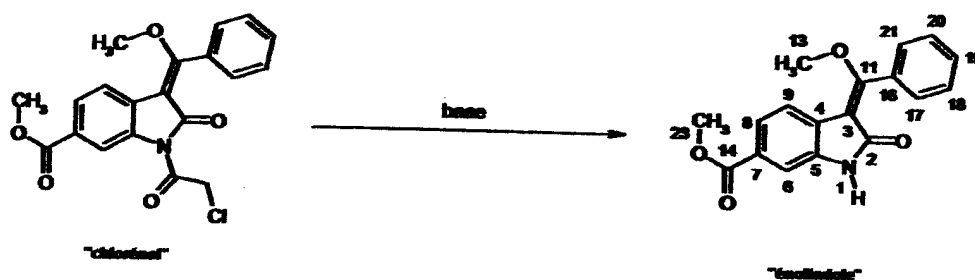
5 Procédé 2

Du méthyl-1-(chloroacétyl-2-oxoindoline-6-carboxylate (12,0 g ; 0,045 mol) est suspendu dans du xylène (60 ml) à la température ambiante. De l'anhydride acétique (16,2 g ; 0,157 mol) est ajouté à cette suspension. Le mélange est chauffé au reflux, de l'orthobenzoate de triméthyle (20,0 g ; 0,108 mol) est ajouté en 40 min et le chauffage est maintenu pendant 4 heures supplémentaires. Le mélange est refroidi à 0 °C et la liqueur mère est séparée. Le solide est ensuite lavé avec du xylène (14 ml) et avec un mélange de xylène (8 ml) et d'éthyl-acétate (8 ml). Après le séchage, 14,3 g (81,0 %) du composé « chlorénol » sont isolés sous forme de cristaux jaunes.

15 Procédé 3

Du méthyl-1-(chloroacétyl-2-oxoindoline-6-carboxylate (12,0 g ; 0,045 mol) est suspendu dans du toluène (60 ml) à la température ambiante. De l'anhydride acétique (16,2 g ; 0,157 mol) est ajouté à cette suspension. Le mélange est chauffé au reflux, de l'orthobenzoate de triméthyle (20,0 g ; 0,108 mol) est ajouté en 40 min et le chauffage est maintenu pendant 3 heures supplémentaires. Le mélange est refroidi à 0 °C et la liqueur mère est séparée. Le solide est ensuite lavé avec du toluène (14 ml) et avec un mélange de toluène (8 ml) et d'éthyl-acétate (8 ml). Après le séchage, 15,3 g (87,3 %) du composé « chlorénol » sont isolés sous forme de cristaux fauve.

25 Exemple 4 : Synthèse de « l'énolindole » (méthyl-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate



Procédé 1

Une solution d'hydroxyde de potassium (0,41 g, 0,006 mol) dans du méthanol (4 ml) est ajoutée à 63 °C à une suspension de méthyl-1-(chloroacétyl)-3-
5 [méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate (8,0 g ; 0,020 mol) dans du méthanol (32 ml) C. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min, refroidi à 0 °C et l'agitation est maintenue pendant 2 h. Après filtration, le solide est lavé avec du méthanol (24 ml) et séché pour donner 6,0 g (94,6 %) du composé « énoindole » sous forme de cristaux jaunes. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 8,08 (s, 1H, 1-H) ;
10 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 9-H) ; 7,75 (m, 1H, 8-H) ; 7,52-7,56 (m, 3H, 18-H, 19-H, 20-H) ; 7,40-7,45 (m, 3H, 6-H, 17-H, 21-H) ; 3,92 (s, 3H, 23-H₃) ; 3,74 (s, 3H, 13-H₃). ¹³C -RMN (126 MHz, CDCl₃) δ : 168,8 (C-2) ; 107,4 (C-3) ; 130,8 (C-4) ; 138,2 (C-5) ; 109,4 (C-6) ; 128,2 et 128,3 (C-7, C-16) ; 128,7 et 128,9 (C-17, C-18, C-20, C-21) ; 130,5 (C-19) ; 52,1 (C-23). MS : m/z 310 (M+H)⁺. Anal. Calc. pour
15 C₁₈H₁₅NO₄ : C, 69,89 ; H, 4,89 ; N, 4,53. Trouvé : C, 69,34 ; H, 4,92 ; N, 4,56.

Procédé 2

Une suspension de méthyl-1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-
2-oxoindoline-6-carboxylate (7,0 g ; 0,018 mol) dans du méthanol (28 ml) est
20 chauffée jusqu'au reflux. En 3 min, une solution de méthoxyde de sodium dans du méthanol (0,24 g, 30 % (en poids), 0,001 mol) est ajoutée à cette suspension. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min, refroidi à 5 °C et l'agitation est maintenue pendant 2 h. Après filtration, le solide est lavé avec du méthanol (9 ml) et séché pour donner 5,4 g (89,7 %) du composé « énoindole » sous forme de cristaux jaunes.

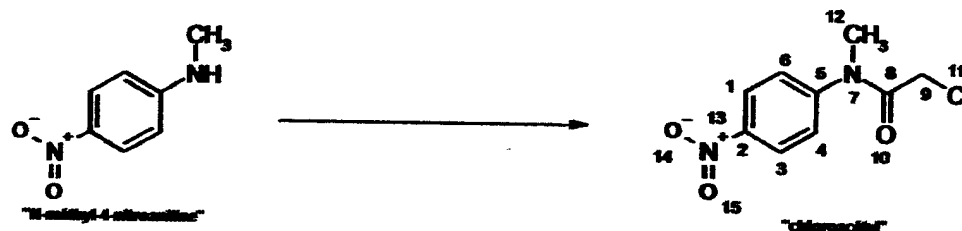
25

Procédé 3

Une suspension de méthyl-1-(chloroacétyl)-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-
2-oxoindoline-6-carboxylate (8,0 g ; 0,021 mol) dans du méthanol (32 ml) est
chauffée jusqu'au reflux. Une solution de méthoxyde de sodium dans du méthanol
30 (0,74 g, 30 % (en poids), 0,004 mol), ultérieurement diluée avec du méthanol (4 ml), est ajoutée en goutte à goutte à cette suspension. Le mélange est ensuite agité pendant 90 min, refroidi à 0 °C et l'agitation est maintenue pendant 2 h. Après

filtration, le solide est lavé avec du méthanol (24 ml) et séché pour donner 5,9 g (91,2 %) du composé « émolindole » sous forme de cristaux jaunes.

5 Exemple 5 : Synthèse du « chloroacétyl » (N-(4-nitroanilino)-N-méthyl-2-chloro-
acétamide)



Procédé 1

10 Une suspension de *N*-méthyl-4-nitroaniline (140 g ; 0,920 mol) dans de l'éthyl-acétate (400 ml) est chauffée à 70 °C. En 90 min, du chloroacétylchlorure (114 g, 1009 mol) est ajouté à cette suspension. La solution obtenue est ensuite
15 refluxée pendant 1 h, refroidie à 60 °C et du cyclohexane du méthyle (245 ml) est ajouté. La suspension est ultérieurement refroidie à 0 °C et agitée pendant 1 h supplémentaire. Le mélange de réaction est filtré, lavé avec du cyclohexane de
20 méthyle (285 ml) et le précipité est séché pour donner 210,4 g (92,7 %) du composé « chloroacétyl » sous forme de cristaux blancs. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 1-H + 3-H) ; 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H) ; 4,35 (s, 2H, 9-H₂) ; 3,33 (s, 3H, 12-H₃). ¹³C -RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ : 124,6 (C-1 + C-3) ; 145,6 (C-2) ; 127,4 (C-4 + C-6) ; 148,6 (C-5) ; 165,6 (C-8) ; 42,7 (C-9) ; 37,2 (C-12). MS : m/z 229 (M+H)⁺. Anal. Calc. pour C₉H₉ClN₂O₃ : C, 47,28 ; H, 3,97 ; N, 12,25. Trouvé : C, 47,26 ; H, 3,99 ; Cl, 15,73 ; N, 12,29.

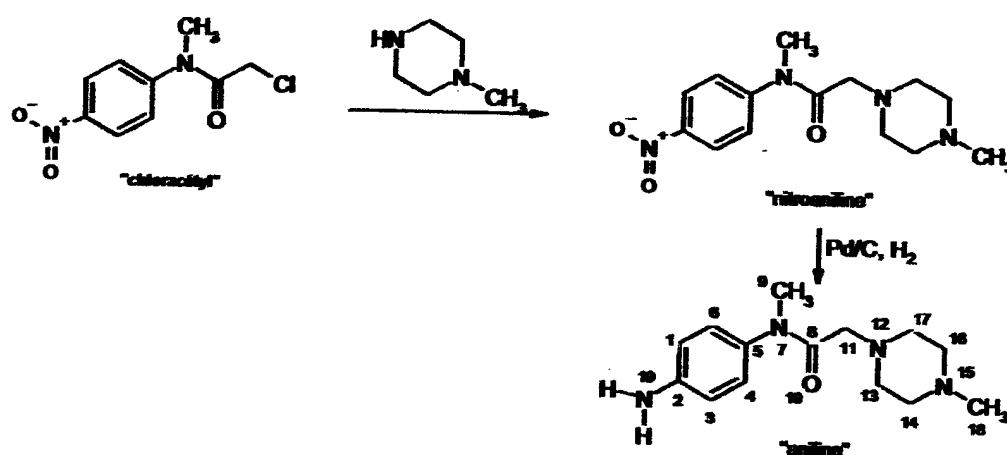
Procédé 2

25 Une suspension de *N*-méthyl-4-nitroaniline (20,0 g ; 0,131 mol) dans de l'éthyl-acétate (20 ml) est chauffée à 60 °C. En 15 min, une solution d'anhydride chloroacétique (26,0 g, 0,151 mol) dans de l'éthyl-acétate (60 ml) est ajoutée à cette suspension. La solution obtenue est ensuite refluxée pendant 1 h, refroidie à 75°C et du cyclohexane du méthyle (80 ml) est ajouté. Après ensemencement à 60 °C, la

suspension est ultérieurement refroidie à 0 °C et agitée pendant 1 h supplémentaire. Le mélange de réaction est filtré, lavé avec du cyclohexane de méthyle (40 ml) et le précipité est séché pour donner 25,9 g (83,3 %) du composé « chloroacétyl » sous forme de cristaux gris.

5

Exemple 6 : Synthèse de la « nitroaniline » (N-(4-nitrophényl)-N-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamide) et de « l'aniline » (N-(4-aminophényl)-N-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamide)



10

Procédé 1

Une suspension de N-(4-nitroanilino)-N-méthyl-2-chloro-acétamide (20,0 g ; 0,087 mol) dans du toluène (110 ml) est chauffée à 40 °C. En 30 min, de l'1-méthylpipérazine (21,9 g, 0,216 mol) est ajoutée en goutte à goutte. Après purge de l'entonnoir d'alimentation avec du toluène (5 ml), le mélange de réaction est agité pendant 2 h à 55 °C, refroidi à la température ambiante et lavé avec de l'eau (15 ml). La couche organique est diluée avec de l'isopropanol (100 ml) et du Pd/C (10 %, 1,0 g) est ajouté. Après une hydrogénation successive (H₂, 4 bars), à 20 °C, le catalyseur est éliminé. Environ 4/5 du volume de la solution obtenue sont évaporés à 50 °C. Le résidu restant est dissous dans de l'éthyl-acétate (20 ml) et du toluène (147 ml) chauffé à 80 °C, puis refroidi à 55 °C etensemencé. Le mélange de réaction est ultérieurement refroidi à 0 °C et agité pendant 3 h à la même température. Après filtration, le solide est lavé avec du toluène glacé (40 ml) et séché pour donner 20,2 g (88,0 %) du composé "aniline" sous forme de cristaux blancs. ¹H-RMN (500 MHz,

20

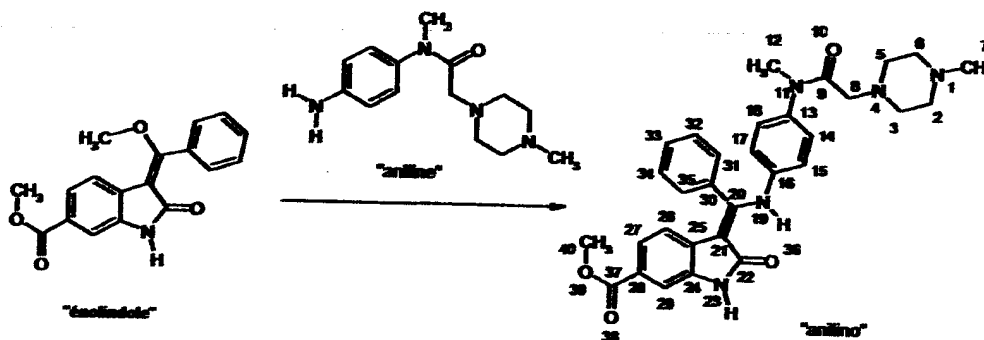
25

DMSO-d₆ δ : 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 4-H + 6-H) ; 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H) ; 5,22 (2H, 19-H₂) ; 3,04 (s, 3H, 9-H₃) ; 2,79 (s, 2H, 11-H₂) ; 2,32 (m, 4H, 13-H₂ + 17-H₂) ; 2,23 (m, 4H, 14-H₂ + 16-H₂) ; 2,10 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C -RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ : 114,0 (C-1 + C-3) ; 148,0 (C-2) ; 127,6 (C-4 + C-6) ; 131,5 (C-5) ;
 5 168,9 (C-8) ; 36,9 (C-9) ; 58,5 (C-11) ; 52,4 (C-13 + C-17) ; 54,6 (C-14 + C-16) ;
 45,7 (C-18). MS : m/z 263 (M+H)⁺. Anal. Calc. pour C₁₄H₂₂N₄O : C, 64,09 ; H, 8,45 ;
 N, 21,36. Trouvé : C, 64,05 ; H, 8,43 ; N, 21,39.

Procédé 2

10 Une suspension de N-(4-nitroanilino)-N-méthyl-2-chloro-acétamide (14,5 g ;
 0,063 mol) dans de l'éthyl-acétate (65 ml) est chauffée à 40 °C. En 30 min, de l'1-
 méthylpipérazine (15,8 g, 0,156 mol) est ajoutée en goutte à goutte. Après purge de
 l'entonnoir d'alimentation avec de l'éthyl-acétate (7 ml), le mélange de réaction est
 15 (7 ml). La couche organique est diluée avec de l'isopropanol (75 ml) et séchée sur du
 sulfate de sodium. Après séparation du solide, du Pd/C (10 % ; 2,0 g) est ajouté et la
 solution est hydrogénée (H₂, 5 bars), à la température ambiante sans refroidisseur.
 Ensuite, le catalyseur est éliminé par filtration et le solvant est évaporé à 60 °C. Le
 résidu restant est dissous dans de l'éthyl-acétate (250 ml) et recristallisé. Après
 20 filtration et séchage, 10,4 g (60,4 %) du composé "aniline" sont isolés sous forme de
 cristaux blancs.

25 Exemple 7: Synthèse de « l'anilino » (3-Z-[1-(4-(N-((4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
 méthylcarbonyl)-N-méthyl-amino)-anilino)-1-phényl-méthylène]-6-méthoxy-
 carbonyl-2-indolinone)



Procédé 1

Une suspension de méthyl-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate (10,0 g; 0,032 mol) et du N-(4-aminophényl)-N-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamide (8,6 g; 0,032 mol) dans un mélange de méthanol (72 ml) et de N,N-diméthylformamide (18 ml) est chauffée jusqu'au reflux. Après 7 h de reflux, la suspension est refroidie à 0 °C et l'agitation est maintenue pendant 2 h supplémentaires. Le solide est filtré, lavé avec du méthanol (40 ml) et séché pour donner 15,4 g (88,1 %) du composé « anilino » sous forme de cristaux jaunes. ¹H-

10 RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11,00 (s, 1H, 23-H) ; 12,23 (s, 19-H) ; 7,61 (t; J = 7,1 Hz, 1H, 33-H) ; 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H, 32-H + 34-H) ; 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H, 31-H + 35-H) ; 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1-H, 29-H) ; 7,20 (dd, J = 8,3 ; 1,6 Hz, 1H, 27-H) ; 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 14-H + 18-H) ; 6,89 (d, 8,3 Hz, 2H, 15-H + 17-H) ; 5,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 26-H) ; 3,77 (s, 3H, 40-H₃) ; 3,06 (m, 3H, 12-H₃) ; 2,70 (m, 2H, 8-H₂) ; 2,19 (m, 8H, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂) ; 2,11 (s, 3H, 7-H₃). ¹³C -RMN (126

15 MHz, DMSO-d₆) δ : 54,5 (C-2 + C-6) ; 52,2 (C-3 + C-5) ; 45,6 (C-7) ; 59,1 (C-8) ; 168,5 (C-9) ; 36,6 (C-12) ; 140,1 (C-13) ; 127,6 (C-14 + C-18) ; 123,8 (C-17 + C-15) ; 137,0 (C-16) ; 158,3 (C-20) ; 97,5 (C-21) ; 170,1 (C-22) ; 136,2 (C-24) ; 128,9 (C-25) ; 117,2 (C-26) ; 121,4 (C-27) ; 124,0 (C-28) ; 109,4 (C-29) ; 131,9 (C-30) ;

20 128,4 (C-31 + C-35) ; 129,4 (C-32 + C-34) ; 130,4 (C-33) ; 166,3 (C-37) ; 51,7 (C-40). MS : m/z 540 (M+H)⁺. Anal. Calc. pour C₃₁H₃₃N₅O₄ : C, 69,00 ; H, 6,16 ; N, 12,98. Trouvé : C, 68,05 ; H, 6,21 ; N, 12,81.

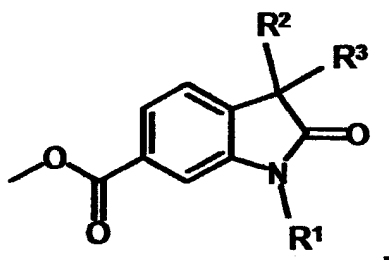
Procédé 2

25 Une suspension de méthyl-3-[méthoxy(phényl)méthylène]-2-oxoindoline-6-carboxylate (20,0 g; 0,064 mol) et du N-(4-aminophényl)-N-méthyl-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)acétamide (17,1 g; 0,065 mol) dans du méthanol (180 ml) est chauffée jusqu'au reflux pendant 7,5 h. La suspension obtenue est refroidie à 10 °C en heure et l'agitation est maintenue pendant 1 h supplémentaire. Après filtration, le

30 solide est lavé avec du méthanol glacé (80 ml) et séché pour donner 31,0 g (89,0 %) du composé « anilino » sous forme de cristaux jaunes.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule



5

dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe Cl-CH₂-CO, et R² et R³ représentent chacun un atome d'hydrogène ou R² et R³ pris ensemble,

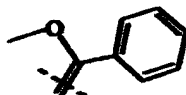
représentent un groupe



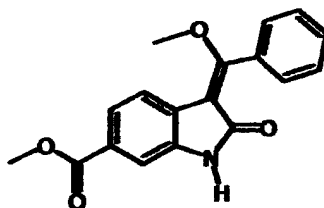
à condition que, lorsque R¹ représente un atome d'hydrogène, R² et R³ pris

10

ensemble représentent un groupe



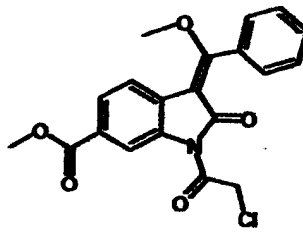
2. Composé de formule



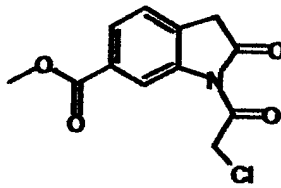
15

3. Composé de formule

26

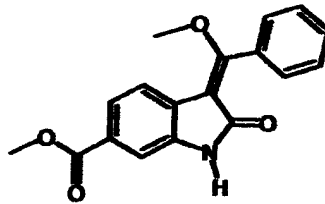


4. Composé de formule



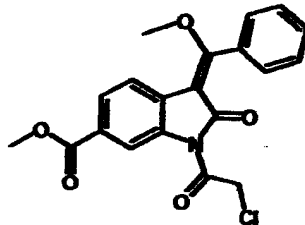
5

5. Procédé pour la fabrication d'un composé de formule



10

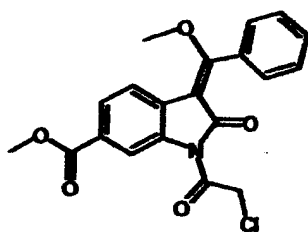
qui comprend l'étape de déchloroacétylation catalysée avec une base d'un composé de formule



15

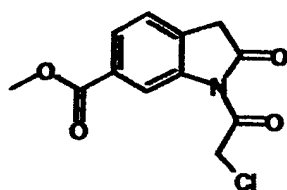
6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel le composé de formule

27



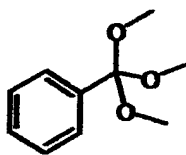
est obtenu par réaction d'un composé de formule

5



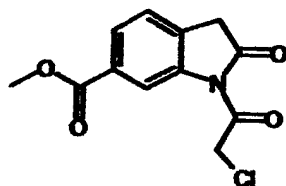
avec un composé de formule

10

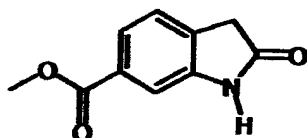


7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le composé de formule

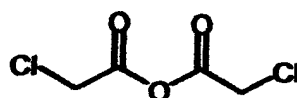
15



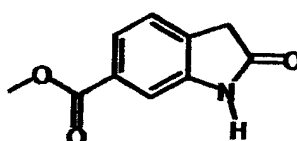
est obtenu en faisant réagir un composé de formule



avec un composé de formule

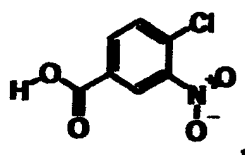


5 8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le composé de formule



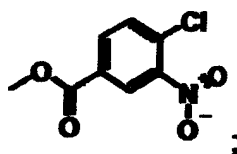
est obtenu par les étapes suivantes :

10 (i) estérification d'un composé de formule



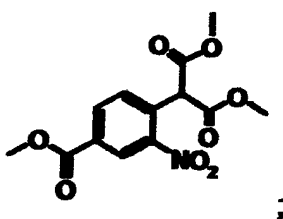
pour obtenir un composé de formule

15



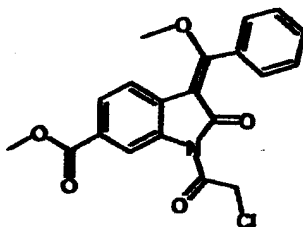
(ii) réaction du produit de la réaction (i) avec du diméthylester d'acide malonique, pour obtenir un composé de formule

20



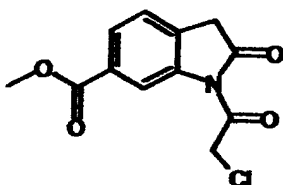
(iii) réalisation d'une cyclisation du produit de la réaction (ii) par une réaction d'hydrogénation.

5 9. Procédé pour la fabrication d'un composé de formule



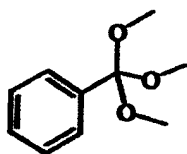
comportant l'étape de réaction d'un composé de formule

10



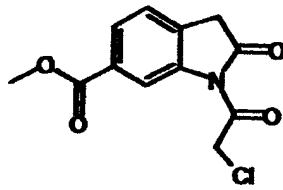
avec un composé de formule

15



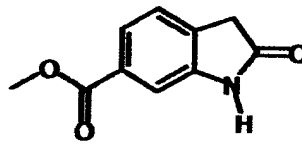
10. Procédé pour la fabrication d'un composé de formule

30



comprenant l'étape de réaction d'un composé de formule

5



avec un composé de formule

