



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32618 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 209/08; C07C 271/24; C07D 203/14**
- (43) Date de publication : **01.09.2011**
-
- (21) N° Dépôt : **33679**
- (22) Date de Dépôt : **07.03.2011**
- (30) Données de Priorité : **12.08.2008 US 61/088,156**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2009/060351 10.08.2009**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **KUESTERS, Ernst ; ACEMOGLU, Murat ; LUSTENBERGER, Philipp ; SEDELMEIER, Gottfried ; SCHMIDT, Beat ; PENN, Gerhard**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **PROCEDES DE PREPARATION D'ESTER METHYLIQUE D'ACIDE 4-OXO-OCTAHYDRO-INDOLE-1-CARBOCYLIQUE ET DE SES DERIVES**
- (57) Abrégé : La présente invention porte sur un procédé de production d'ester méthylique d'acide (3aR, 4S,7aR)-4-hydroxy-4-m-tolylethynyl-octahydro-indole-1-carboxylique (I), d'énantiomères d'ester (2-chloroéthyl) (3-oxocyclohexyl)-alkylique de l'acide carbamique (II) et d'énantiomères de 1-carbalcoxy-4-cétoperhydroindole (III).

Abrégé

La présente invention concerne un procédé de préparation d'énantiomères de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)alkylester d'acide carbamique et d'énantiomères de 1-carbalcoxy-4-cétoperhydro-indole.

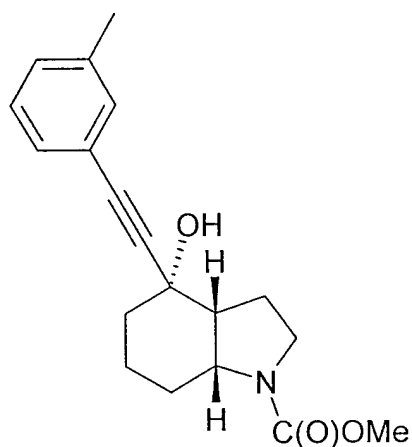
(DIX SEPT PAGES)

NOVARTIS AG .
P. P. SABA & CO., Casablanca

05 SEPT 2011

La présente invention concerne un procédé de préparation d'énantiomères de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)alkylester d'acide carbamique et d'énantiomères de 1-carbalcoxy-4-cétoperhydro-indole.

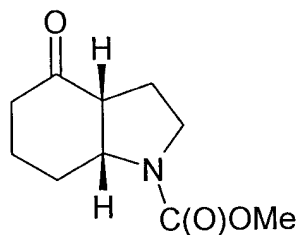
Le document WO 03/47581 divulgue une série de dérivés acétylène actifs à l'égard des récepteurs métabotropes humains du glutamate (mGluRs). Tout spécialement, il est divulgué le composé méthylester d'acide (3aR,4S,7aR)-4-hydroxy-4-m-tolyléthynyl-octahydro-indole-1-carboxylique, qui peut être obtenu sous forme de base libre ou de sel d'addition d'acide et qui répond à la formule (I) suivante :



(I)

Le document WO 03/47581 divulgue également un procédé de préparation du composé ci-dessus en mettant en oeuvre l'hydrogénation d'un dérivé de 1,5,6,7-tétrahydroindol-4-one. L'étape d'hydrogénation est fastidieuse et a un rendement médiocre et une sélectivité faible à l'égard du stéréo-isomère (3aR,4S,7aR). Un produit secondaire indésirable est également formé.

Selon la présente invention, il est fourni un procédé alternatif pour la préparation d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, qui comprend la réaction du 3-éthynyltoluène avec un composé de formule (II) ou l'un de ses sels :

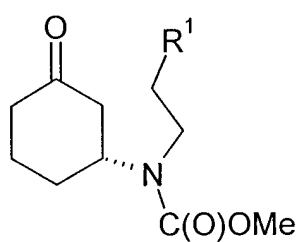


(II)

pour former le composé de formule (I) et éventuellement la conversion du composé de formule (I) en un sel acceptable sur le plan pharmaceutique.

La réaction ci-dessus est de préférence effectuée en présence d'une base qui favorise la déprotonation du groupe éthyne. Dans un mode de réalisation, la base est un réactif alkyllithium tel que le n-hexyllithium. La réaction peut être mise en oeuvre dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane.

Un composé de formule (II) peut être obtenu par cyclisation d'un composé de formule (III) ou de l'un de ses sels :



(III)

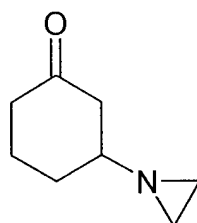
dans laquelle R^1 est un groupe partant.

La cyclisation peut être mise en oeuvre en utilisant une base qui déprotone la position 2- du cycle cyclohexanone. À titre d'exemple, la base peut comprendre un mélange de pyrrolidine et de triéthylamine. La réaction peut être mise en oeuvre dans un solvant organique tel que le toluène.

Des groupes partants appropriés représentés par R^1 seront évidents pour l'homme du métier et comprennent, par exemple, des groupes halogéno, par ex. chloro, bromo ou iodo, des groupes tosylate, mésylate, alkylsulfonate, par ex. méthanesulfonate, et halosulfonate, par ex. fluorosulfonate.

Le composé de formule (III) de préférence comprend un excès de l'énantiomère (R) tel que représenté dans la formule ci-avant, plus préférablement sous une forme substantiellement pure dudit énantiomère. Dans un mode de réalisation, le composé de formule (III) comprend plus de 70 %, plus préférablement plus de 90 %, encore plus préférablement plus de 95 % de l'énantiomère (R). L'énantiomère souhaité peut être obtenu en résolvant un mélange énantiomérique, par ex. un mélange racémique, d'un composé de formule (III). Dans un mode de réalisation, la séparation est effectuée en utilisant une chromatographie chirale liquide haute performance (HPLC) basée sur l'utilisation d'une phase stationnaire chirale.

Un composé de formule (III) peut être obtenu en faisant réagir un composé de formule $R^1C(O)OMe$ avec un composé de formule (IV) ou l'un de ses sels :



(IV)

Un composé de formule (IV) peut être obtenu en faisant réagir une cyclohexèn-2-one avec de l'aziridine ou l'un de ses sels. La réaction peut être mise en oeuvre en présence d'un solvant organique tel que toluène. Des procédures appropriées sont illustrées dans les présents Exemples.

L'invention comprend les procédés ci-avant de préparation du composé de formule (I) ainsi que chacune de leurs étapes et toutes les combinaisons des étapes successives. Comme mentionné précédemment, le composé de formule (I) peut en outre être converti en un sel acceptable sur le plan pharmaceutique, en particulier sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Des sels d'addition d'acides peuvent être obtenus en accord avec des procédés connus, par ex. par adjonction d'acide lors de la dernière étape réactionnelle ou avant la recristallisation.

L'invention concerne également l'utilisation des différents composés, par ex. sélectionnés parmi des composés de formules (II) et (III), et leurs sels, pour la préparation d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

Le composé de formule (I) ou les composés intermédiaires peuvent être purifiés et/ou séparés selon des procédés classiques tels que par recristallisation, par chromatographie en colonne, par distillation, par séparation centrifuge, par lavage ou par séchage.

Le composé de formule (I) ou l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique peut être formulé avec un excipient ou un diluant acceptable d'un point de vue pharmaceutique, pour former une composition pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être des compositions destinées à une administration entérale, comme l'administration par voie nasale, rectale ou orale, ou destinées à une administration parentérale, comme l'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse, à des animaux à sang chaud (les humains et les animaux) qui contiennent une dose efficace du principe actif pharmacologique seul ou associé à une quantité significative d'un excipient acceptable d'un point de vue pharmaceutique. La dose de principe actif dépend de l'espèce d'animal à sang chaud, de son poids corporel, de son âge et de son état de santé individuel, des paramètres pharmacocinétiques individuels, de la maladie à traiter et du mode d'administration.

Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir environ 1 % à environ 95 %, de préférence environ 20 % à environ 90 %, d'ingrédient actif. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent se présenter, par exemple, sous forme de doses unitaires, telles que des ampoules, des fioles, des suppositoires, des comprimés dragéifiés, des cachets ou des capsules.

En variante, les composés peuvent être administrés par ex. par voie topique sous la forme d'une crème, d'un gel ou équivalent, ou par inhalation, par ex. sous forme d'une poudre

sèche.

Des exemples de compositions comprenant un agent selon l'invention comprennent, par ex. une dispersion solide, une solution aqueuse, contenant par ex. un agent solubilisant, une microémulsion et une suspension d'un agent selon l'invention. La composition peut être tamponnée à un pH dans la gamme par ex. de 3,5 à 9,5, en utilisant un tampon approprié.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être préparées de manière connue en soi, par exemple en ayant recours à des procédés conventionnels de dissolution, lyophilisation, mélange, granulation ou confection.

Un composé de formule (I) et ses sels acceptables d'un point de vue pharmaceutique sont utiles dans le traitement de troubles associés à des irrégularités de transmission des signaux glutamatergiques, et de troubles du système nerveux dans lesquels le récepteur mGluR5 est pour tout ou en partie impliqué. L'activité à l'égard des récepteurs mGluRs peut être déterminée en accord avec des procédures quelconques décrites dans le document WO 03/047581.

Les troubles associés à des irrégularités de transmission des signaux glutamatergiques sont par exemple l'épilepsie, les ischémies cérébrales, en particulier l'ischémie aiguë, les maladies ischémiques de l'oeil, les spasmes musculaires tels qu'une spasticité locale ou générale et, tout spécialement, les convulsions ou la douleur.

Les troubles du système nerveux dans lesquels le récepteur mGluR5 est pour tout ou en partie impliqué comprennent, par exemple, les processus de dégénérescence affectant le système nerveux central de type aigu, traumatique et chronique, tels que la maladie de Parkinson, la démence sénile, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques, les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie et l'anxiété, la dépression, la douleur, le prurit et l'abus de drogues, par ex. l'abus d'alcool et de nicotine et les troubles liés à l'usage de cocaïne.

Pour toutes les indications mentionnées plus haut, la posologie appropriée variera bien

entendu en fonction, par exemple, du composé utilisé, de l'hôte, du mode d'administration et de la nature, ainsi que du degré de gravité de l'état à traiter. Toutefois, en général, des résultats satisfaisants chez les animaux sont obtenus avec une dose journalière d'environ 0,5 à environ 100 mg/kg de poids corporel de l'animal. Chez les mammifères supérieurs, par exemple les humains, la dose journalière recommandée se situe dans la gamme allant d'environ 5 à 1500 mg, de préférence d'environ 10 à environ 1000 mg du composé administré de façon appropriée sous forme de doses fractionnées jusqu'à 4 fois par jour ou encore sous une forme à libération prolongée.

Un composé de formule (I) peut être administré soit seul, soit en combinaison avec d'autres agents pharmaceutiques efficaces dans le traitement des états susmentionnés.

Pour l'indication de la douleur, les composés de l'invention peuvent être utilisés en combinaison avec des agents analgésiques (opioïdes) ou avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que le Rofecoxib (Vioxx®), le Celecoxib (Celebrex®) ou le Lumiracoxib (Prexige®).

Pour l'indication des troubles liés à l'abus de nicotine, les composés de l'invention peuvent être utilisés en combinaison avec de la bupropione (Zyban®).

L'invention fournit également une composition comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique en combinaison avec une quantité relativement mineure d'un ou de plusieurs composés intermédiaires, par ex. sélectionnés parmi des composés de formules (II), (III) et (IV), et leurs sels.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

La synthèse de la 3-(1-aziridiny) cyclohexanone est réalisée selon les enseignements de la littérature (J.E. Dolfini et al., Tetrahedron Letters, No 25, pp. 2053-2058, 1965).

Exemples 1 à 5 : Synthèse du (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-alkylester d'acide carbamique

21,6 mmol de 3-(1-aziridiny) cyclohexanone sont dissous dans 15 ml de toluène et refroidis à 0°C. 21,6 mmol de chloroformiate d'alkyle sont ajoutés à la solution limpide en l'espace de 20 minutes (réaction exothermique). La température est maintenue entre 0 et 10°C. La solution jaunâtre à brune est réchauffée à température ambiante, puis agitée une heure encore. Le solvant et les réactifs en excès sont éliminés sous vide (60°C/20 mbar) et l'huile restante est traitée par trois fois avec 5 ml de toluène pour éliminer sous vide le chloroformiate d'alkyle n'ayant pas réagi pour obtenir le rendement suivant :

- 4,95 g de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-méthylester d'acide carbamique (exemple 1)
- 5,22 g de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-éthylester d'acide carbamique (exemple 2)
- 5,53 g de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-propylester d'acide carbamique (exemple 3)
- 5,92 g de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-butylester d'acide carbamique (exemple 4)
- 6,27 g de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-néopentylester d'acide carbamique(exemple 5)

Exemples 6 à 15 : Synthèse de (R)- et (S)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-alkylester d'acide carbamique

5 g de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-alkylester d'acide carbamique racémique sont dissous dans 50 ml d'un mélange heptane/2-propanol = 1/1 (V/V) et injectés dans une colonne préparative Chiralpak-AD (taille des particules : 20 µm, dimensions de la colonne : 30 cm de long x 10 cm D.I.). En utilisant un mélange heptane/2-propanol/méthanol = 90/7,5/2,5 (V/V/V) en tant que phase mobile à la température ambiante et avec un débit de 400 ml/min, la séparation de la ligne de base est obtenue en l'espace de 60 min tandis que l'énantiomère (R) est toujours élué avant son énantiomère (S). Une seconde chromatographie est mise en œuvre dans des conditions identiques et les fractions correspondantes sont combinées. Les solvants sont éliminés sous vide conduisant à :

4,6 g de (R)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-méthylester d'acide carbamique (exemple 6)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (m, 1 H) 1,79 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,31 (dt, 1 H) 2,81 (br, m., 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H)

4,5 g de (S)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-méthylester d'acide carbamique (exemple 7)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (m, 1 H) 1,79 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,31 (dt, 1 H) 2,81 (br. m., 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H)

4,2 g de (R)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-éthylester d'acide carbamique (exemple 8)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,47 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,27, 1,91 Hz, 1 H) 2,25 (d, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,80 (br. m., 1 H) 3,49 (t, *J*=7,25 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,05 (q, *J*=7,02 Hz, 2 H)

4,4 g de (S)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-éthylester d'acide carbamique (exemple 9)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,47 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,27, 1,91 Hz, 1 H) 2,25 (d, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,80 (br. m., 1 H) 3,49 (t, *J*=7,25 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,05 (q, *J*=7,02 Hz, 2 H)

3,8 g de (R)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-propylester d'acide carbamique (exemple 10)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,47 (qt, *J*=13,49, 3,87 Hz, 1 H) 1,58 (m, *J*=7,25, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 1,79 (br. m., 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (m, 1 H) 2,25 (br. m., 1 H) 2,29 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,79 (br. m., 1 H) 3,50 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,85 - 4,09 (m, 3 H)

3,8 g de (S)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-propylester d'acide carbamique (exemple 11)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,47 (qt, *J*=13,49, 3,87 Hz, 1 H) 1,58 (m, *J*=7,25, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 1,79 (br. m., 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (m, 1 H) 2,25 (br. m., 1 H) 2,29 (dt, *J*=14,04, 7,02 Hz, 1 H) 2,79 (br. m., 1 H) 3,50 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,85 - 4,09 (m, 3 H)

3,2 g de (R)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-butylester d'acide carbamique (exemple 12)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,32 (sxt, *J*=7,42 Hz, 2 H) 1,47 (m, *J*=13,54, 3,76 Hz, 1 H) 1,55 (m, 2 H) 1,78 (br. s., 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,19, 1,68 Hz, 1 H) 2,25 (br. m., 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,11, 6,33 Hz, 1 H) 2,81 (br. m., 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,00 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H)

3,4 g de (S)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-butylester d'acide carbamique (exemple 13)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,32 (sxt, *J*=7,42 Hz, 2 H) 1,47 (m, *J*=13,54, 3,76 Hz, 1 H) 1,55 (m, 2 H) 1,78 (br. s., 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,12 (dd, *J*=14,19, 1,68 Hz, 1 H) 2,25 (br. m., 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,11, 6,33 Hz, 1 H) 2,81 (br. m., 1 H) 3,49 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,00 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H)

4,8 g de (R)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-néopentylester d'acide carbamique (exemple 14)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,47 (m, 1 H) 1,79 (br. m., 1 H) 1,94 (br. m., 2 H) 2,13 (m, 1 H) 2,24 (br. m, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 6,10 Hz, 1 H) 2,82 (br. m, 1 H) 3,52 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,64 (m, 2 H) 3,73 (br. m., 2 H) 3,94 (m, 1 H)

5,2 g de (S)- (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-néopentylester d'acide carbamique (exemple 15)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,47 (m, 1 H) 1,79 (br. m., 1 H) 1,94 (br. m., 2 H) 2,13 (m, 1 H) 2,24 (br. m, 1 H) 2,31 (dt, *J*=14,04, 6,10 Hz, 1 H) 2,82 (br. m, 1 H) 3,52 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,64 (m, 2 H) 3,73 (br. m., 2 H) 3,94 (m, 1 H)

Exemples 16 à 20 : Synthèse de 1-carbalcoxy-4-cétoperhydro-indole

15 mmol de (2-chloroéthyl)(3-oxocyclohexyl)-alkylester d'acide carbamique sont dissous dans 15 ml de chlorure de méthylène. On ajoute à la solution orangée 1,07 g de pyrrolidine et 1,52 g de triéthylamine. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 16 heures à la température ambiante et finalement dilué avec 45 ml d'acétate d'isopropyle et 30 ml d'eau. Sous agitation, le pH de l'émulsion est ajusté à pH = 2 et l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes supplémentaires. Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par deux fois avec 20 ml d'acétate d'isopropyle et la phase organique combinée est lavée par trois fois avec 20 ml d'eau respectivement. Le solvant est éliminé sous vide (50°C/20 mbar) conduisant à :

2,55 g de 1-carbméthoxy-4-cétoperhydro-indole	(exemple 16)
2,70 g de 1-carbéthoxy-4-cétoperhydro-indole	(exemple 17)
2,98 g de 1-carbpropoxy-4-cétoperhydro-indole	(exemple 18)
3,15 g de 1-carbbutoxy-4-cétoperhydro-indole	(exemple 19)
3,34 g de 1-carbnéopentoxy-4-cétoperhydro-indole	(exemple 20)

Exemples 21 à 30 : Synthèse de (S,S)- et (R,R)- 1-carbalcoxy-4-cétoperhydro-indole

5 g de 1-carbalcoxy-4-cétoperhydro-indole racémique sont dissous dans 50 ml d'un mélange heptane/2-propanol = 1/1 (V/V) et injectés dans une colonne préparative Chiralpak-AD (taille

des particules : 20 μm , dimensions de la colonne : 30 cm de long x 10 cm D.I.). En utilisant un mélange heptane/2-propanol/méthanol = 90/7,5/2,5 (V/V/V) en tant que phase mobile à la température ambiante et avec un débit de 400 ml/min, la séparation de la ligne de base est obtenue en l'espace de 60 min tandis que le S,S-énantiomère élué toujours avant son R,R-énantiomère. Les solvants sont éliminés conduisant à :

2,5 g de (S,S)- 1-carbméthoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 21)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,58 (br. m., 2 H) 1,73 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,01 (m, 1 H) 2,14 (m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,37 (td, $J=10,76$, 5,65 Hz, 1 H) 2,82 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 4,04 (m, 1 H)

2,4 g de (R,R)- 1-carbméthoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 22)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,58 (br. m., 2 H) 1,73 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,01 (m, 1 H) 2,14 (m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,37 (td, $J=10,76$, 5,65 Hz, 1 H) 2,82 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 4,04 (m, 1 H)

1,5 g de (S,S)- 1-carbéthoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 23)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,16 (t, $J=7,10$ Hz, 3 H) 1,57 (m, 2 H) 1,75 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (d, $J=4,58$ Hz, 1 H) 2,13 (m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,38 (td, $J=10,64$, 5,57 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,28 (m, 2 H) 4,03 (m, 3 H)

2,4 g de (R,R)- 1-carbéthoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 24)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,16 (t, $J=7,10$ Hz, 3 H) 1,57 (m, 2 H) 1,75 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (d, $J=4,58$ Hz, 1 H) 2,13 (m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,38 (td, $J=10,64$, 5,57 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,28 (m, 2 H) 4,03 (m, 3 H)

2,3 g de (S,S)- 1-carbpropoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 25)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,88 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H) 1,56 (m, 4 H) 1,76 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,14 (br. m, 1H) 2,05 (m, 1 H) 2,36 (dt, $J=10,68$, 5,34 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,93 (m, 2 H) 4,04 (m, 1 H)

2,1 g de (R,R)- 1-carbpropoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 26)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,88 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H) 1,56 (m, 4 H) 1,76 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,14 (br. m, 1H) 2,05 (m, 1 H) 2,36 (dt, $J=10,68$, 5,34 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,93 (m, 2 H) 4,04 (m, 1 H)

2,3 g de (S,S)- 1-carbbutoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 27)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,88 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H) 1,32 (dq, $J=14,97$, 7,42 Hz, 2 H) 1,54 (m, 4 H) 1,75 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,13 (br. m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,73 (dt, $J=10,83$, 5,42 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,99 (m, 3 H)

2,0 g de (R,R)- 1-carbutoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 28)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,32 (dq, *J*=14,97, 7,42 Hz, 2 H) 1,54 (m, 4 H) 1,75 (br. m., 1 H) 1,88 (m, 1 H) 2,02 (m, 1 H) 2,13 (br. m, 1 H) 2,19 (m, 1H) 2,73 (dt, *J*=10,83, 5,42 Hz, 1 H) 2,83 (m, 1 H) 3,29 (m, 2 H) 3,99 (m, 3 H)

1,7 g de (S,S)- 1-carbnéopentoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 29)

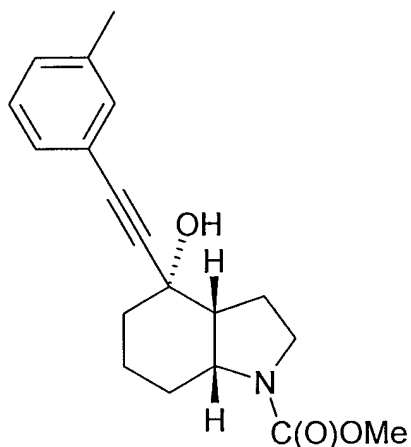
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,59 (m, 2 H) 1,75 (br. sm, 1 H) 1,90 (m, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 2,14 (br. M, 1H) 2,20 (m, 1 H) 2,36 (dt, *J*=10,83, 5,34 Hz, 1 H) 2,84 (m, 1 H) 3,33 (m, 2 H) 3,68 (br. m, 2 H) 4,07 (br. m., 1 H)

1,5 g de (R,R)- 1-carbnéopentoxy-4-cétoperhydro-indole (exemple 30)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,59 (m, 2 H) 1,75 (br. sm, 1 H) 1,90 (m, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 2,14 (br. M, 1H) 2,20 (m, 1 H) 2,36 (dt, *J*=10,83, 5,34 Hz, 1 H) 2,84 (m, 1 H) 3,33 (m, 2 H) 3,68 (br. m, 2 H) 4,07 (br. m., 1 H)

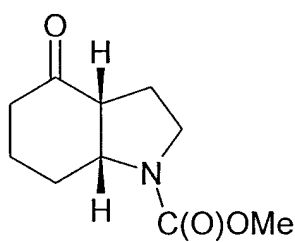
Revendications

1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique :



(I)

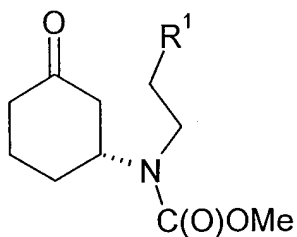
qui comprend le fait de faire réagir un 3-éthynyltoluène avec un composé de formule (II) ou l'un de ses sels :



(II)

pour former le composé de formule (I) et éventuellement la conversion du composé de formule (I) en un sel acceptable sur le plan pharmaceutique.

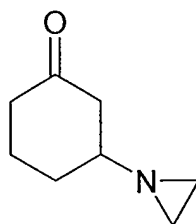
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (II) est obtenu par cyclisation d'un composé de formule (III) ou de l'un de ses sels :



(III)

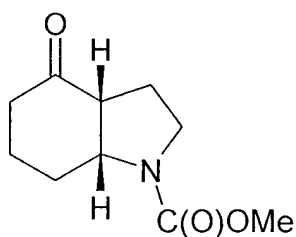
dans laquelle R¹ est un groupe partant.

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le composé de formule (III) est obtenu en faisant réagir un composé de formule R¹C(O)OMe avec un composé de formule (IV) ou l'un de ses sels :



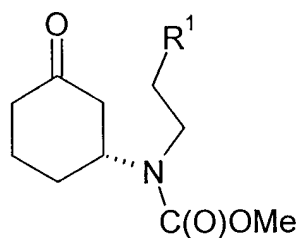
(IV)

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le composé de formule (IV) est obtenu en faisant réagir une cyclohexè-2-one avec de l'aziridine ou l'un de ses sels.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui comprend en outre la formulation du composé de formule (I) en une composition pharmaceutique.
6. Procédé de préparation d'un composé de formule (II) ou de l'un de ses sels :



(II)

qui comprend la cyclisation d'un composé de formule (III) ou de l'un de ses sels :

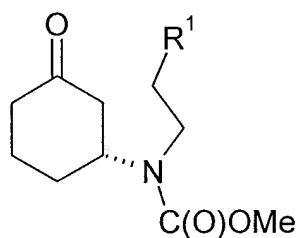


(III)

dans laquelle R¹ est un groupe partant.

7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le composé de formule (III) est obtenu selon la revendication 3 ou 4.

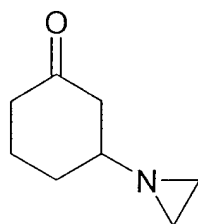
8. Procédé de préparation d'un composé de formule (III) ou de l'un de ses sels :



(III)

dans laquelle R¹ est un groupe partant;

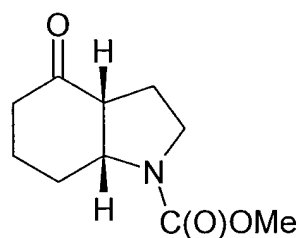
qui comprend le fait de faire réagir un composé de formule R¹C(O)OMe avec un composé de formule (IV) ou l'un de ses sels :



(IV)

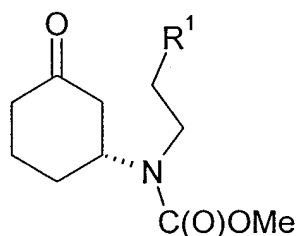
9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel le composé de formule (IV) est obtenu selon la revendication 4.

10. Composé de formule (II) ou l'un de ses sels :



(II)

11. Composé de formule (III) ou l'un de ses sels :

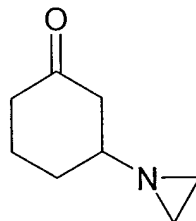


(III)

dans laquelle R¹ est un groupe partant, par ex. halogéno.

12. Utilisation d'un composé selon la revendication 10 ou 11, pour la préparation d'un composé de formule (I) telle que définie dans la revendication 1 ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

13. Utilisation d'un composé de formule (IV) ou de l'un de ses sels :



(IV)

pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

14. Utilisation d'une cyclohexèn-2-one, d'aziridine ou de l'un de ses sels pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.