

Université de Montréal

**Étude vers le développement de nouvelles molécules pour le
traitement de la dépression:
synthèse d'analogues du pindolol et de l'indalpine.**

Par

**Simon Roizes
Département de chimie
Faculté des arts et des sciences.**

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en chimie.**

**Janvier, 1998
©Simon Roizes, 1998**



QD

3

U54

1999

V.009

Université de Montréal

Étude des voies de développement de nouvelles molécules pour le traitement de la dépression: synthèse d'analogues du pinobol et de l'indalpine.

par

Simon Hébert

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître en sciences (M.Sc.) en chimie.



Janvier, 1999
Simon Hébert, 1999

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Étude vers le développement de nouvelles molécules pour le
traitement de la dépression:
synthèse d'analogues du pindolol et de l'indalpine.

Présenté par :

Simon Roizes

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

] André Charette	président-rapporteur
] Denis Gravel	directeur de recherche
] Stephen Hanessian	membre du jury
]	

Mémoire accepté le : 99-04-12

Sommaire

La dépression majeure occupe une grande place en recherche neuropsychiatrique et génère beaucoup d'efforts au niveau de l'exploration de ses mécanismes physiologiques et du développement de nouveaux traitements thérapeutiques. Ainsi l'utilisation conjointe de deux molécules, le pindolol et l'indalpine, dans le traitement de la dépression a donné des résultats encourageants.

Le pindolol agit comme antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} du système sérotoninergique, tandis que l'indalpine bloque les pompes de recapture du neurotransmetteur.

Cet ouvrage est consacré au développement de nouvelles molécules analogues du pindolol et de l'indalpine qui auraient les propriétés antagonistes du pindolol et la capacité de blocage de l'indalpine.

La première partie de ce travail est consacrée à la synthèse asymétrique du (S)-(-)-pindolol dont les propriétés antagonistes sont plus importantes que celles du mélange racémique.

Dans une deuxième partie de cet ouvrage, la synthèses d'analogues du pindolol et de l'indalpine est rapportée.

Enfin les activités de blocage des pompes de recapture de la sérotonine ainsi qu'une discussion de ces résultats sont présentées.

Table des matières

Sommaire	iii
Table des matières	iv
Liste des équations	viii
Liste des figures	ix
Liste des schémas	x
Liste des tableaux	x

Introduction

1.	Introduction	2
2.	Régulation de l'activité neuronale	5
3.	La dépression majeure et le système sérotoninergique	10
4.	Mécanisme d'action des ISPRS	13
4.1	Fonctionnement des pompes de recapture de la sérotonine	13
4.2	ISPRS et récepteurs 5-HT _{1A}	16
5.	Vers de nouveaux traitements antidépresseurs	23

Partie théorique

Chapitre 1: Synthèse asymétrique du (S)-(-)-pindolol

1.	Introduction	33
----	--------------------	----

1.2	Formation du (S)-4-(2-hydroxy-3-nitropropoxy) indole 26	40
1.3	Synthèse du (S)-(-)-pindolol	41
Chapitre 2: <u>Développement de nouvelles molécules antidepressives analogues du pindolol et de l'indalpine</u>		
2.1	Synthèse du 1-isopropylamino-3-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)- -1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (1)	43
2.1.1	Formation de la 5-(1H-indole-4-yloxyméthyl)-3-isopropyl- oxazolidin-2-one (10)	49
2.1.2	Formation de la 3-isopropyl-5-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H- indole-4-yloxyméthyl]-oxazolidin-2-one (2)	50
2.1.3	Formation de la 3-isopropyl-5-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)- 1H-indole-4-yloxyméthyl]-oxazolidin-2-one (3)	51
2.1.4	Synthèse du 1-isopropylamino-3-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)- 1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (1)	52
2.2	Synthèse du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-piperidine- 4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (6)	53
2.2.1	Formation du 1-isopropylamino-3-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)- 1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (4)	55
2.2.2	Formation du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-pyridine- 4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (5)	56
2.2.3	Synthèse du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-piperidine- 4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (6)	57
2.3	Synthèse du 1-isopropylamino-3-(1-pyridine-4-yl-éthyl)-1H- indole-4-yloxy)-propan-2-ol (7)	58

Chapitre 3 : Activité des analogues du pindolol et de l'indalpine

3.	Introduction	63
3.1	Résultats des activités ISPRS	64

Partie expérimentale

Notes sur la partie expérimentale

1.	Instrumentation	71
2.	Manipulations et généralités	72
3.	Solvants et réactifs	73
4.	Chromatographie	73
1.	<u>Synthèse du (S)-(-)-pindolol</u>	
1.1	Préparation du 4-(2-hydroxy-nitropropoxy)indole 26	76
1.2	Formation du (S)-(-)-pindolol	78
2.	<u>Préparation des analogues du pindolol et de l'indalpine</u>	
2.1	Synthèse du 1-isopropylamino-3-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (1)	80
2.1.1	Formation de la 5-(1H-indole-4-yloxyméthyl)-3-isopropyl-oxazolidin-2-one (10)	80
2.1.2	Addition de la 4-vinylpyridine sur la 5-(1H-indole-4-yloxyméthyl)-3-isopropyl-oxazolidin-2-one (10)	82

2.1.3	Hydrogénation catalytique de la 3-isopropyl-5-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxyméthyl]-oxazolidin-2-one (2)	85
2.1.4	Saponification de la 3-isopropyl-5-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxyméthyl]-oxazolidin-2-one (3)	88
2.2	Synthèse du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (6)	90
2.2.1	Saponification de la 3-isopropyl-5-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxyméthyl]-oxazolidin-2-one (2)	90
2.2.2	Préparation du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (5)	92
2.2.3	Hydrogénation catalytique du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (5)	94
2.3	Préparation du 1-isopropylamino-3-(1-pyridine-4-yl-éthyl-1H-indole-4-yloxy)-propan-2-ol (7)	97
Remerciements		100
Bibliographie		101

Liste des équations

Équation 1	39
Équation 2	40
Équation 3	41
Équation 4	48
Équation 5	49
Équation 6	50
Équation 7	51
Équation 8	54
Équation 9	55
Équation 10	56
Équation 11	59
Équation 12	60
Équation 13	61
Équation 14	62
Équation 15	63

Liste des figures

Figure 1	3
Figure 2	4
Figure 3	6
Figure 4	7
Figure 5	8
Figure 6	9
Figure 7	12
Figure 8	14
Figure 9	15
Figure 10	17
Figure 11	19
Figure 12	20
Figure 13	21
Figure 14	22
Figure 15	23
Figure 16	25
Figure 17	26
Figure 18	28
Figure 19	29

Liste des schémas

Schéma 1	10
Schéma 2	24
Schéma 3	32
Schéma 4	33
Schéma 5	35
Schéma 6	36
Schéma 7	37
Schéma 8	38
Schéma 9	39
Schéma 10	42
Schéma 11	43
Schéma 12	44
Schéma 13	45
Schéma 14	46
Schéma 15	47
Schéma 16	53
Schéma 17	58

Liste des tableaux

Tableau 1	64
-----------	-------	----

Liste des abréviations

AcOEt :	acétate d'éthyle
Bt :	benzotriazole
ccm :	chromatographie sur couche mince
COSY :	correlated spectroscopy
°C :	degré celcius
DEPT :	distorsionless enhacement by polarisation transfer
δ :	déplacement chimique
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
EtOH :	éthanol
g :	gramme
HMPA :	triamide hexaméthylphosphorique
HMQC :	heteronuclear correlation through multiple quantum coherence
5-HT :	5-hydroxytryptamine
IR :	infrarouge
ISPRS :	inhibiteur sélectif des pompes de recapture de la sérotonine
J :	constante de couplage
R-LLB :	complexe lanthane-lithium-(R)-BINOL
μ l :	microlitre
MAO :	monoamine oxydase
MeOH :	méthanol
mg :	milligramme
MHz :	mégahertz
ml :	millilitre
mmol :	millimole

μmol	:	micromole
p.f	:	point de fusion
ppm	:	partie par million
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
SM	:	spectre de masse
THF	:	tétrahydrofurane

INTRODUCTION

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Le fonctionnement du système nerveux repose sur la circulation de l'information dans des réseaux complexes constitués de chaînes de neurones reliés par des synapses. Une synapse est un site spécialisé permettant le transfert de l'information d'un neurone à un autre ou d'un neurone à une cellule effectrice.

La plupart des synapses sont situées entre les terminaisons axonales d'un neurone et les dendrites ou les corps cellulaires d'autres neurones (figure 1). Le neurone présynaptique envoie de l'influx nerveux vers la synapse et émet de l'information. Le neurone postsynaptique transmet l'activité électrique par-delà la synapse et reçoit de l'information. La plupart des neurones sont à la fois présynaptiques et postsynaptiques, en ce sens qu'ils reçoivent de l'information de certains neurones et qu'ils en envoient vers d'autres neurones.

Il existe deux types de synapses: les synapses électriques et les synapses chimiques. Les synapses électriques sont des jonctions ouvertes entre les membranes plasmiques de deux neurones adjacents. Elles contiennent des canaux ioniques

permettant aux ions de passer directement d'un neurone à l'autre afin de déclencher une dépolarisation et donc une activité électrique.

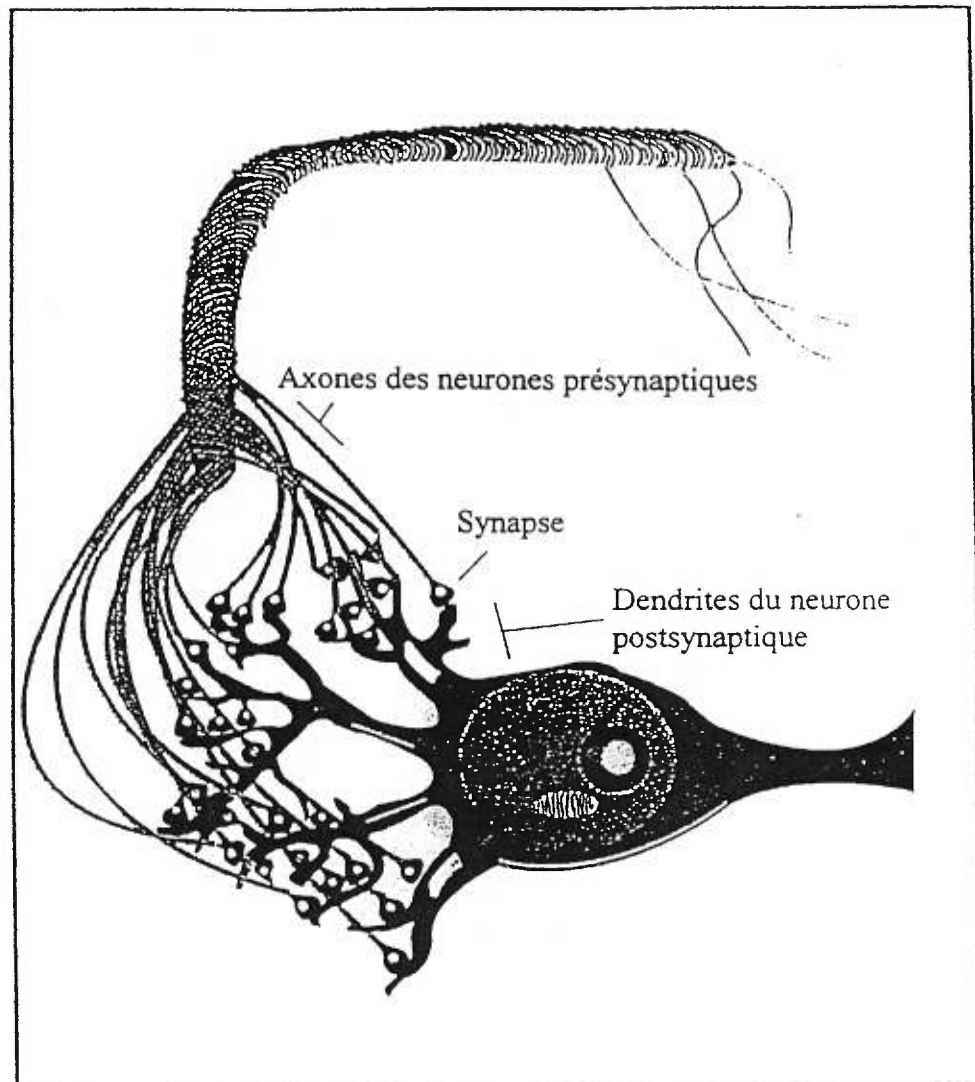


Figure 1 Organisation des neurones. Un groupe d'axones provenant de différents neurones forme des connections synaptiques avec les dendrites du neurone postsynaptique représenté ici¹.

Contrairement aux synapses électriques qui ont pour fonction de permettre la circulation des ions entre les neurones, les synapses chimiques ont pour fonction de libérer et de recevoir des neurotransmetteurs chimiques. Une synapse chimique est constituée de deux éléments: l'extrémité d'une terminaison axonale d'un neurone présynaptique et d'une région réceptrice (figure 2) qui porte des récepteurs spécifiques pour ce neurotransmetteur, et qui est située sur la membrane d'une dendrite (ou sur le corps cellulaire) d'un neurone postsynaptique.

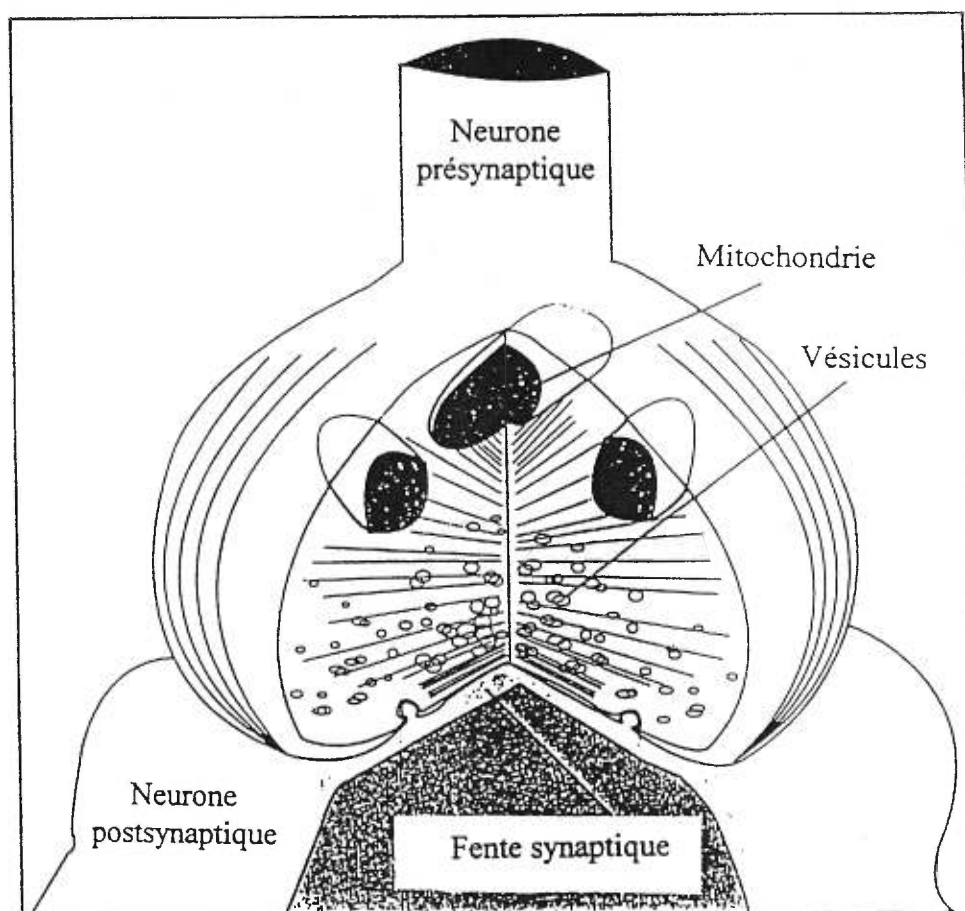


Figure 2 Détail d'une synapse. Le neurotransmetteur est stocké dans de petites vésicules, prêt à être relargué dans la fente synaptique¹.

Lorsqu'un neurone présynaptique reçoit un stimulus adéquat, il produit un influx électrique et le conduit tout le long de son axone. Une fois que cet influx atteint la terminaison axonale, il déclenche la libération d'un neurotransmetteur qui était jusqu'alors stocké dans des vésicules. L'énergie nécessaire à ce phénomène est produite au niveau des mitochondries. Le neurotransmetteur traverse la fente synaptique pour être reconnu par des récepteurs postsynaptiques. Il en résultera soit une excitation soit une inhibition du neurone postsynaptique, selon le type de neurotransmetteur libéré et de récepteur auquel il se sera lié.

2 REGULATION DE L'ACTIVITE NEURONALE

Tant qu'il demeure lié à un récepteur postsynaptique, le neurotransmetteur continue à produire des effets sur la propagation de l'influx nerveux et bloque la réception de toute nouvelle information en provenance des neurones présynaptiques. Le neurotransmetteur peut être dégradé par des enzymes associées à la membrane postsynaptique ou présentes dans la l'espace intersynaptique. Il peut aussi diffuser vers l'extérieur de cet espace.

Un autre mécanisme de régulation consiste à retirer le neurotransmetteur de la synapse par un système de recapture dans le neurone (figure 3), où il sera dégradé par des enzymes ou emmagasiné.

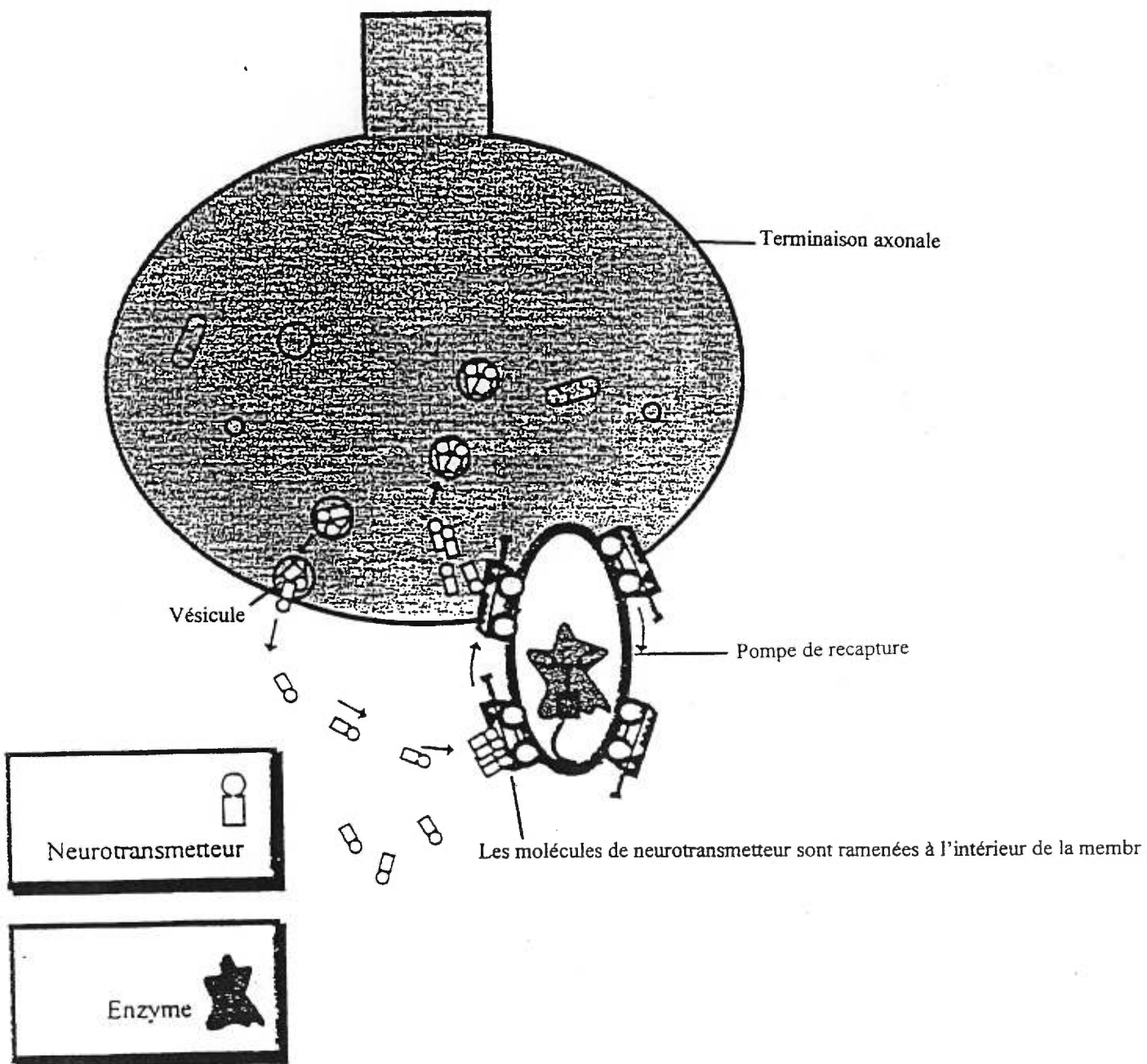


Figure 3 Mécanisme des pompes de recapture du neurotransmetteur¹.

Les molécules de neurotransmetteur en excès peuvent aussi se lier à des récepteurs situés sur la paroi présynaptique qui ainsi activés, inhibent la libération de nouvelles molécules de neurotransmetteur dans la fente synaptique (figure 4).

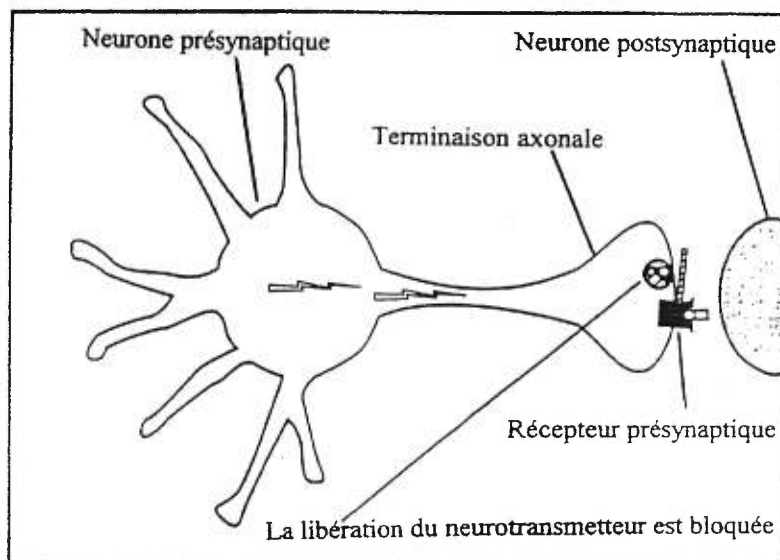


Figure 4 La stimulation d'un récepteur présynaptique spécifique par le neurotransmetteur bloque la libération de nouvelles molécules de neurotransmetteur dans la fente synaptique¹.

Il est aussi possible de réguler la neurotransmission à l'aide de médicaments. Chaque enzyme synthétisant ou dégradant un neurotransmetteur est une cible potentielle pour les médicaments agissant comme inhibiteurs enzymatiques (figure 5).

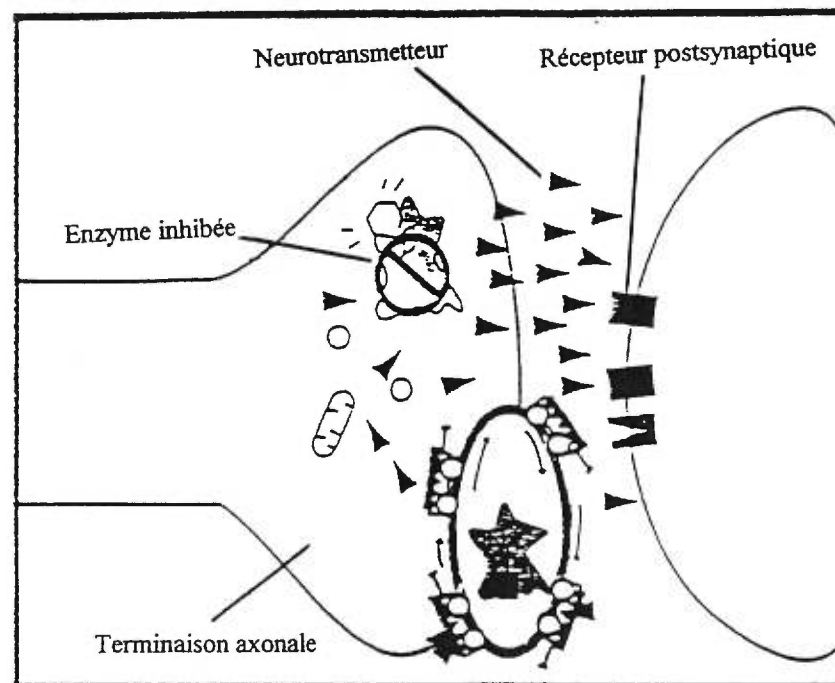


Figure 5 Dans le cas où le médicament inhibe un enzyme de dégradation du neurotransmetteur, ce dernier peut s'accumuler dans la fente synaptique. Cette méthode peut être utilisée pour pallier à une déficience en neurotransmetteur¹.

Chaque récepteur est aussi une cible pour l'action de médicaments. Une molécule stimulant un récepteur est qualifiée d'agoniste tandis qu'une molécule bloquant l'activité d'un récepteur sera définie comme étant un antagoniste. Enfin certaines molécules sont conçues afin de bloquer sélectivement les pompes de recapture du neurotransmetteur dans le neurone (figure 6).

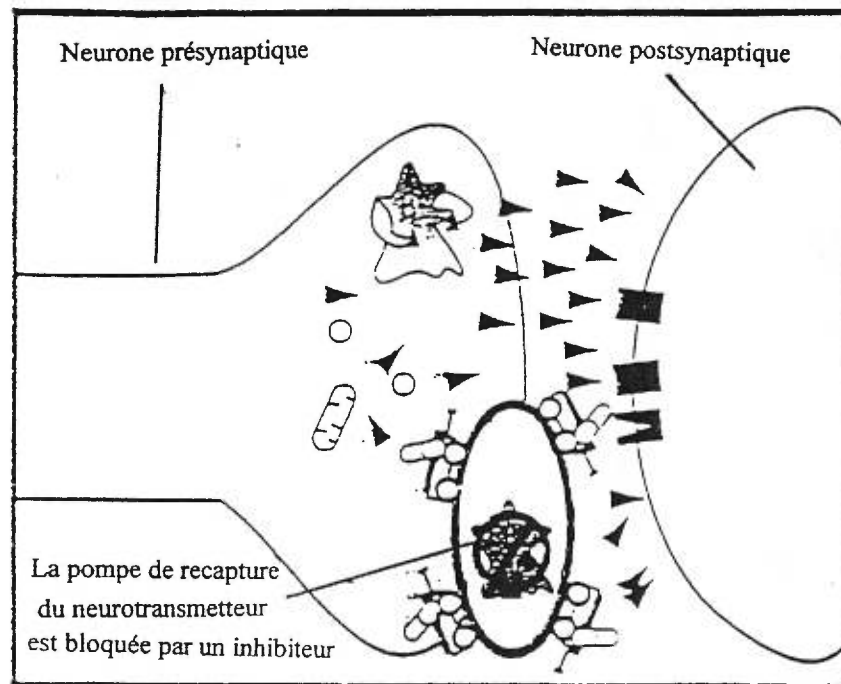


Figure 6 La pompe de recapture est bloquée ce qui permet au neurotransmetteur de s'accumuler dans la fente synaptique. Le médicament sert alors à pallier à une déficience en neurotransmetteur¹.

3 LA DEPRESSION MAJEURE ET LE SYSTEME SEROTONINERGIQUE

La dépression est une émotion dont la plupart des individus font l'expérience à certains moments de leur vie. Mais il existe une distinction entre une émotion dépressive normale et la dépression majeure qui nécessite un traitement médical. Cette forme de maladie psychiatrique est une des plus répandue en Amérique du Nord^{2,3} et peut conduire dans les cas les plus extrêmes jusqu'au suicide.

Malheureusement les mécanismes physiologiques de cette maladie ne sont pas connus. Par contre, il a été clairement établi que les médicaments antidépresseurs produisent une augmentation de l'activité du système sérotoninergique^{4,5}, c'est à dire de l'ensemble des neurones utilisant la sérotonine (schéma 1) ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) comme neurotransmetteur. De plus, plusieurs observations cliniques ont renforcé l'attention sur le système sérotoninergique.

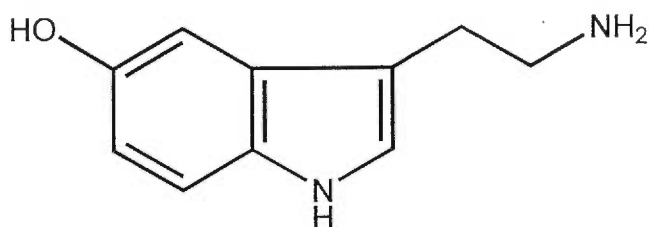


Schéma 1 Structure de la sérotonine

Tous les inhibiteurs sélectifs de la pompe de recapture de la sérotonine (ISPRS) se sont avérés efficaces dans le traitement de la dépression majeure⁶. Comme ces molécules ont des structures chimiques différentes et que leur seule propriété commune est leur capacité à inhiber la pompe de recapture de la sérotonine, il est indiscutable qu'elles exercent leur effet thérapeutique au niveau du système sérotoninergique.

De plus l'inhibition de la synthèse de la 5-hydroxytryptamine chez des patients ayant subi avec succès un traitement antidépresseur, conduit à une rechute rapide⁷⁻⁹. Les nouveaux symptômes sont alors très similaires à ceux observés avant le traitement antidépresseur.

Enfin l'utilisation du tryptophane ou du lithium, deux composés connus pour leur propriété d'activation du système sérotoninergique, peut avoir un effet antidépresseur^{10,11}. Il n'existe aucune information qui permettrait de donner à un autre neurotransmetteur un rôle majeur dans le traitement de la dépression.

L'intérêt suscité par le système sérotoninergique a permis de mettre à jour les facteurs présynaptiques et postsynaptiques qui régulent son activité. Ainsi les récepteurs 5-HT_{1A} ont un effet inhibiteur¹² sur l'activité neuronale s'ils sont mis en présence de neurotransmetteur (figure 7).

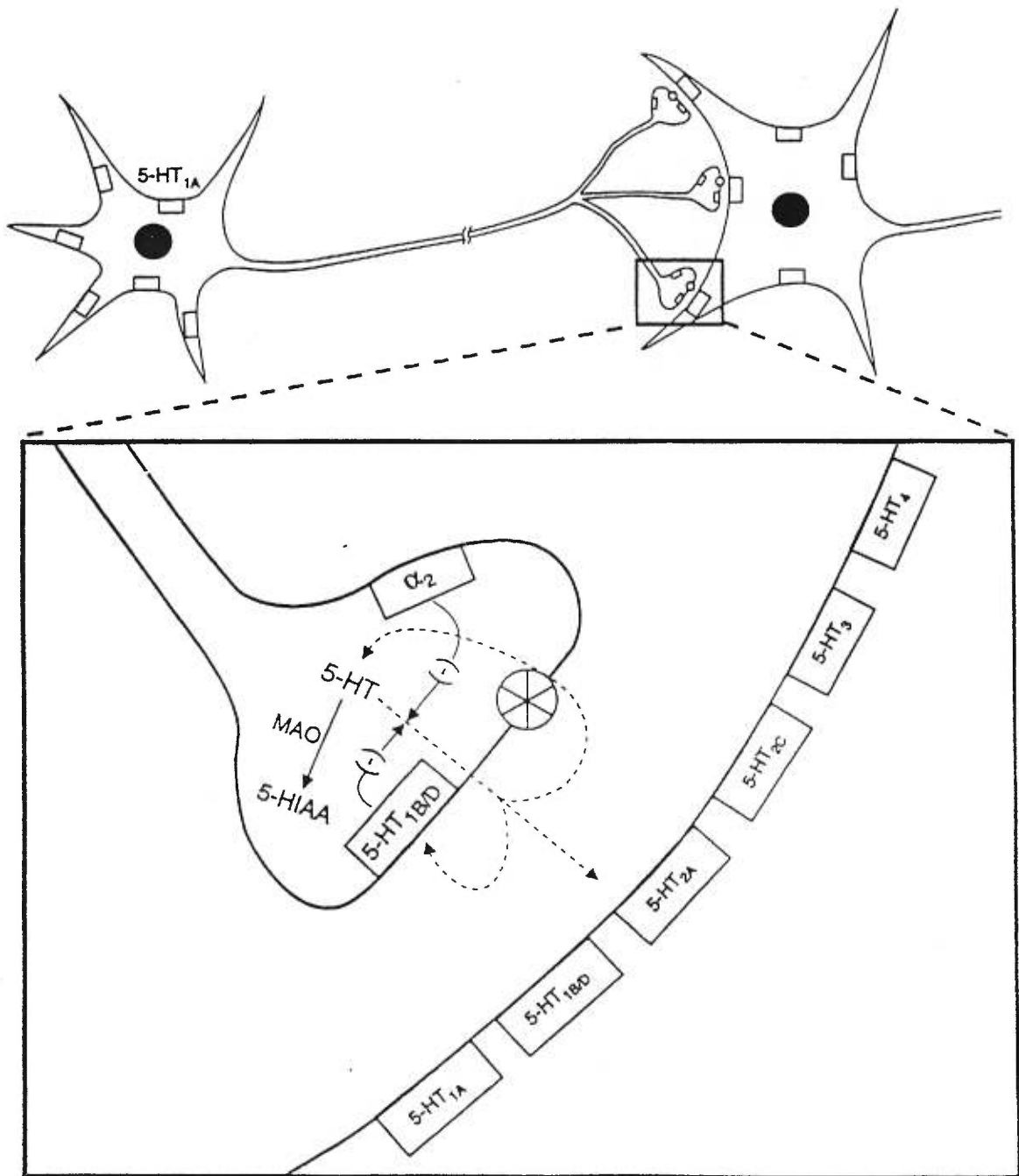


Figure 7 Les différents facteurs régulant l'activité du système sérotoninergique¹.

Les récepteurs présynaptiques α_2 ¹³ et 5-HT_{1D} (5-HT_{1B} chez les rats et les souris)¹⁴ exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération du neurotransmetteur. La pompe de recapture de la sérotonine permet de réintroduire l'excès de neurotransmetteur dans la partie présynaptique du neurone où il peut être dégradé en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) par une monoamine oxydase (MAO)¹⁵.

Enfin l'excitation des récepteurs du type 5-HT₂¹⁶ ainsi que des récepteurs 5-HT₃¹⁷ et 5-HT₄¹⁸, conduit à l'activation du système sérotoninergique et à l'apparition d'effets biologiques sur l'appétit¹⁹, le sommeil²⁰ ou encore la douleur²¹.

4 MECANISME D'ACTION DES ISPRS

4.1 Fonctionnement des pompes de recapture de la sérotonine

Les pompes de recapture (figure 8) de la 5-hydroxytryptamine fonctionnent²² tout d'abord par liaison d'un ion sodium sur le transporteur. Le changement conformationnel du transporteur ainsi induit permet la liaison d'une molécule protonée du neurotransmetteur (1). La présence d'un ion chlorure n'est pas nécessaire à la liaison du complexe sodium-5-HT sur le transporteur mais est indispensable pour le transport à travers la membrane du neurone (2).

Une fois de l'autre côté de la membrane, les ions sodium et chlorure se dissocient du transporteur. Ce dernier est ramené à sa conformation originale par liaison avec un ion potassium (3) et le complexe est ramené à l'extérieur de la membrane (4) où sa liaison au sodium le prépare pour un nouveau cycle.

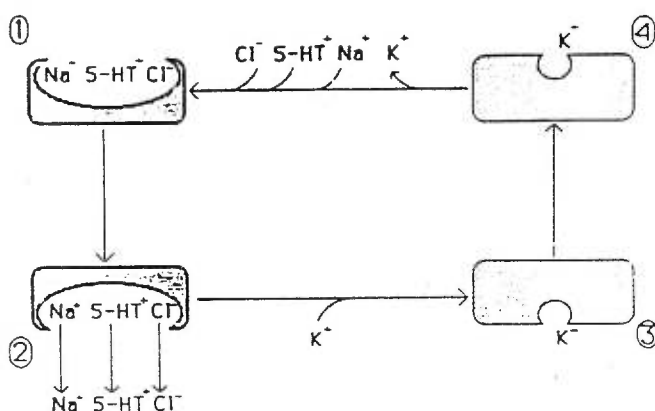


Figure 8 Transport de la sérotonine par les pompes de recapture

L'absence d'études de biologie moléculaire sur le site de recapture de la sérotonine ne permet pas de connaître avec précision les caractéristiques du site de reconnaissance de la 5-HT sur le transporteur. Toutefois la topographie de ce site de reconnaissance a été explorée par comparaison des propriétés de liaison de différentes molécules. Un modèle²³ a donc été proposé (figure 9).

Ainsi il y aurait différents sites de liaisons impliqués dans la reconnaissance du neurotransmetteur sur le transporteur de la pompe de recapture. Un de ces sites aurait une charge négative lui permettant d'établir un lien ionique avec les amines protonées (8). Un second site pourrait être au centre d'une région hydrophobe plane et établir des interactions de van der Waals avec les groupes aromatiques (3). Il y aurait aussi d'autres sites interagissant avec le neurotransmetteur par des liaisons hydrogènes (1) et (4), des forces électrostatiques (2) et (5), par transfert de charge (6) et par des interactions dipôle-dipôle (7).

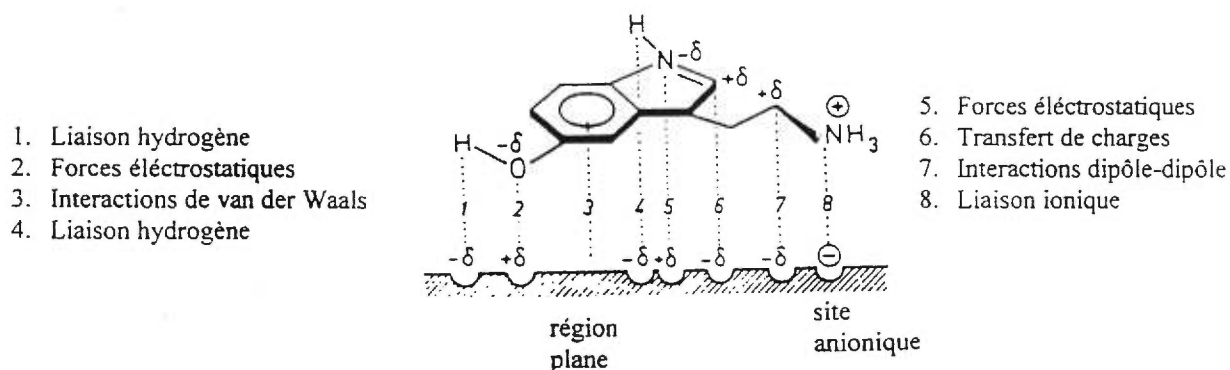


Figure 9 Modéle proposé pour les sites de liaison 5-HT-transporteur de la pompe de recapture²³

Beaucoup d'aspects de la séquence d'événements impliqués dans le mécanisme d'inactivation des pompes de recapture de la sérotonine restent inconnus.

Toutefois il a pu être montré²⁴ que les inhibiteurs sélectifs de ce système de recapture (ISPRS) se lient directement et exclusivement sur le site de liaison transporteur-neurotransmetteur.

4.2 ISPRS et récepteurs 5-HT_{1A}

De tous les médicaments antidépresseurs connus, les inhibiteurs sélectifs de la pompe de recapture de la sérotonine (ISPRS) sont les plus largement utilisés. En effet il existe d'autres types de médicaments, surtout des inhibiteurs non sélectifs de la pompe de recapture ou des inhibiteurs de la MAO, tout aussi rapides et efficaces²⁵ mais qui peuvent aussi bloquer certains récepteurs impliqués dans la régulation du rythme cardiaque ou de la pression artérielle²⁶.

Les ISPRS ont l'avantage de n'avoir aucun effet direct sur le rythme cardiaque²⁷, sont mieux tolérés par les patients²⁸, ne provoquent pas de prise de poids excessive²⁹ et sont moins dangereux en cas d'overdose³⁰.

Des études électrophysiologiques sur l'effet des ISPRS les plus connus (figure 10) comme la zimélidine³¹, l'indalpine³², le citalopram³³, la fémoxétine³⁴ ou encore la fluoxétine (plus connue sous le nom de prozac)³⁵ ont montrées que même si les pompes de recapture de la sérotonine sont bloquées en quelques minutes, augmentant

ainsi rapidement la concentration synaptique en neurotransmetteur, il y a une baisse initiale de l'activité neuronale.

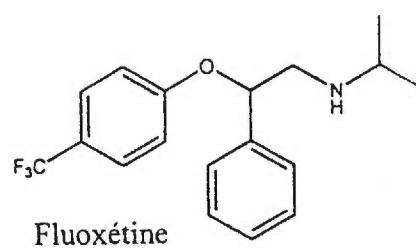
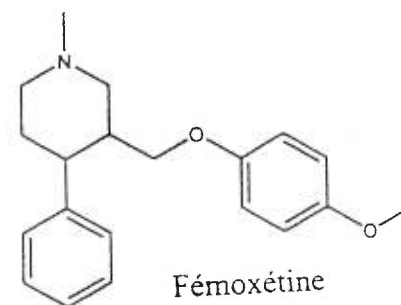
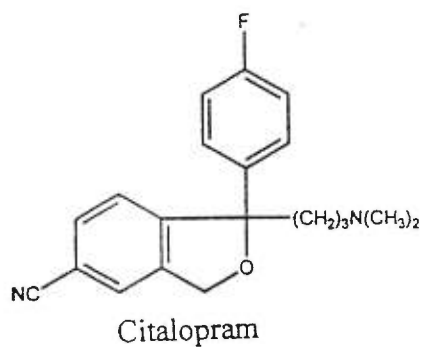
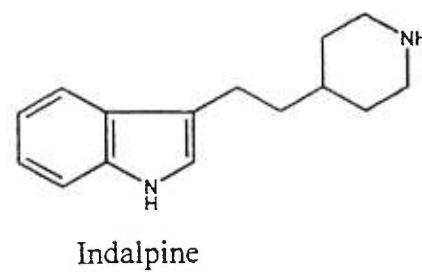
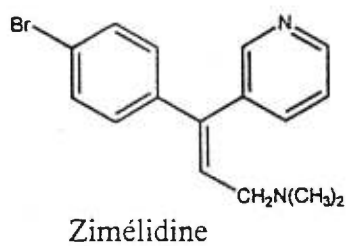


Figure 10 Structure des ISPRS les plus connus.

L'activité neuronale n'augmente progressivement qu'après une semaine de traitement et ne redevient normale qu'après deux semaines de traitement³⁶. Pour expliquer ce délai, l'effet de l'administration de ces molécules sur les différents récepteurs de la sérotonine a été étudié³¹⁻³⁵.

Il a notamment été montré que l'administration d'acide diéthylamide lysergique ou LSD, un agoniste connu des récepteurs 5-HT_{1A}³⁷, stimule moins efficacement les récepteurs 5-HT_{1A} après deux semaines de traitement aux ISPRS³⁸, tendant ainsi à montrer qu'il y a eu désensibilisation, par diminution de leur nombre, de ces récepteurs³⁹.

Chez le patient dépressif le neurone du système sérotoninergique est conceptualisé¹ comme ayant des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques (somatodendritiques) "up-regulated", et une déficience en neurotransmetteur (figure 11).

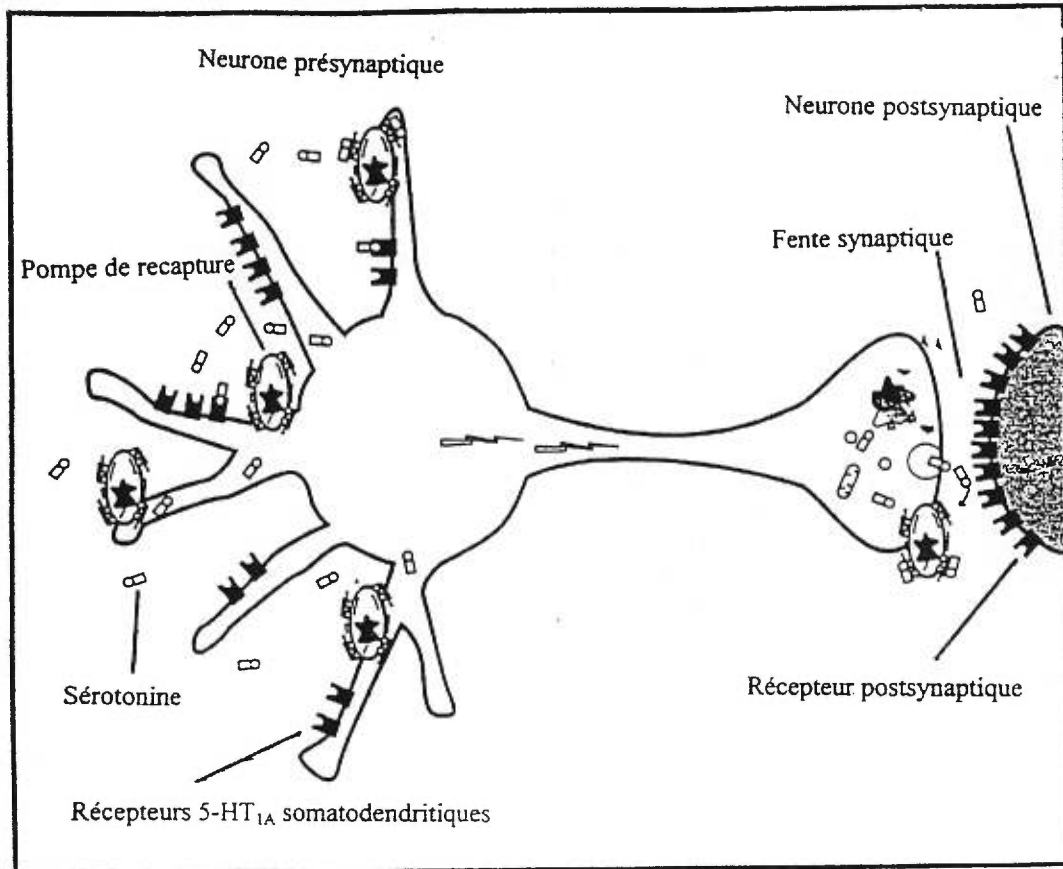


Figure 11 Neurone sérotoninergique chez un patient dépressif¹.

Tout d'abord la molécule d'ISPRS bloque immédiatement la pompe de recapture de la sérotonine, provoquant ainsi une augmentation de la concentration en neurotransmetteur initialement uniquement dans la région somatodendritique (figure 12). La sérotonine agit comme un agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} et l'activité neuronale est inhibée.

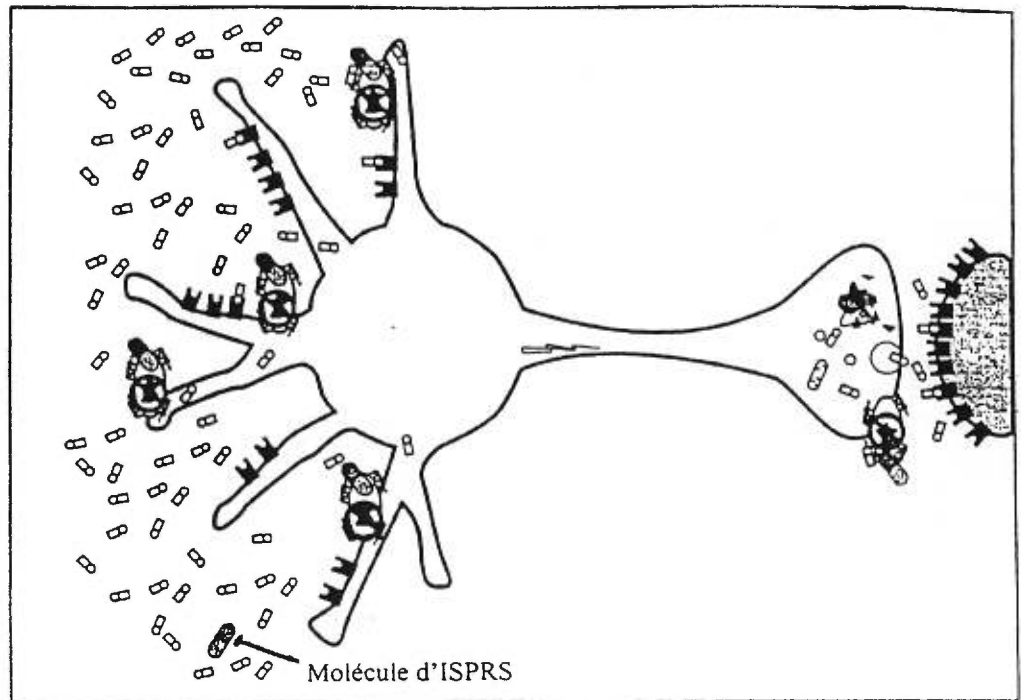


Figure 12 Un ISPRS bloque immédiatement les pompes de recapture de la sérotonine. Mais la concentration en neurotransmetteur augmente seulement dans la région somatodendritique. Les récepteurs 5-HT_{1A} sont activés et l'activité neuronale est inhibée¹.

Après un certain laps de temps les récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques sont "down-regulated" (figure 13). Une fois que les récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques sont "down-regulated", il n'y a plus d'inhibition de l'influx nerveux.

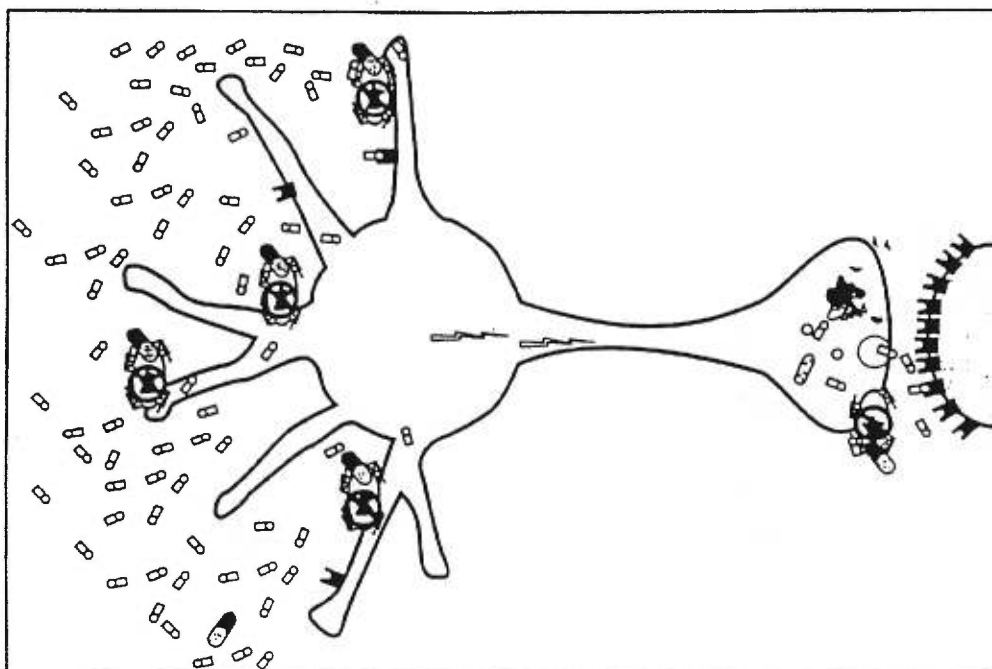


Figure 13 "Down-regulation" des récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques¹.

La transmission de l'information est activée et il en résulte une libération accrue de sérotonine au niveau de la terminaison axonale (figure 14).

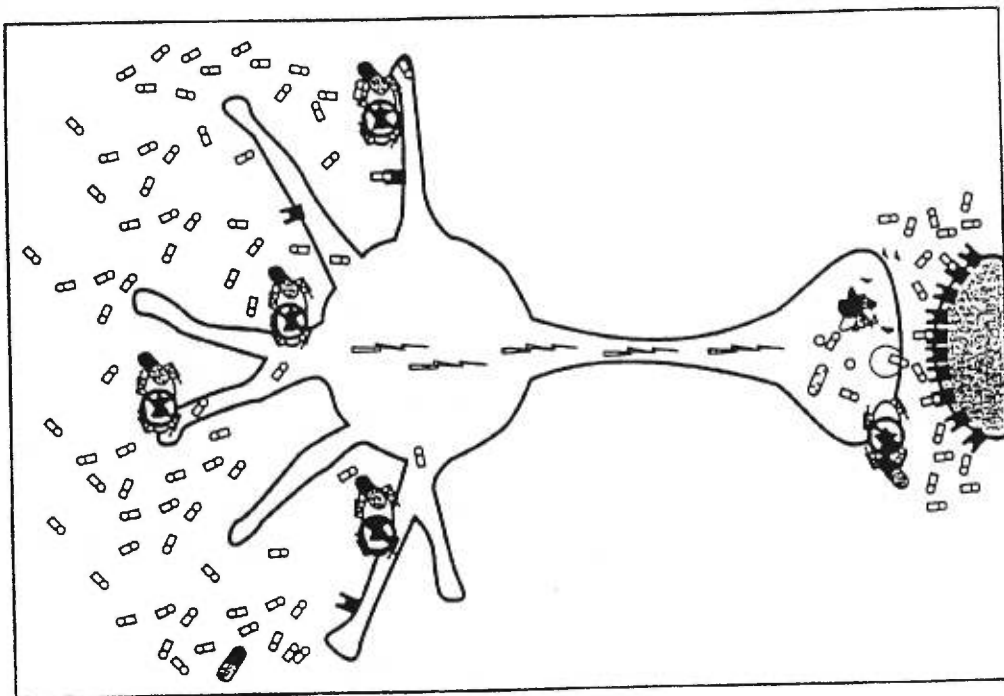


Figure 14 Activation de l'activité neuronale et libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique¹.

Finalement après avoir bloqué les pompes de recapture, augmenté la concentration somatodendritique en sérotonine, “down-regulated” les récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques, activé la transmission de l'influx nerveux, augmenté la libération de neurotransmetteur au niveau de la terminaison axonale, la dernière étape du mécanisme d'action des ISPRS est la désensibilisation des récepteurs postsynaptiques (figure 15). Cette cascade d'événements rend compte du délai observé entre l'administration d'un ISPRS et son effet thérapeutique.

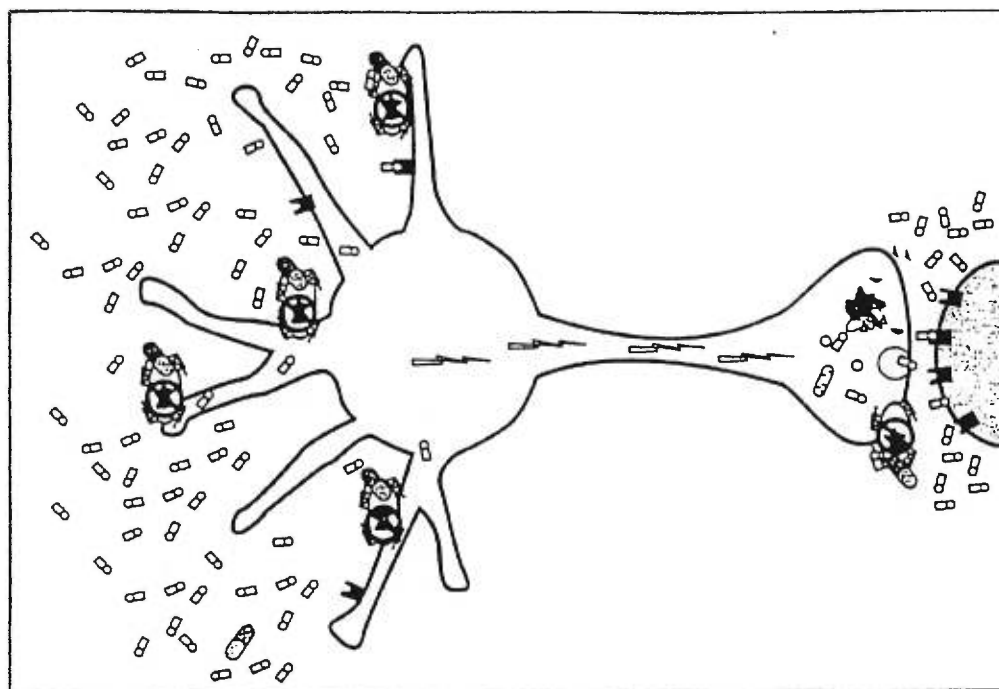


Figure 15 Désensibilisation des récepteurs postsynaptiques¹.

5 VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS

Même si l'effet thérapeutique des ISPRS ne se fait sentir que chez les deux-tiers des patients traités⁴⁰, leur principal handicap est leur délai d'action. Dans le but d'obtenir un effet thérapeutique plus rapide, il était donc intéressant de prévenir l'activation initiale des récepteurs 5-HT_{1A}.

C'est ainsi que l'utilisation des antagonistes⁴¹ des récepteurs 5-HT_{1A}, le (-) pindolol et le (-) propranolol (schéma 2) a été envisagée. De plus des études cliniques préliminaires ont montré de façon très intéressante que l'addition du pindolol à la

médication des patients traités aux ISPRS, mais insensibles à ces derniers, permettait d'obtenir un effet thérapeutique⁴². Par la suite plusieurs études ont démontrées l'efficacité de l'association du pindolol aux ISPRS dans la recherche d'une réponse plus rapide au traitement biologique⁴³⁻⁴⁵.

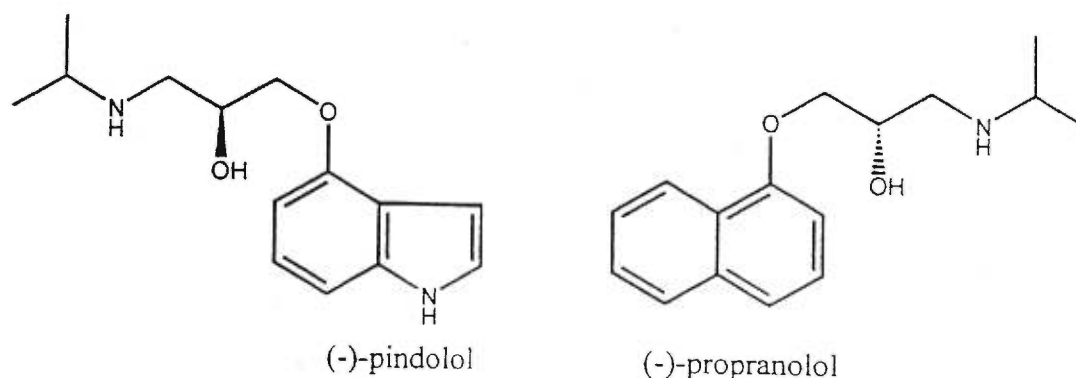


Schéma 2 Structure du (-) pindolol et du (-) propranolol.

Cependant même si l'utilisation conjointe du pindolol et d'un ISPRS est efficace, les multiples propriétés biologiques⁴⁶ du pindolol peuvent provoquer des effets secondaires cardiovasculaires et respiratoires⁴⁷. Cet inconvénient pourrait être contourné en utilisant des antagonistes plus sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A}. C'est ainsi qu'ont été développés le (s)-UH301⁴⁸, le SDZ216525⁴⁹ et le WAY100135⁵⁰ (figure 16).

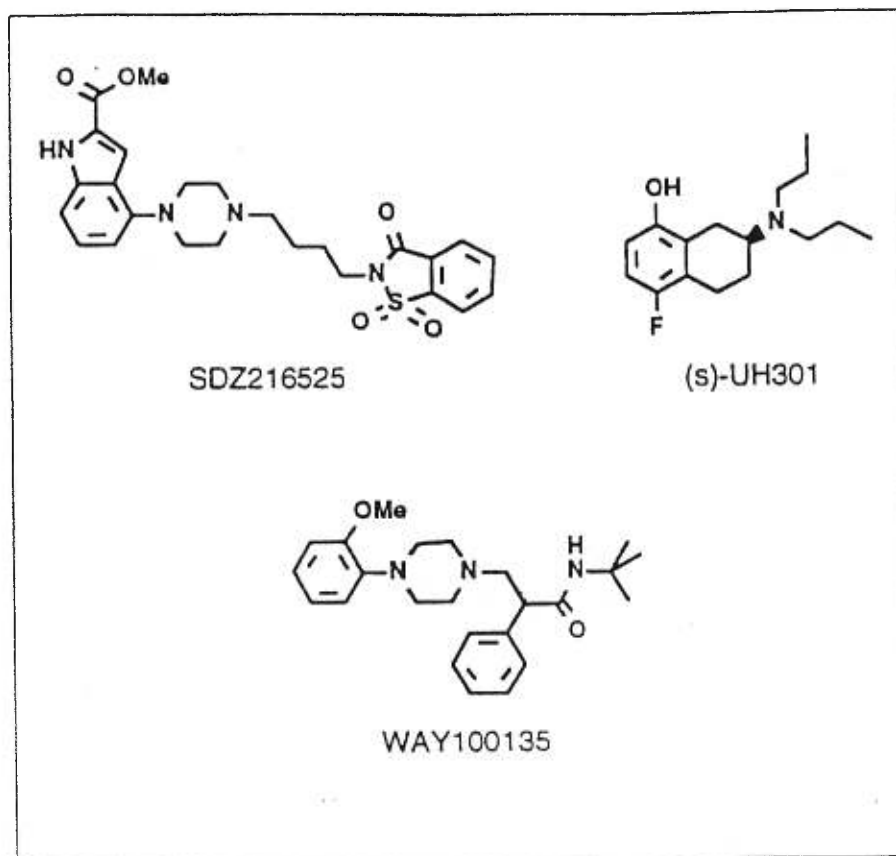


Figure 16 Structure des antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A}

Mais l'utilisation de ces antagonistes spécifiques ne s'est pas montré aussi efficace que celle du pindolol⁵¹⁻⁵³. Une autre stratégie a donc été définie qui consiste à préparer des dérivés du pindolol qui tout en conservant des propriétés antagonistes satisfaisantes pourraient être dénués de toute autre activité. Une série d'analogues du pindolol a donc été préparée⁵⁴ (figure 17) mais leur spécificité pour les récepteurs 5-HT_{1A} et leur efficacité dans le traitement de la dépression n'ont pas été établies.

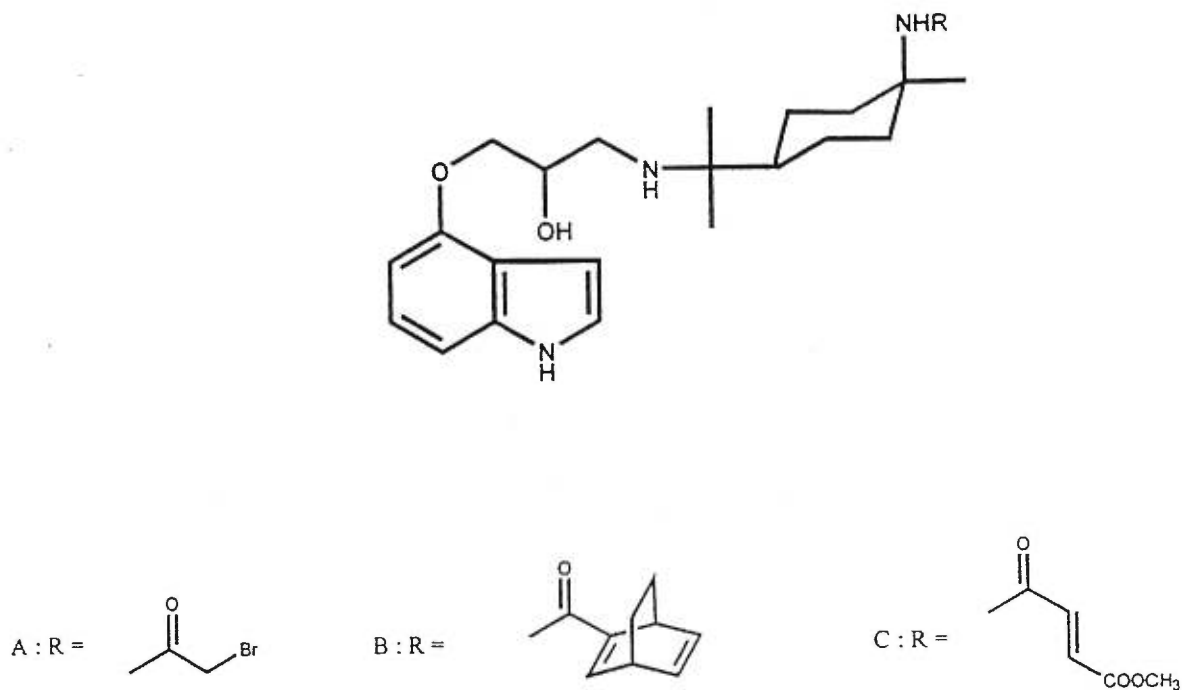


Figure 17 Structure des analogues du pindolol.

Cependant il est à noter que le développement d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A} est plus complexe que ce qui avait été initialement envisagé. En effet il a été montré que différents antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} pouvaient avoir des comportements différents suivant la région du cerveau sur laquelle ils sont appliqués^{55,56}. Il y aurait ainsi trois sous-types de récepteurs 5-HT_{1A} pharmacologiquement différents⁵⁷.

Plutôt que de nous pencher uniquement sur la préparation d'un nouvel antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{1A} ou d'un analogue du pindolol, nous avons opté pour une nouvelle stratégie basée sur la similitude de structure entre l'ISPRS indalpine et le pindolol. En effet les deux molécules étant constituées d'un noyau indole monosubstitué, nous avons pensé qu'il était possible de synthétiser une série de molécules comportant des fonctions identiques ou similaires à celles de l'indalpine et du pindolol.

De cette façon nous avons cherché à obtenir des molécules pouvant à la fois servir d'ISPRS et d'antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Ainsi nous aurions des molécules qui tout en augmentant la libération de neurotransmetteur pourraient bloquer les récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques. Ces derniers ne pourraient donc plus inhiber l'activité neuronale une fois mis en contrôle avec le nombre croissant de molécules de neurotransmetteurs.

Notre stratégie de synthèse représentée sur la figure 18 a consisté à préparer le composé **1** comportant les deux fonctions caractéristiques du pindolol et de l'indalpine, ainsi que ses dérivés.

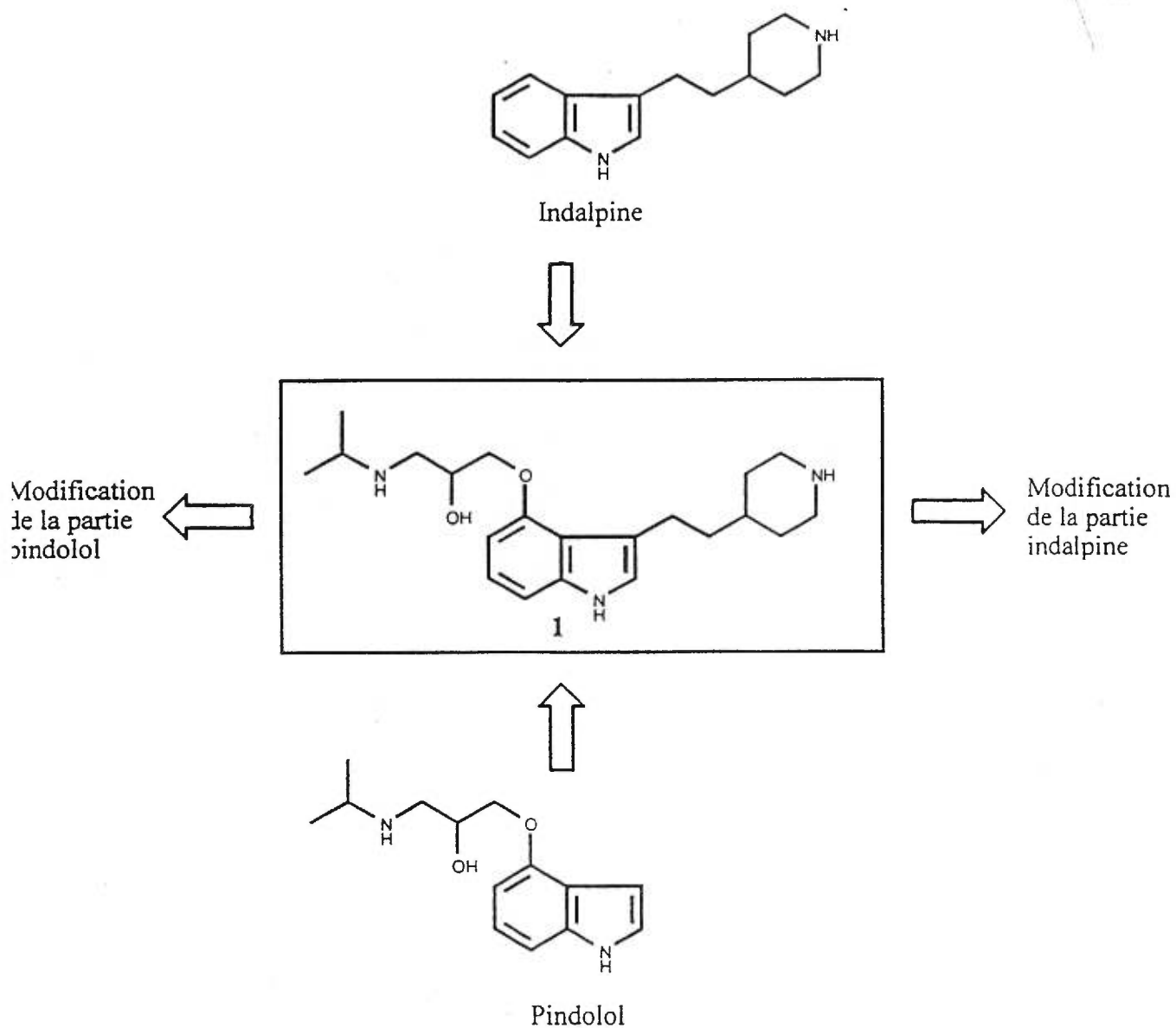


Figure 18 Stratégie de synthèse.

Dans cet ouvrage nous nous pencherons sur la synthèse des composés 1 à 7 (figure 19). Nous nous pencherons également sur une synthèse asymétrique du pindolol puisqu'il a été montré que l'utilisation du (S)-(-)-pindolol comme antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} était plus efficace que le mélange racémique⁵⁸.

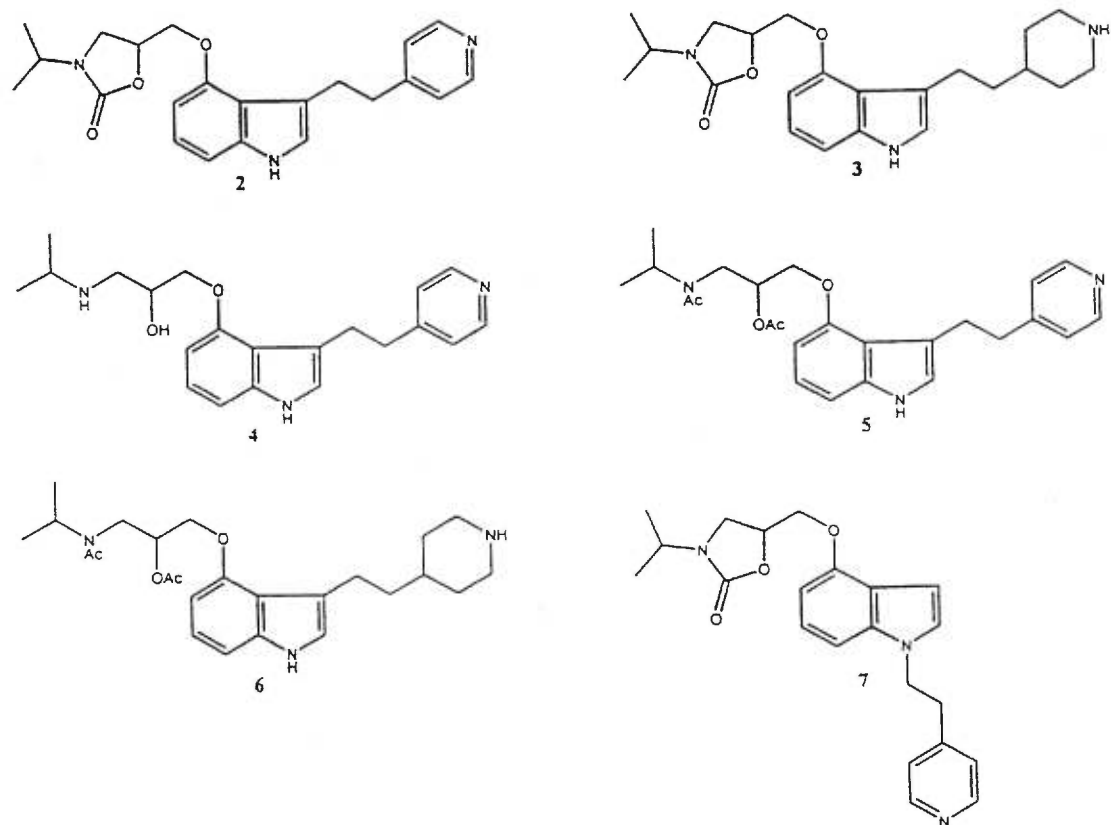


Figure 19 Nouvelles molécules antidépressives potentielles.

PARTIE THÉORIQUE

Introduction

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, dans le but de développer de nouveaux ISPRS plus efficaces nous nous sommes donnés comme objectif la synthèse de molécules ayant une activité de blocage des pompes de recapture de la sérotonine ainsi qu'une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

Dans un premier temps, nous nous sommes penchés sur la synthèse asymétrique du (S)-(-)-pindolol. En effet puisqu'il a été montré que l'activité antagoniste de cette molécule était plus importante que celle du mélange racémique⁵⁸, il était intéressant d'avoir à notre disposition la molécule optiquement active pour la suite de nos synthèses.

Parallèlement nous avons développé nos synthèses de molécules antidépressives à partir du pindolol racémique disponible commercialement à un coût beaucoup moins élevé que la molécule optiquement active. Dans le but d'explorer le plus de possibilités, nous nous sommes penchés sur la synthèse de deux types de molécules: les indoles 3,4-disubstitués et les indoles 1,4-disubstitués.

Nous avons donc envisagé la synthèse de trois molécules cibles **1**, **6** et **7** (schéma 3) de façon à obtenir des produits intermédiaires dont les fonctions similaires à celles du pindolol et de l'indalpine nous permettaient d'en tester l'activité biologique potentielle.

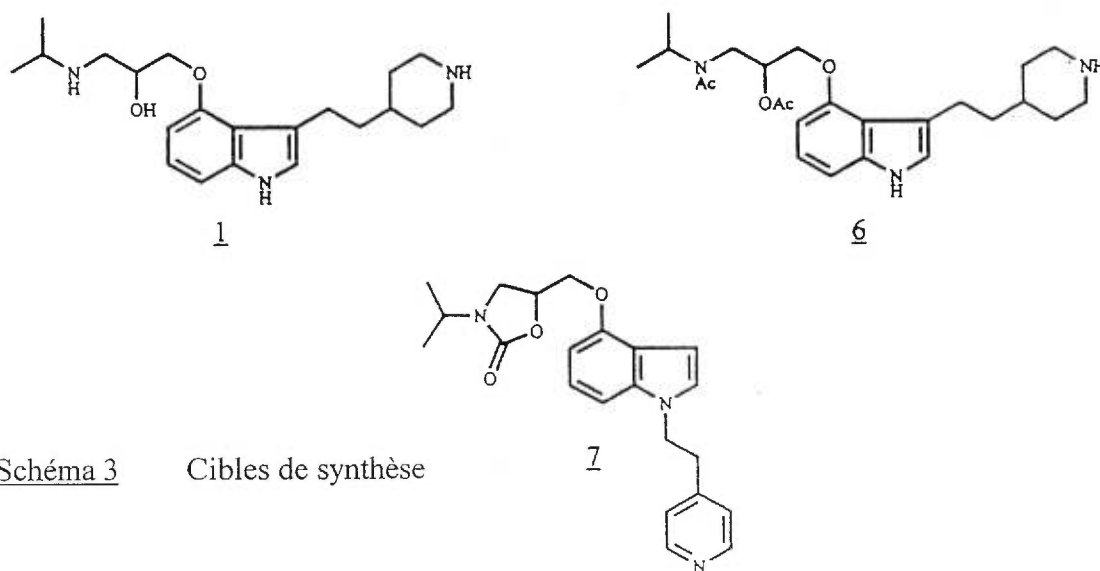


Schéma 3 Cibles de synthèse

CHAPITRE 1

Synthèse asymétrique du (S)-(-)-pindolol

1 Introduction

La première synthèse du (S)-(-)-pindolol proposée par Troxler et Hoffmann⁵⁹ impliquait l'attaque nucléophile du 4-hydroxyindole **8** sur l'épichlorhydrine **9**, suivie par une substitution nucléophile de l'isopropylamine sur le chlore (Schéma 4).

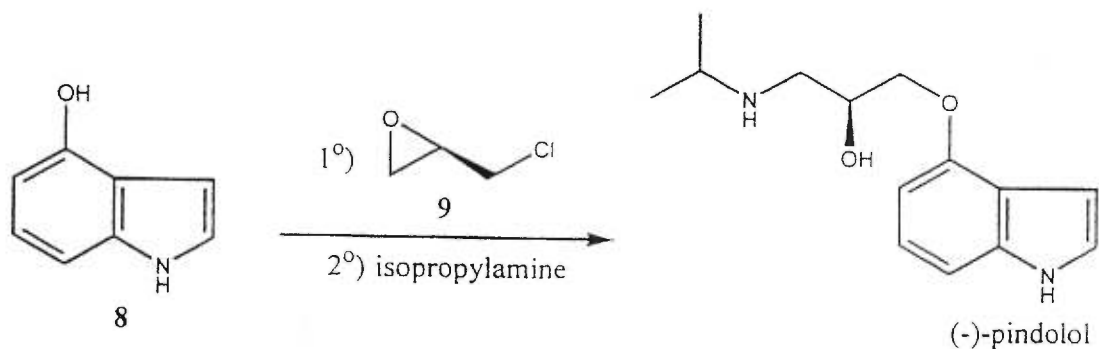


Schéma 4 Synthèse proposée par Troxler et Hoffmann

Cette synthèse a l'avantage d'être rapide mais la sensibilité du 4-hydroxyindole à l'oxydation au contact de l'air⁶⁰ ne facilite pas son utilisation. De plus les deux mécanismes possibles de la réaction, attaque initiale de l'époxide suivie

de la substitution sur le chlore ou substitution directe de l'atome de chlore⁶¹, rendent compte d'une baisse de la pureté optique du produit final.

Les premiers à proposer une synthèse totale du (S)-(-)-pindolol évitant l'utilisation du 4-hydroxyindole ont été Tsuda et ses collaborateurs⁶². Leur synthèse (schéma 5) envisageait la formation du pindolol protégé sous forme d'oxazolidinone **10** à partir du dérivé aminostyrène **11** qui subit une réaction d'indolisation de Leimgruber-Batcho⁶³.

Ce composé **11** est préparé à partir du dérivé **17** du D-mannitol dont le clivage oxydatif donne l'aldéhyde **16**. Ce dernier après amination réductive donne l'amine **15**, dont la transformation en carbamate par le chloroformate d'éthyl suivie d'une hydrolyse acide du groupe isopropylidène et traitement du diol résultant au carbonate de potassium donne l'alcool **13**. La tosylation de ce dernier suivie d'un déplacement par le sel de sodium du nitrophénol **14** permet d'obtenir le composé **12**. Le chauffage de **12** en présence de N,N-diméthylformamide diméthylacétal donne l'aminostyrène **11**.

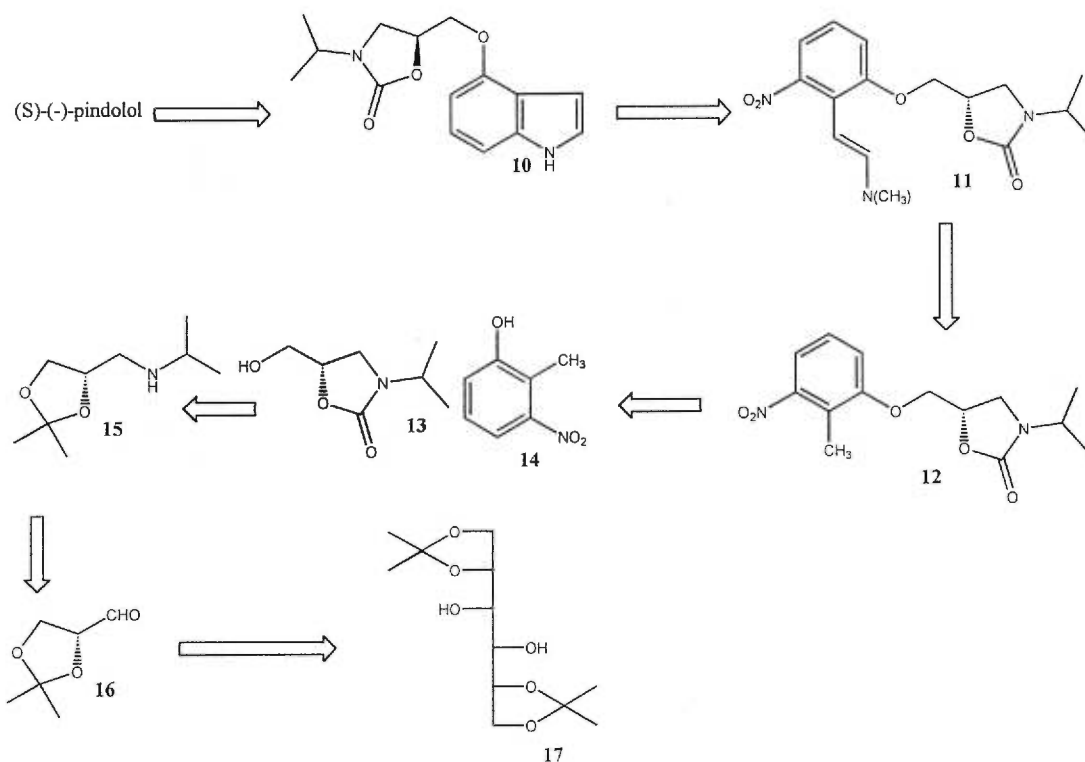


Schéma 5 Analyse rétrosynthétique de la synthèse de Tsuda

Une autre synthèse totale du (S)-(-)-pindolol a par la suite été proposée par Natsume et ses collaborateurs⁶⁴ et implique une nouvelle réaction d'indolisation. Ainsi le dérivé **18** du pyrrole est acétylé par le chlorure de 4-nitrobutyryl **19** en présence de chlorure d'aluminium (schéma 6). La base conjuguée du produit 3-acétylé **20** ainsi obtenu subit une réaction de Nef⁶⁵ pour donner le cétoaldéhyde **21**. La réaction de ce cétoaldéhyde avec le tosylglycérol **22** en milieu acide fournit les

indoles 4-substitués **23** et **24** dans un rapport favorable à **23**. L'aminolyse de **23** par l'isopropylamine, suivie d'une hydrolyse donne le (S)-(-)-pindolol.

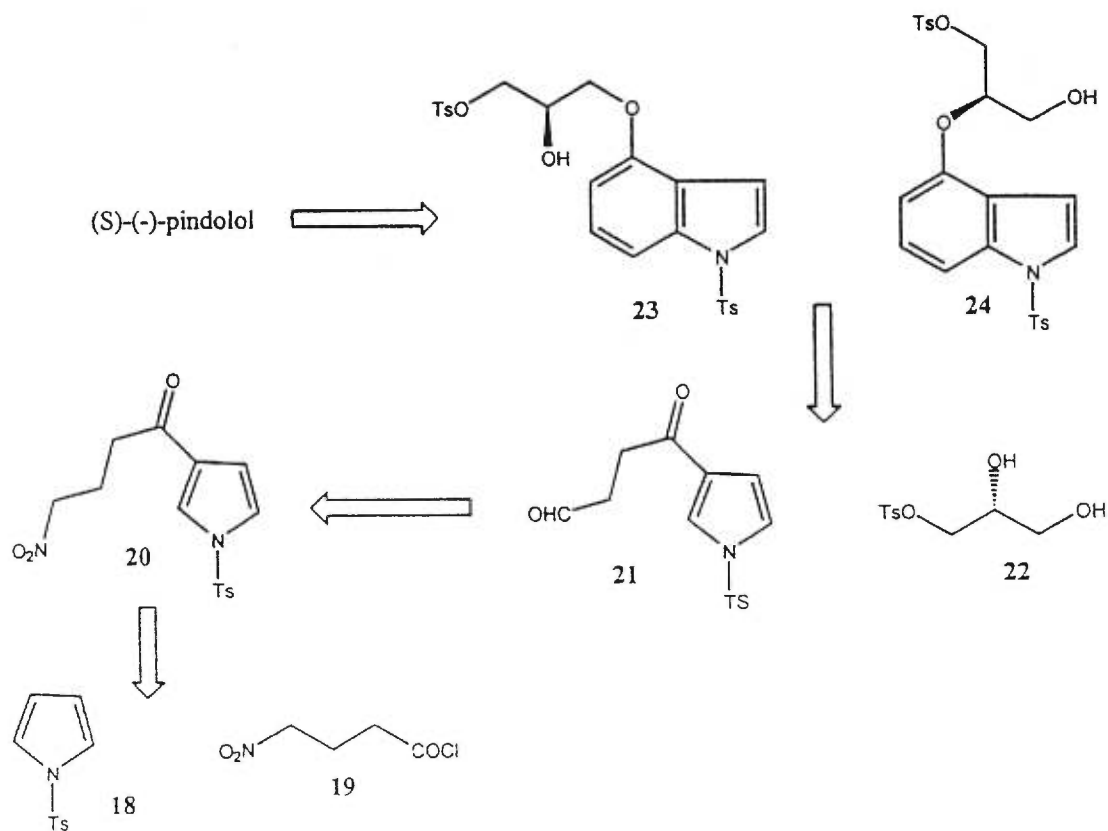


Schéma 6 Synthèse de Natsume

Cependant même si les synthèses proposées par Tsuda puis par Natsume permettent de résoudre les problèmes posés par la synthèse de Troxler, la multiplication des étapes et la présence de produits secondaires dans les réactions d'indolisation ne permettent pas d'obtenir un rendement élevé. De plus, notre objectif

principal était la synthèse de molécules d'indoles di-substitués, il nous fallait donc une synthèse du (S)-(-)-pindolol à la fois rapide et efficace.

C'est pourquoi notre choix s'est porté sur la reproduction d'une synthèse proposée par Shibasaki et ses collaborateurs⁶⁶, qui a l'avantage de produire le (S)-(-)-pindolol dans un rendement élevé en quatre étapes seulement. Il s'agit de construire le centre asymétrique du pindolol par une réaction de nitroaldolisation sur l'aldéhyde **25** lui-même obtenu par la condensation du 4-hydroxyindole avec le 3-chloro-1,2-propanediol, suivie d'un clivage oxydatif du diol ainsi obtenu.

Puisque nous avons le mélange racémique du pindolol à notre disposition et pour éviter l'utilisation du 4-hydroxyindole, nous avons reproduit cette synthèse en préparant l'aldéhyde **25** par le clivage oxydatif au périodate de sodium du pindolol racémique (schéma 7).

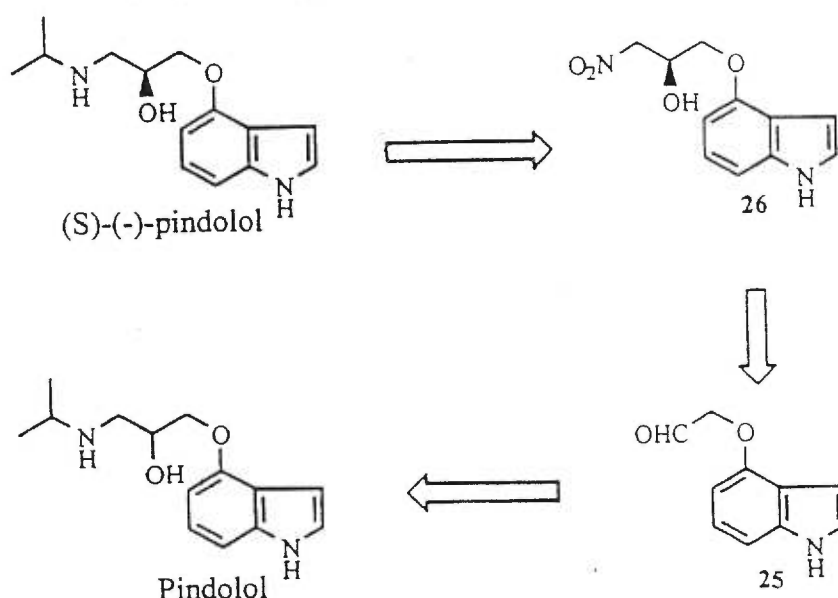


Schéma 7 Analyse rétrosynthétique du (S)-(-)-pindolol

La nitroaldolisation de **25** se fait ensuite à l'aide du complexe (schéma 8) lanthane-lithium-(R)-BINOL (R-LLB)⁶⁷ pour donner le nitropropoxy indole **26**. Une réduction de **26** suivie d'une alkylation réductive de l'amine correspondante, avec rétention de la configuration absolue au carbinol, conduit finalement au (S)-(-)-pindolol.

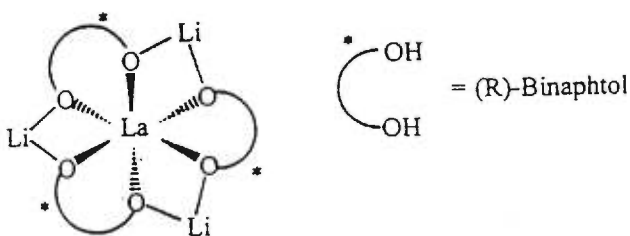


Schéma 8 Structure du complexe lanthane-lithium-(R)-BINOL (R-LLB)

Le mécanisme⁶⁸ de la réaction (schéma 9) suggère qu'il y aurait dans un premier temps formation d'un nitronate **27**, lequel formerait le nitronate intermédiaire **28**, qui donnerait le nitroaldol désiré par régénération de **27** à l'aide d'une deuxième molécule de nitrométhane.

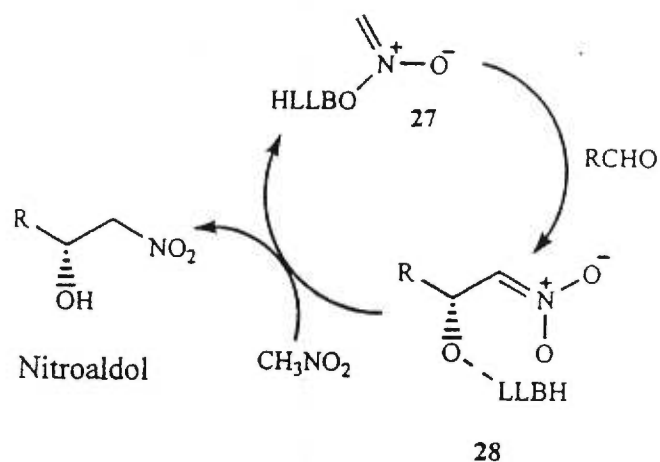
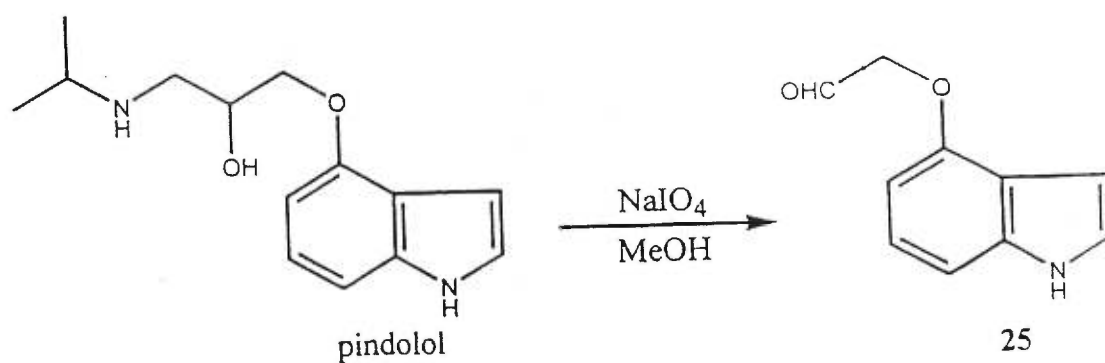


Schéma 9 Mécanisme de la nitroaldolisation catalysée par le complexe (R)-LLB

1.1 Formation du (1H-indole-4-yloxy)-acétaldéhyde 25

Le pindolol racémique en solution dans le méthanol est traité par une solution aqueuse de périodate de sodium. Après 10 heures de réaction à 0°C, le produit brut est obtenu dans un rendement de 88% (équation 1).

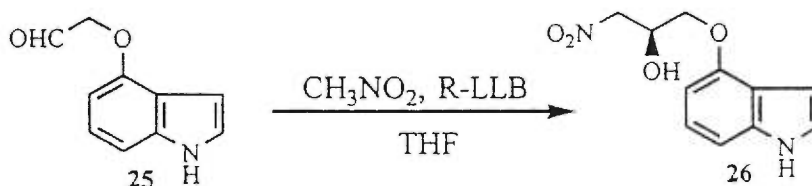
Équation 1



1.2 Formation du (S)-4-(2-hydroxy-3-nitropropoxy)indole **26**

L'aldéhyde **25** est utilisé sans purification dans une réaction de nitroladolisation dans le THF, avec du nitrométhane et en présence du catalyseur asymétrique R-LLB. Après 96 heures de réaction à -50°C , l'alcool **26** est obtenu dans un rendement de 72% (équation 2).

Équation 2

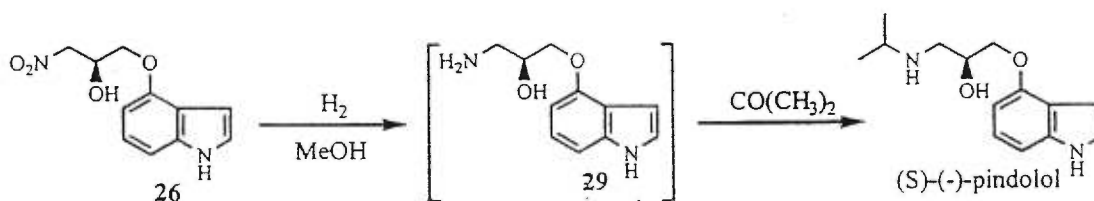


Le pouvoir rotatoire de **26** ($[\alpha]_{\text{D}} -18.7^{\circ}$) est comparable à celui décrit dans la littérature ($[\alpha]_{\text{D}} -18.3^{\circ}$ pour un excès énantiomérique de 86 %, déterminé après conversion au pindolol)⁶⁶.

1.3 Synthèse du (S)-(-)-pindolol

Le nitroaldol **26** subit une hydrogénation catalytique, sous atmosphère d'hydrogène à 50°C, à l'aide de l'oxyde de platine dans le méthanol. La présence d'acétone permet à l'amine intermédiaire **29** d'être immédiatement alkylée. Après 24 heures de réaction, le (S)-(-)-pindolol est obtenu dans un rendement de 11,7 % (équation 3). Les autres produits de la réaction n'ont pas été isolés. Le pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D -5.3^\circ$) est comparable à ceux observés dans la littérature^{62,64,66}.

Équation 3



La double alkylation de l'amine **29** a été envisagée comme étant la raison du faible rendement de la formation du pindolol (comparé à 76 % dans la littérature⁶⁶). Nous avons donc tenté de bloquer l'amine en introduisant une trace d'acide dans la réaction. Cependant même la protonation de l'amine ne permet pas de modifier le rendement de la réaction.

L'addition d'oxyde de platine ou d'acétone supplémentaire n'affecte pas non plus le rendement de la réaction, laissant supposer que la totalité du nitro alcool **26** a été consommée.

Afin d'améliorer le rendement de cette réaction, nous aurions également pu essayer, d'une façon plus classique, utiliser un excès du produit **26** en opposition au large excès d'acétone utilisé par Shibasaki et ses collaborateurs. Cela aurait pu permettre d'éviter la formation de l'amine tertiaire.

Mais face aux difficultés rencontrées, couplées au coût relativement élevé du pindolol racémique et à la grande instabilité de l'aldéhyde **25**, nous avons pensé qu'il était préférable de rechercher une activité dans nos molécules cibles avant de revenir éventuellement sur cette synthèse asymétrique du pindolol. Notre travail a donc été réorienté prioritairement vers la préparation d'analogues racémiques du pindolol et de l'indalpine.

CHAPITRE 2

Développement de nouvelles molécules antidepressives analogues du pindolol et de l'indalpine

2.1 Synthèse du 1-isopropylamino-3-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (1)

Il existe de nombreuses formes de résonance du noyau indole mais c'est la forme chargée indiquée dans le schéma 10 qui nous intéresse plus particulièrement. En effet, non seulement l'importante densité électronique de la partie pyrrolique du noyau indole permet d'en faire un candidat de choix pour toute une variété de substitutions électrophiles, mais de plus l'effet donneur de l'azote oriente la substitution sur la position 3 du noyau indole.



Schéma 12 Formes mésomères du noyau indole

La position 3 du noyau indole est donc la plus active dans les réactions de substitutions électrophiles, suivie de la position 1. Cependant la plupart de ces réactions sur l'azote sont réversibles⁶⁹ et par conséquent les produits de N-substitution sont rarement isolés.

Par contre il existe un inconvénient à ces réactions en position 3. En effet la plupart se font en milieu acide ce qui peut provoquer une réaction de polymérisation⁷⁰ de l'indole à partir du cation indolénium tel qu'indiqué sur le schéma 11.

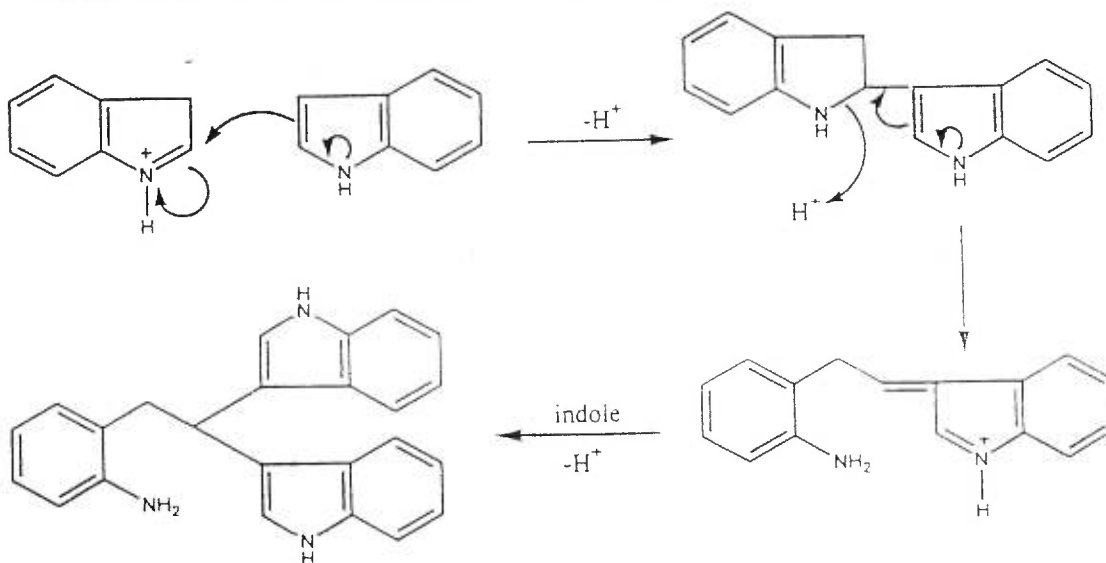


Schéma 11 Polymérisation du noyau indole

Récemment pour contourner ce problème une nouvelle méthode de substitution sur le noyau indole a été introduite⁷¹ et permet d'éviter les conditions acides ainsi qu'une éventuelle N-substitution. Il s'agit d'effectuer un échange halogène-métal sur le 3-bromoindole protégé **31** et d'effectuer la substitution sur le lithien **32** ainsi obtenu (schéma 12).

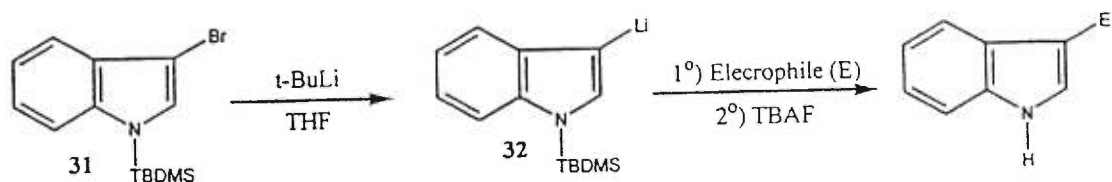


Schéma 12 Échange halogène-métal dans la préparation d'indoles 3-substitués

Pour notre part, nous avons envisagé une analyse rétrosynthétique (schéma 13) du composé 3-substitué **1** où dans un premier temps le pindolol serait protégé sous la forme d'un oxazolidinone **10** par attaque nucléophile sur le 1,1'-carbonyldiimidazole⁷². Ce dernier composé pourrait ensuite être utilisé dans une réaction de Grignard⁷³ sur le chlorure d'acyle **33** pour donner le dérivé carbonyle **34** qui, après réduction à l'hydrure⁷⁴ et déprotection de la partie pindolol, conduirait au produit 3-pipéridinoéthyl **1**.

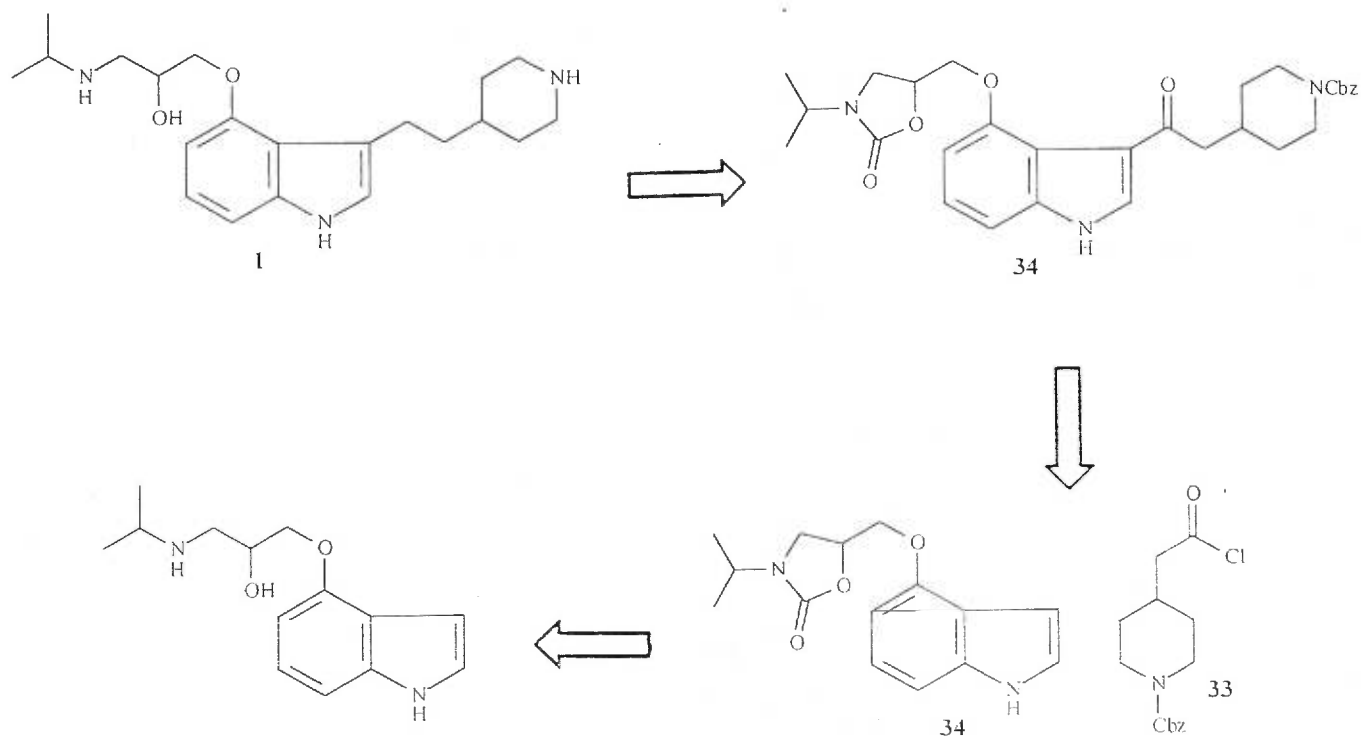


Schéma 13 Analyse rétrosynthétique de **1** envisagée à partir d'une réaction de Grignard entre le bromure d'indolylmagnésium de **10** et le chlorure d'acyle **33**

En fait il s'agirait d'une répétition de la synthèse de l'indalpine proposée par LeFur et ses collaborateurs⁷⁵. Dans une autre synthèse⁷⁶ (schéma 14) proposée par Sales Barquets, l'indalpine est préparée à partir du bromure d'indolylmagnésium **35** et de la 4-(2-bromoéthyl)pipéridine **36**.

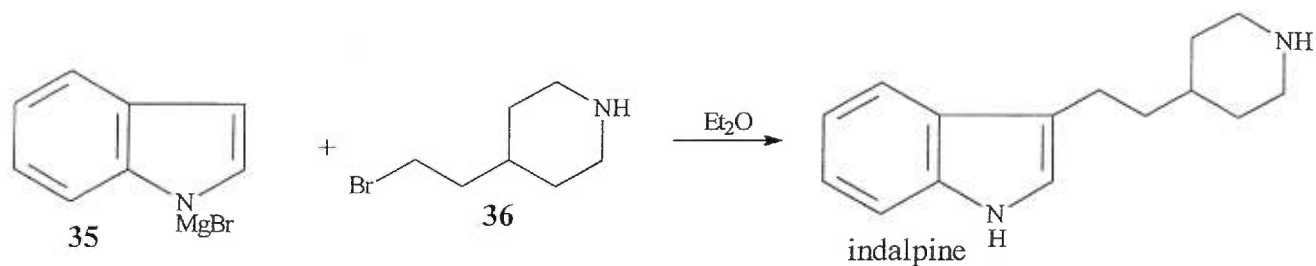


Schéma 14 Synthèse de l'indalpine de Sales Barquets

Cependant pour notre synthèse du composé **1** nous avons trouvé plus avantageux de reproduire la synthèse proposée par Gray et ses collaborateurs⁷⁷ pour la première synthèse de l'indalpine. En effet, même si elle implique une substitution électrophile⁷⁸ en milieu acide de l'ion vinylpyridinium sur l'indole, le rendement rapporté est intéressant. De plus, il n'est pas nécessaire de préparer des synthons comme dans la synthèse de LeFur ou bien celle de Sales Barquets.

Ainsi le dérivé 3-pyridinoéthyl **2** (schéma 15) pourrait être obtenu par substitution électrophile de l'ion vinylpyridinium sur l'oxazolidinone **10**. Il ne resterait alors plus qu'à réduire le noyau pyridine pour obtenir le précurseur 3-pipéridinoéthyl **3** puis à hydrolyser le noyau oxazolidinone pour obtenir le produit désiré **1**.

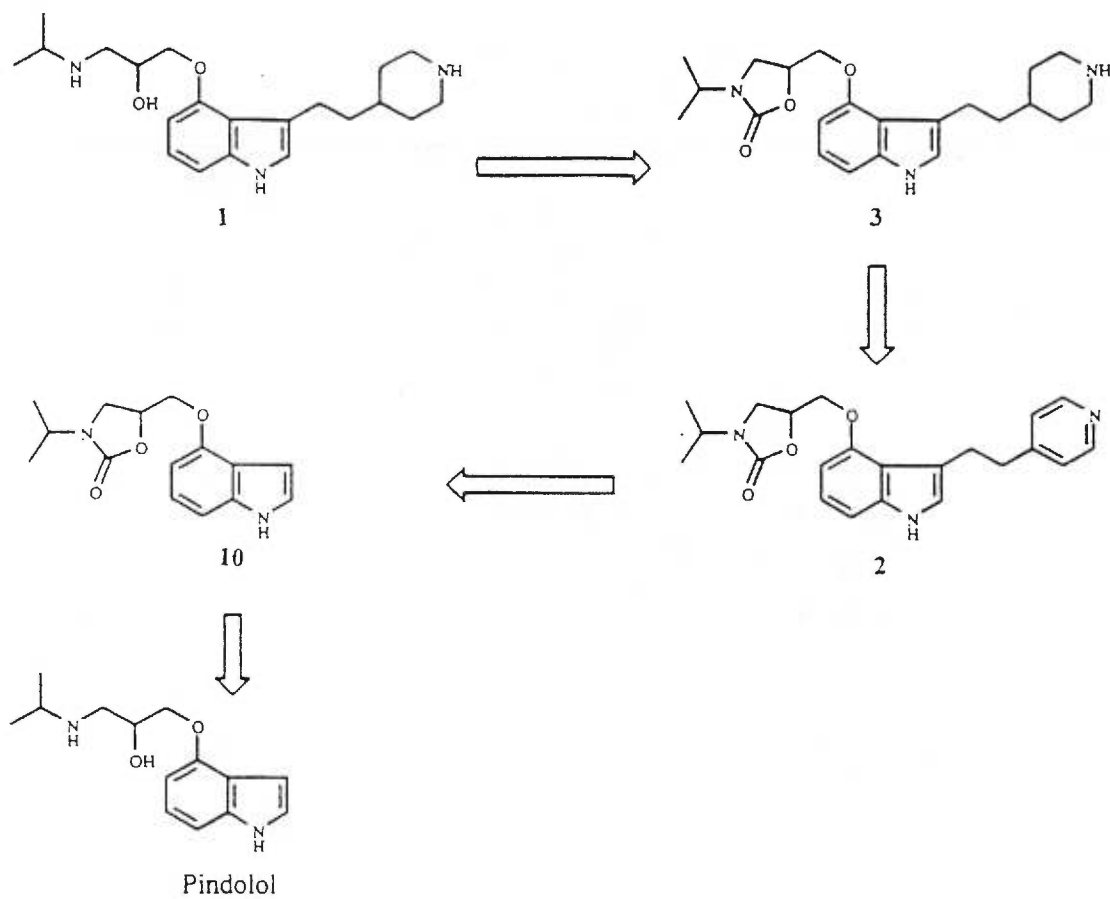


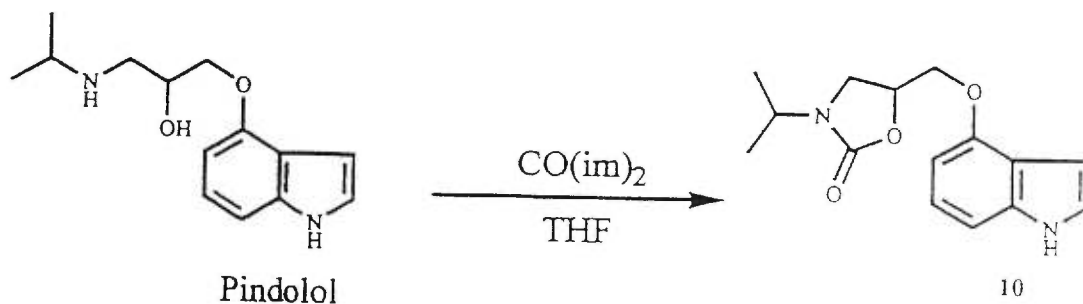
Schéma 15 Analyse rétrosynthétique de 1

2.1.1 Formation de la 5-(1H-indole-4-yloxyméthyl)-3-isopropyl-oxazolidin-2-one

(10)

Le pindolol et le 1,1'-carbonyldiimidazole sont placés en suspension dans le THF. Après 2 heures d'agitation à la température ambiante, l'oxazolidinone **10** est obtenue dans un rendement de 92% (équation 4).

Équation 4

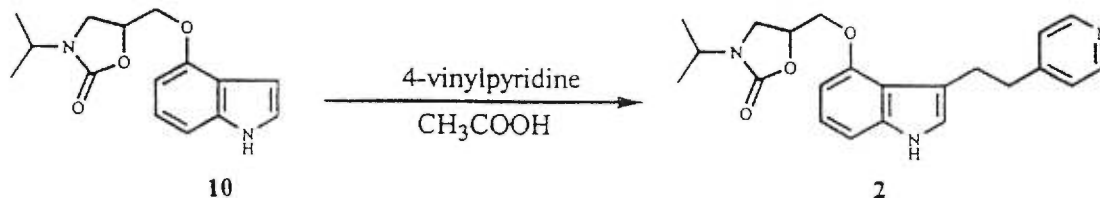


La rigidification de la partie amino-alcool se caractérise sur le spectre RMN ¹H par le déblindage du proton pinacolique par rapport au pindolol non protégé. Les deux protons non équivalents du groupe éthyle en α de l'azote sont caractérisés par deux triplets. Enfin le point de fusion observé est proche de celui décrit dans la littérature⁶².

2.1.2 Formation de la 3-isopropyl-5-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]méthyl]-oxazolidin-2-one (2)

L'oxazolidinone **10** est ensuite soumise à une réaction de substitution électrophile. Ainsi **10** est mise en solution dans l'acide acétique. Après introduction de la 4-vinylpyridine, le mélange réactionnel est porté au reflux de l'acide acétique. Après 12 heures de réaction, le composé **2** est obtenu dans un rendement de 72% (équation 5)

Équation 5



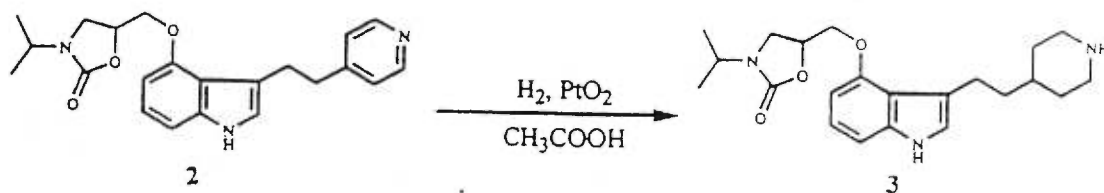
L'apparition des deux doublets caractéristiques des protons du noyau pyridine dans la partie aromatique du spectre RMN ^1H vient confirmer l'introduction de la chaîne pyridinoéthyl sur la molécule. Le spectre nous rend aussi compte de la perte d'un proton dans la région aromatique en comparaison du spectre de l'oxazolidinone **10**. De plus, la présence d'un singulet dans la même région du spectre, correspondant au proton de la position 2 du noyau indole, et dont l'analyse sur le spectre COSY ne

montre aucun couplage, nous indique bien la substitution sur la position 3 du noyau indole.

2.1.3 Formation de la 3-isopropyl-5-(3-pipéridine-4-yl-éthyl-1H-indole-4-yloxyméthyl)-oxazolidin-2-one (3)

La partie pyridine de **2** subit une hydrogénation catalytique à l'aide de l'oxyde de platine dans l'acide acétique. Après 48 heures de réaction sous 70 psi d'hydrogène, le composé **3** est obtenu dans un rendement de 84% (équation 6)

Équation 6



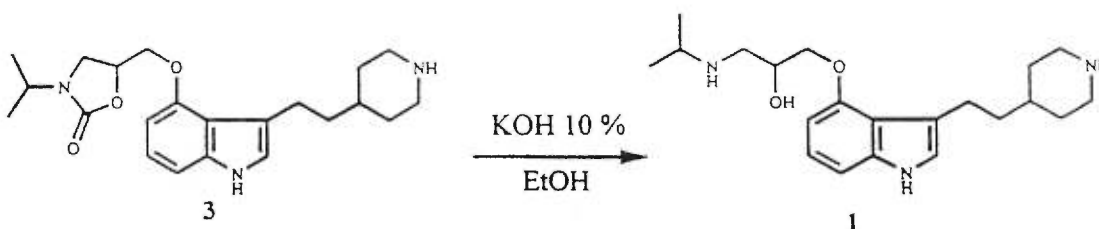
La formation de **3** est caractérisée par la disparition des protons du noyau pyridine dans la région aromatique du spectre RMN ^1H . De la même façon l'apparition de nouveaux pics dans la région entre 1,12 et 1,92 ppm du spectre rend compte de la formation de la chaîne pipéridinoéthyl. La caractérisation spectrale complète de **3** a pu être faite en premier lieu par l'identification du carbone tertiaire

de la chaîne pipéridinoéthyl à l'aide des spectres ^{13}C et DEPT, puis par une série de déductions faites à partir des spectres COSY et HMQC de la molécule.

2.1.4 Synthèse du 1-isopropylamino-3-[3-(2-pipéridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (**1**)

Le dérivé **3** a été hydrolysé à l'aide d'une solution aqueuse à 10 % d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol. Après 12 heures de réaction au reflux de l'éthanol, le composé **1** est obtenu dans un rendement de 52% (équation 7). Les produits secondaires n'ont pas été isolés.

Équation 7



L'ouverture du carbamate cyclique se caractérise par le blindage des protons de la chaîne pindolol, avec pour résultat l'apparition de massifs dans la région 2.5-3 ppm du spectre RMN ^1H correspondants tant aux protons de la chaîne pipéridinoéthyl que de la chaîne pindolol. La zone comprise entre 1 et 2 ppm demeure inchangée par rapport au spectre du composé **3**.

La synthèse en quatre étapes de l'amino-alcool **1** nous a aussi permis d'obtenir les dérivés 3-pyridinoéthyl **2** et 3-pipéridinoéthyl **3** qui sont autant de candidats potentiels à des tests d'activité biologique.

Dans l'hypothèse où la rigidification de la fonction amino-alcool de ces deux derniers composés aurait une influence sur leur activité biologique, nous avons cherché à compléter notre série de molécules 3,4-disubstituées par la préparation de molécules similaires mais dont le groupe protecteur offrirait un plus grand degré de liberté dans la fonction amino-alcool.

2.2 Synthèse du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (6)

Notre choix d'un groupe protecteur offrant un degré de liberté plus grand à la fonction amino-alcool s'est porté sur le groupe acétyl puisque les produits de O et N acétylation sont facilement accessibles à partir de l'anhydride acétique.

Nous avons donc envisagé une analyse rétrosynthétique (schéma 16) où l'oxazolidinone **2** serait soumise à une hydrolyse. L'amino-alcool obtenu **4** pourrait par la suite être converti par acétylation en dérivé **5**. L'utilisation de la pyridine dans la réaction permet une catalyse nucléophile par l'ion acétylpyridinium⁷⁹ qui réagit

plus rapidement avec l'alcool que l'anhydride. L'hydrogénation catalytique du composé pyridinoéthyl **5** ainsi obtenu, devrait conduire au produit diacétylé **6** désiré.

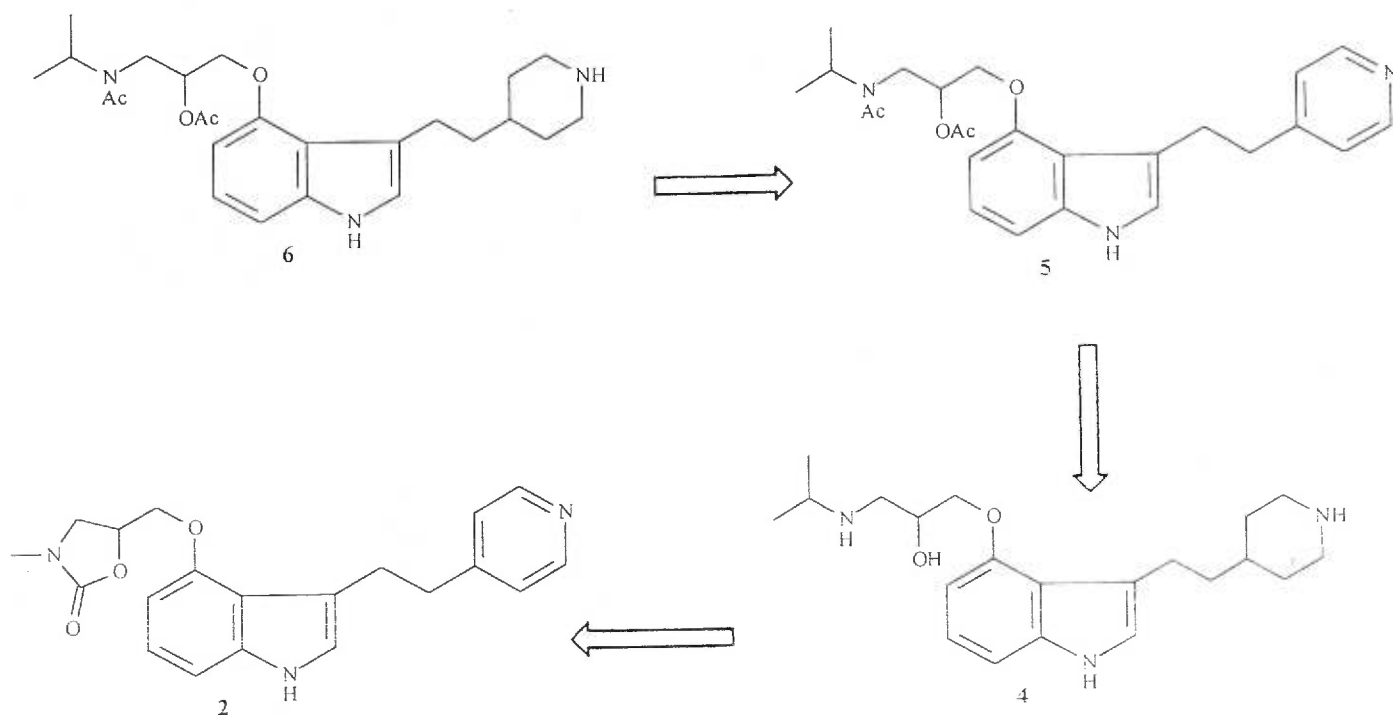
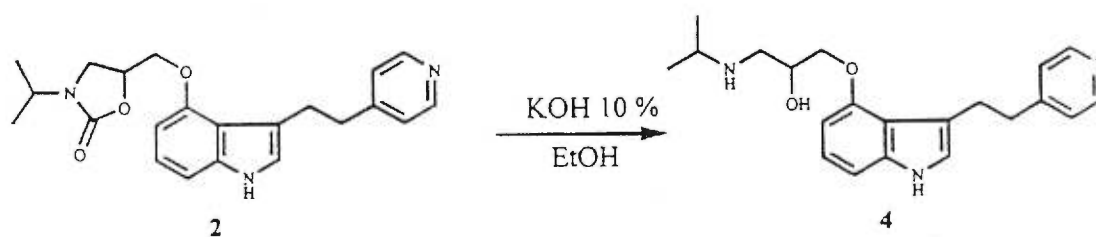


Schéma 16 Analyse rétrosynthétique de **6**

2.2.1 Formation du 1-isopropylamino-3-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (4)

L'oxazolidinone **2** est soumise à une réaction de saponification d'une solution aqueuse à 10 % d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol. Après 12 heures de réaction au reflux de l'éthanol, l'amino-alcool **4** est obtenu dans un rendement de 91% (équation 8).

Équation 8

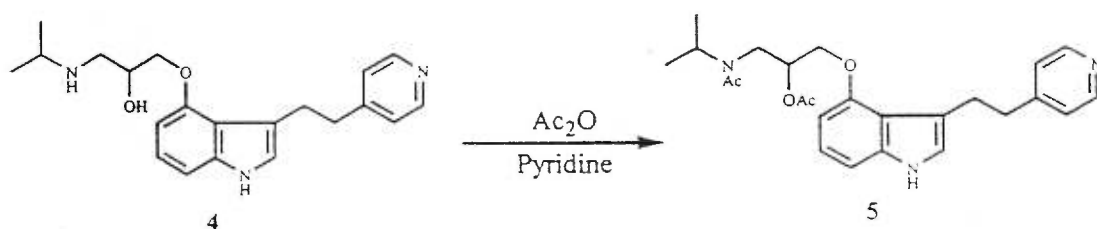


De la même façon, tel qu'observé lors de l'hydrolyse du carbamate cyclique dans la préparation de **1**, le spectre de RMN ^1H nous permet d'observer un blindage notamment du proton pinacolique de la chaîne pindolol.

2.2.2 Formation du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (5)

Une solution du composé **4** dans la pyridine est traitée par l'anhydride acétique. Après 8 heures de réaction à la température ambiante, le produit diacétylé **5** est obtenu dans un rendement de 73% (équation 9).

Équation 9

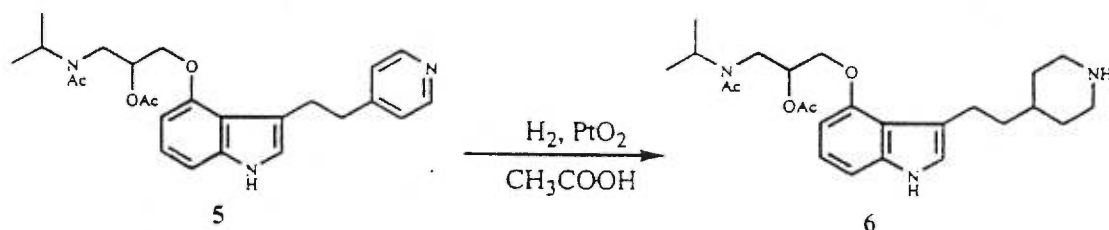


La forme imidate du lien amide ralentit la rotation autour du lien carbonyle-azote ce qui permet d'observer sur le spectre RMN ^1H des rotamères des groupes méthyles et éthyle de la chaîne pindolol et du méthyle du groupe protecteur. Une forme minoritaire du proton carbinolique peut aussi être observée tandis que la partie pyridinoéthyl du spectre reste similaire à celle du composé 3-pyridinoéthyl **2**.

2.2.3 Synthèse du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (6)

Le composé diacétylé **5** subit une hydrogénation catalytique à l'aide de l'oxyde de platine dans l'acide acétique. Après 48 heures de réaction à 70 psi, le produit **6** est obtenu dans un rendement de 62 % (équation 10).

Équation 10



Sur le spectre RMN ^1H nous pouvons observer outre la disparition dans la zone aromatique des deux doublets correspondants au noyau pyridine de **5**, une répartition des protons de la chaîne pindolol identique à celle observée sur le spectre de **5** et une répartition des protons de la chaîne pipéridinoéthyl similaire à celle observée sur le spectre du composé 3-pipéridinoéthyl **1** protégé sous forme d'oxazolidinone.

Nous avons donc synthétisé une série de molécules 3,4-disubstituées dont la fonction amino-alcool de la chaîne pindolol est totalement libre pour les molécules **1** et **4**, bloquée sous forme d'oxazolidinone pour les molécules **2** et **3** et protégée sous forme de diacétyl pour les molécules **5** et **6**. L'alternance des chaînes pyridinoéthyl et pipéridinoéthyl sur cette série de molécules pourrait aussi nous permettre de comparer l'activité de blocage des pompes de recapture des amines secondaires et des amines hétérocycliques aromatiques.

En plus des effets de la protection de l' amino-alcool sur l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et de l'alternance pyridine-pipéridine sur l'activité de blocage des pompes de recapture, il nous a semblé intéressant d'étudier les effets de proximité des deux substituants sur leur activité en déplaçant la chaîne pyridinoéthyl du composé **2** de la position 3 du noyau indole à la position 1 pour donner le composé 1-pyridinoéthyl **7**.

2.3 Synthèse du 1-isopropylamino-3-(1-pyridine-4-yl-éthyl-1H-indole-4-yloxy)-propan-2-ol (7)

La position 1 du noyau indole étant peu nucléophile, son alkylation nécessite des conditions de réaction sévères. Ainsi la N-alkylation du noyau indole peut être réalisée en utilisant des bases fortes⁸⁰ comme l'hydrure de sodium dans des solvants

aprotiques⁸¹ comme DMSO, HMPA et DMF. Il est aussi possible d'effectuer l'alkylation de la position 1 du noyau indole en utilisant l'hydroxyde de potassium comme base en présence d'un éther-couronne⁸². De plus l'utilisation des réactions de catalyse en transfert de phase⁸³ avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium comme source de base permet d'alkyler les noyaux indoles sur la position 1 uniquement.

Une autre voie⁸⁴ consiste à préparer un composé intermédiaire 37 (schéma 17) par formation du sel de sodium de l'indole à l'aide d'éthanolate de sodium et de sa réaction sur le 1-chlorométhylbenzotriazole. Le noyau benzotriazole (Bt), par son caractère électroattracteur, augmente l'acidité des protons du groupe méthylène reliant les deux hétérocycles ce qui facilite la métallation du carbone correspondant et sa réaction avec des électrophiles pour donner des produits de N-alkylation 38. La réduction à l'hydruire permet ensuite d'éliminer le noyau benzotriazole.

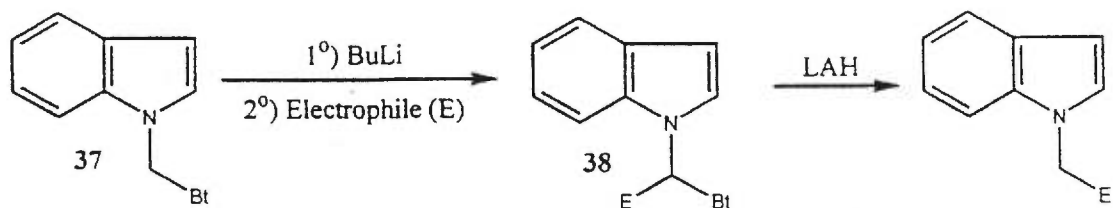
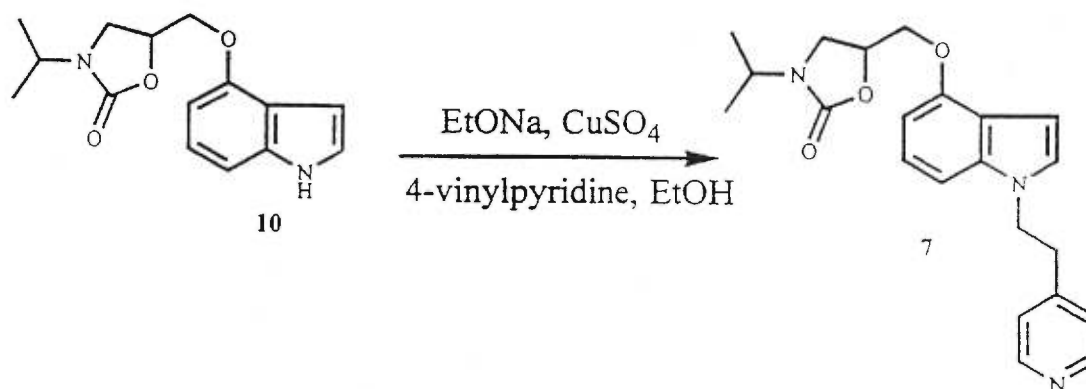


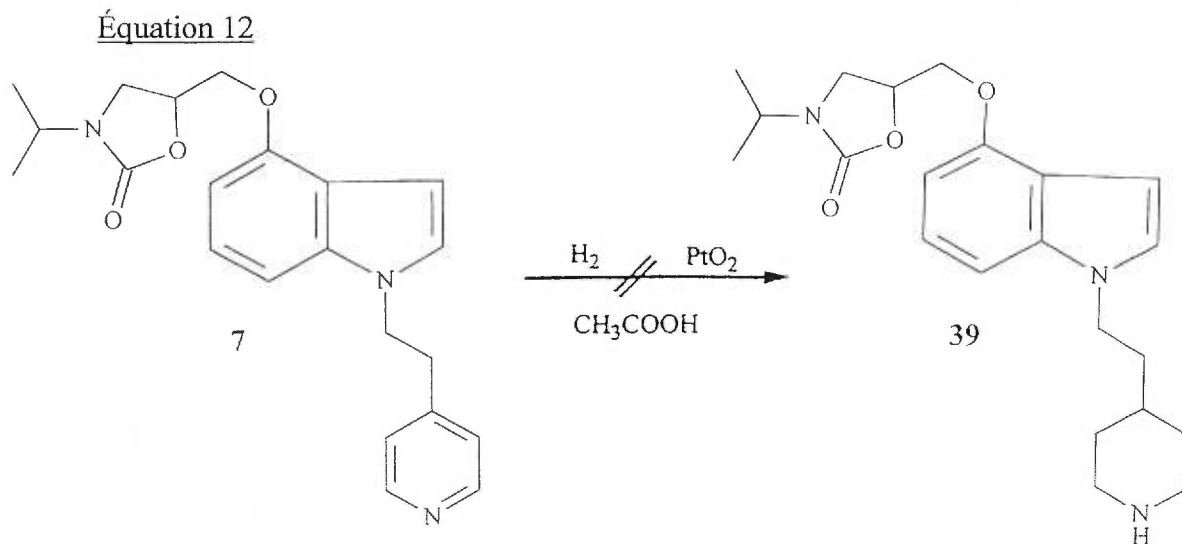
Schéma 17 Activation de la position 1 du noyau indole à l'aide du groupe benzotriazole

Cependant pour notre synthèse du composé 1-pyridinoéthyl **7** nous avons utilisé une méthode plus directe qui consiste à déprotoner la position 1 du noyau indole de l'oxazolidinone **10**. Ainsi à une solution d'éthylate de sodium et de sulfate de cuivre est ajoutée l'oxazolidinone **10** et la 4-vinylpyridine. Après 12 heures de réaction à 150°C dans un tube scellé, l'oxazolidinone **7** est obtenue dans un rendement de 60% (équation 11).

Équation 11



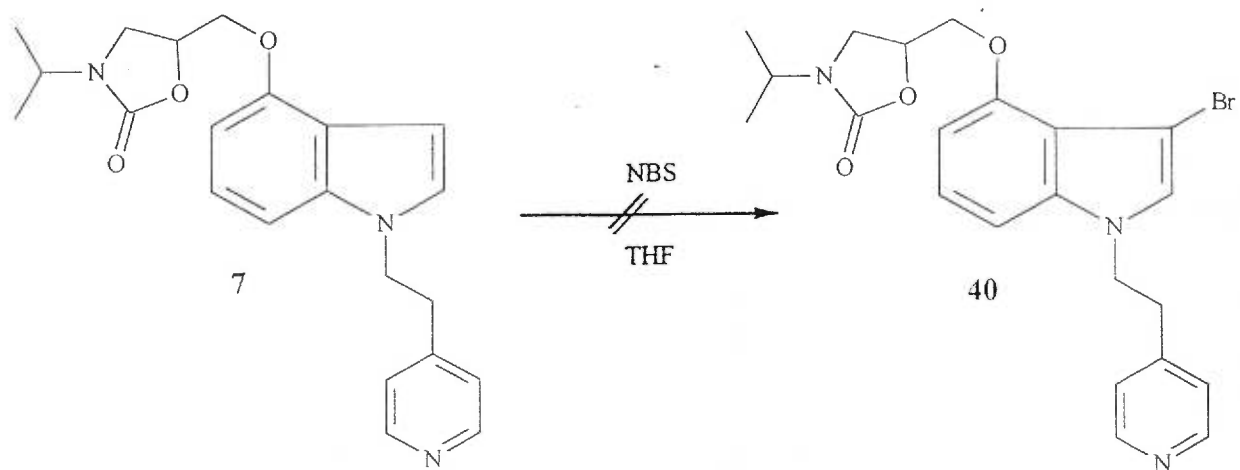
Nous avons également cherché à obtenir le composé 1-pipéridinoéthyl **39** par hydrogénation catalytique à l'aide de l'oxyde de platine dans l'acide acétique (équation 12). Cependant le produit désiré n'est pas obtenu et même en changeant les conditions de l'hydrogénation nous observons une réduction du noyau indole.



Afin d'éviter la réduction du noyau indole, nous avons pensé à protéger la position 3 par la formation du 3-bromoindole **40** pour ensuite procéder à l'hydrogénation du noyau indole et déprotéger la position 3 à l'aide de l'hydrure de tri-n-butylétain.

Pour ce faire nous avons suivi une procédure utilisée dans la littérature pour la 3-bromation d'un indole N-alkylé par un groupe pyridinoéthyl⁸⁵. Ainsi le composé 1-pyridinoéthyl **7** et le N-bromosuccinimide sont mis en solution dans le THF (équation 13) pour être agités pendant quatre heures.

Équation 13



Il aurait été intéressant d'obtenir le composé 1-pyridinoéthyl **39** mais nous avons quand même réussi la synthèse d'une série d'analogues du pindolol et de l'indalpine dont nous allons pouvoir discuter de l'activité sur le blocage des pompes de recapture de la sérotonine et sur l'effet antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}.

CHAPITRE 3

Activité des analogues du pindolol et de l'indalpine

3. Introduction

Dans un premier temps seule l'activité inhibitrice des pompes de recapture de la sérotonine des molécules **1**, **2**, **3**, **4**, **5** et **7** a été mesurée. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'activité par rapport à celle de l'indalpine. Ces mesures ont été effectuées dans les laboratoires des Professeurs DeMontigny et Blier du département de psychiatrie de l'Université McGill.

Les mesures sont faites à l'aide de sérotonine marquée au tritium⁸⁶. Ainsi des extraits de tissu neuronal sont soumis à une incubation à 37°C en présence de ³H-5-HT et d'ISPRS. Des tests parallèles sont effectués à 0°C pour contrôler la diffusion passive. La quantité de tritium capturé activement par les tissus (C_A) est calculée d'après l'équation 14.

Équation 14

C_T : quantité de tritium dans les tissus à 37°C

$$C_A = C_T - C_P$$

C_P : quantité de tritium dans les tissus à 0°C

Le pourcentage d'inhibition est calculé à l'aide de l'équation 15 où C_{AC} et C_{AP} sont les quantités de sérotonine marquée capturée activement respectivement dans un milieu avec ou sans ISPRS.

Équation 15

$$\text{pourcentage d'inhibition} = [1 - C_{AC} / C_{AP}] \times 100$$

3.1 Résultats des activités ISPRS

Il est intéressant de remarquer que la présence d'une fonction amino-alcool libre, caractéristique du pindolol, sur les molécules **1** et **4** diminue fortement leur activité sur les pompes de recapture de la sérotonine. Par contre, la modification de la fonction amine secondaire, caractéristique de l'indalpine, ou son changement de position sur le noyau indole n'entraînent que des baisses d'activité mineures.

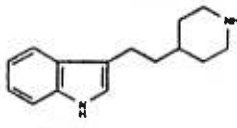
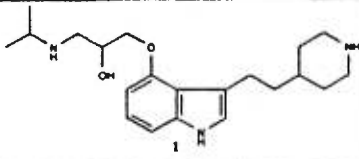
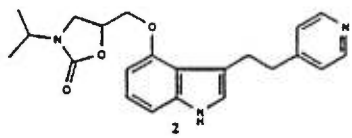
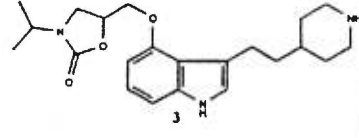
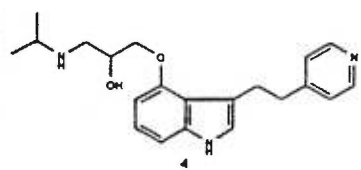
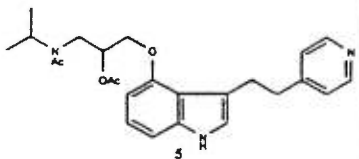
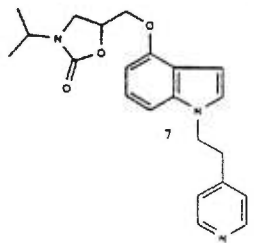
Molécule	Activité	Molécule	Activité
 indalprine	100 %	 1	25 %
 2	58.3 %	 3	66.7 %
 4	16.7 %	 5	53.3 %
 7	55 %		

Tableau 1 Activité ISPRS des molécules synthétisées

La rigidification de la fonction amino-alcool par un groupe protecteur de type carbonate cyclique sur les molécules **2**, **3** et **7** a donné les meilleurs résultats. Par contre, la réintroduction des degrés de liberté de la chaîne dans la fonction amino-alcool protégée comme sur la molécule **5** s'est avérée très légèrement néfaste à l'activité ISPRS par rapport aux carbamates cycliques.

Cependant ne nous possédons pas pour l'instant les activités antagonistes de nos molécules sur les récepteurs 5-HT_{1A}. Il est donc possible que la perte d'activité ISPRS due à la fonction amino-alcool soit compensée par l'effet antagoniste des molécules sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

En effet comme nous l'avons mentionné précédemment l'effet des ISPRS se traduit immédiatement par le blocage des pompes de recapture de la sérotonine et une augmentation de la concentration en neurotransmetteur dans la région somatodendritique. Mais l'effet thérapeutique ne se fait sentir qu'une fois que les récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques sont "down-regulated", c'est à dire qu'ils n'exercent plus d'effet négatif sur l'activité neuronale. L'effet antagoniste de nos molécules sur ces récepteurs 5-HT_{1A} permettraient d'obtenir un effet thérapeutique immédiat.

CONCLUSION

L'objectif essentiel de cette étude était la synthèse de molécules antidépressives à effet immédiat. Dans ce but, nous avons préparé différentes molécules pour ensuite mesurer leur activité *in vitro*.

Dans la première partie de cet ouvrage nous avons vu que, selon la documentation déjà connue dans le domaine, les inhibiteurs sélectifs de la pompe de recapture de la sérotonine (ISPRS) ont un effet biologique immédiat mais qu'il s'écoulait un certain laps de temps avant que leur effet thérapeutique ne se fasse ressentir. Nous avons vu que ce délai correspondait au temps nécessaire à la désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques. De plus, nous avons vu que l'administration d'une molécule antagoniste de ces récepteurs en même temps qu'une molécule d'ISPRS permettait de réduire le délai nécessaire à l'apparition de l'effet thérapeutique. Nous avons donc émis l'hypothèse que des molécules ayant une activité inhibitrice des pompes de recapture de la sérotonine et une activité antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} du système sérotoninergique seraient des médicaments antidépresseurs plus efficaces.

Dans un second temps, nous avons procédé à la synthèse d'une série de molécules ayant toutes une activité biologique sur les pompes de recapture de la sérotonine. Cependant en l'absence des résultats des mesures des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} de ces molécules il ne nous a pas été possible de déterminer qu'elle était la meilleure combinaison structure/activité pour une molécule

de ce type. Cependant dans la mesure où le (S)-(-)-pindolol est plus actif que le mélange racémique⁵⁸, il serait intéressant dans un travail futur de procéder à la synthèse asymétrique de la molécule ayant le meilleur équilibre entre activité ISPRS et propriété antagoniste et donc le meilleur potentiel thérapeutique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

NOTES SUR LA PARTIE EXPÉRIMENTALE

1 Instrumentation

Les spectres (IR) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 783. La position des bandes est donnée en cm^{-1} en utilisant la bande à 1601 cm^{-1} du polystyrène comme référence. Les spectres ont été enregistrés sur des échantillons en solution dans le chloroforme, ou bien sur des pastilles de NaCl.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du type proton (^1H), carbone (^{13}C), DEPT, COSY et HMQC ont été enregistrés sur un appareil Brücker ARX (400MHz) ou Varian VRX (300MHz). Le chloroforme, le méthanol et l'acétone deutérés ont été utilisés comme solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz). La notation suivante a été utilisée: "s" pour singulet, "d" pour doublet, "t" pour triplet, "q" pour quadruplet, "dd" pour doublet dédoublé, et "m" pour multiplet ou massif.

Les spectres de masse (SM) à haute résolution ont été enregistrés en mode ionisation par impact électronique (IE) et ceux à basse résolution en mode ionisation chimique (IC), sur l'un ou l'autre des appareils suivants: KRATOS MS-50 (TATC) ou VG AUTOSPEQ.

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D$) ont été mesurés sur un polarimètre PERKIN-ELMER modèle 241 aux longueurs d'ondes de la lampe de sodium (589 nm). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante sur des échantillons en solution dans le chloroforme ou le méthanol.

Les points de fusion (p.f.) ont été enregistrés sur un appareil "Büchi" muni d'un bain d'huile et n'ont pas été corrigés.

2 Manipulations et généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'azote dans des montages préalablement séchés.

Les solvants le nécessitant ont été dégazés avec un appareil à ultrason en faisant barbotter de l'azote.

L'expression "traitement ou travail usuel" signifie: séchage sur sulfate de sodium, filtration par gravité et évaporation des solvants *in vacuo*.

3 Solvants et réactifs

Les solvants et les réactifs anhydres employés ont été séchés et purifiés par distillation, simple sous azote, sur l'un des agents suivants:

- A. Hydrure de calcium
- B. Magnésium, iode
- C. Sodium, benzophénone

Acétone (A)

Pyridine (A)

Éthanol (B)

THF (C)

Méthanol (B)

4 Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couches minces (ccm) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice avec support d'aluminium, Kiesselgel 60 F₂₅₄ de la

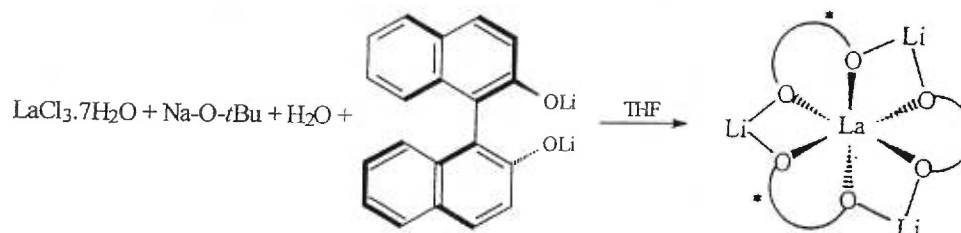
compagnie Merck. Les produits furent révélés par visualisation directe sous la lumière ultraviolette ou par une solution aqueuse de $\text{KMnO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$.

Les chromatographies sur colonnes ont été effectuées selon la méthode décrite par Still⁸⁷, en utilisant un gel de silice de diamètre 230-400 mailles. Les solvants employés furent purifiés au préalable par distillation sur une colonne contenant des billes de verre.

Le pindolol provient de la compagnie RBI. Tous les autres produits utilisés proviennent de la compagnie Aldrich.

1 Synthèse du (S)-(-)-pindolol

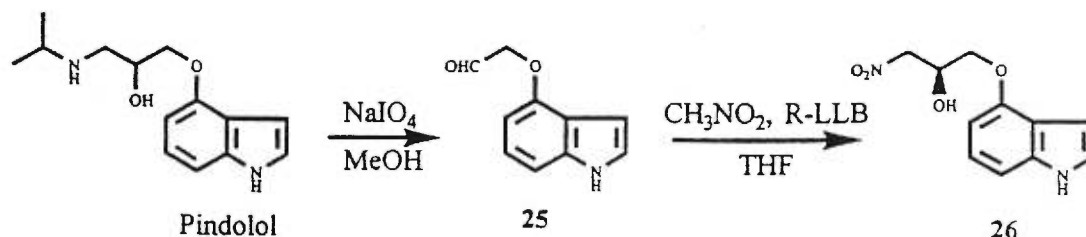
1.1 Préparation du complexe lanthane-lithium-(R)-BINOL⁶⁷



À une suspension de 1,85 g de chlorure de lanthane heptahydrate (5 mmol, 1éq) dans 70 ml de THF sont succesivement ajoutés, 34 ml d'une solution de 1,49 g de dilithium (R)-binaphtoxide (5 mmol, 1éq) dans le THF, une solution de 496 mg de sodium-*tert*-butoxide (5 mmol, 1éq) dans 9 ml de THF et une solution de 360 μl d'eau (20 mmol, 4éq) dans 1,32 ml de THF.

Le mélange réactionnel est vigoureusement agité à la température ambiante pour 30 heures. La suspension obtenue est laissée sans agitation pour 12 heures et le surnageant est utilisé comme catalyseur asymétrique.

1.2 Préparation du 4-(2-hydroxy-3-nitropropoxy)indole **26**⁶⁶



À une solution de 5,7 g de pindolol (22,95 mmol, 1 éq) dans 285 ml de méthanol, maintenue à 0°C, sont ajoutés 7,125 g de périodate de sodium (45,9 mmol, 2 éq) en solution dans 356 ml d'eau dégazée.

Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant dix heures puis est filtré sur célite. Le méthanol est ensuite évaporé *in vacuo* et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane.

Après le traitement usuel, le résidu obtenu (3,7 g, 21,12 mmol, 1 éq) est mis en solution dans 89,46 ml de THF et 11 ml de nitrométhane (0,21 mol, 10 éq). La solution est portée à -50°C pour l'addition de 48,44 ml d'une solution à 43,6 mM du complexe R-LLB (2,112 mmol, 0,1 éq) dans le THF.

Le mélange réactionnel est agité à -50°C pendant 96 heures. La réaction est arrêtée par addition d'une solution aqueuse de HCl à 10 % puis la phase aqueuse est

extraite à l'acétate d'éthyle. Après le traitement usuel le résidu obtenu est chromatographié sur colonne (75 % hexanes / 25 % AcOEt) pour donner 3,9 g du nitroaldol **26** (16,52 mmol) sous la forme d'un solide blanc

$[\alpha]_D = -18.7^\circ$ (littérature⁶⁶: -18.3°)

Rendement: 72 %

ccm Rf: 0,24 (75 % hexanes / 25 % AcOEt)

p.f. : 66-69°C (littérature⁶⁶: 67-69°C)

IR:

1359 et 1553 cm^{-1} (N=O) 2932 cm^{-1} (C-H) 3309-3517 cm^{-1} (O-H)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ : 2,86-2,91 (m, 1H, ROH) 4,19-4,31 (m, 2H, RCH₂NO₂) 4,65-4,87 (m, 3H,
ROCH₂CH(OH)CH₂NO₂) 6,49-6,63 (m, 2H, aro) 7,08-7,27 (m, 3H, aro)

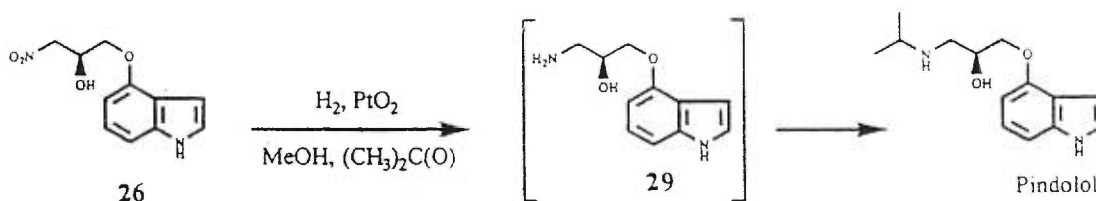
RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3):

δ : 67,5 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2$) 68,5 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2$) 78,1
 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2$) 99,05 (CH) 100,9 (CH) 105,6 (C) 118,5 (C)
 122,7 (CH) 123,2 (CH) 137,4 (C) 151,4 (C)

Spectre de masse:

masse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: 236,07968 masse trouvée: 236,08058

1.3 Préparation du (S)-(-)-pindolol



À une solution de 42 mg du nitroaldol **26** (0,178 mmol, 1 éq) dans 3,56 ml de méthanol sont ajoutés 2 mg d'oxyde de platine (8,9 μmol , 0,05 éq) et 52 μl d'acétone (0,894 mmol, 5 éq).

Le mélange réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène et est agité à 50°C pendant 24 heures pour être ensuite filtré sur célite. Le solvant est évaporé *in vacuo* et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne (70 % AcOEt / 20 % CH₃COOH / 10 % t-BuOH) pour donner du pindolol (5,2 mg, 20,9 µmol) sous la forme d'un solide blanc.

$$[\alpha]_D = -5.3^\circ$$

Rendement: 11,7 %

ccm Rf: 0,21 (70 % AcOEt / 20 % CH₃COOH / 10 % t-BuOH)

p.f.: 92-94°C

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD):

δ: 1,1-1,12 (m, 6H, (CH₃)₂CH) 2,70-2,99 (m, 3H, (CH₃)₂CH et RCH₂N)

4,03-4,19 (m, 3H, ROCH₂CH(OH)CH₂NHR) 6,45-6,53 (m, 2H, aro)

6,95-7,10 (m, 3H, aro)

RMN ¹³C (300 MHz, CD₃OD):

δ: 22 ((CH₃)₂CH) 51,57 ((CH₃)₂CH) 53,1 (RCH₂N) 71,69

(ROCH₂CH(OR)) 73,29 (ROCH₂CH(OR)) 102,27 (CH, aro) 107,75

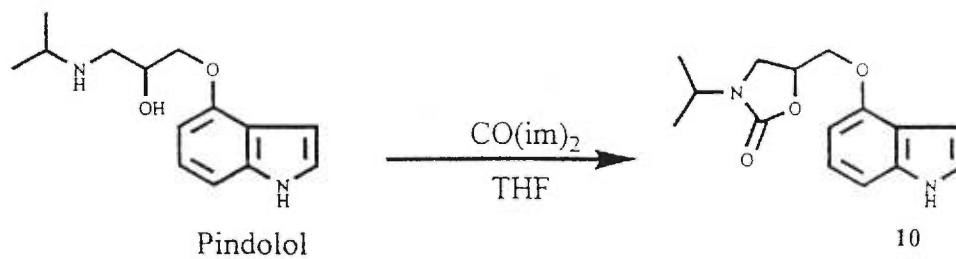
(CH, aro) 117,11 (C, aro) 123,8 (CH, aro) 124,81 (CH, aro)
 141,81 (C, aro) 156,47 (C, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248,15246 masse trouvée: 248,15297

2.1 Synthèse du 1-Isopropylamino-3-[3-(2-pipéridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-propan-2-ol (1)

2.1.1 Protection du pindolol



À une suspension de 2 g de pindolol (8,06 mmol, 1 éq) dans 40 ml de THF sont ajoutés 1,876 g de 1,1'-carbonyldiimidazole (11,58 mmol, 1,4 éq). Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à la température ambiante.

Après deux heures le mélange réactionnel est filtré. Le filtrat est recristalisé (20 % eau / 80% AcOEt) pour fournir 2,032 g de l'oxazolidinone **10** (7,41 mmol) sous la forme d'un solide blanc.

Rendement: 92 %

ccm Rf: 0,6 (100 % AcOEt)

p.f. : 179°C (littérature⁶²: 181-182°C)

IR:

1120 cm⁻¹ (C--O) 1480-1510 cm⁻¹ (C--H ali) 1605 cm⁻¹ (C--N)
 1750 cm⁻¹ (C=O) 2830-2990 cm⁻¹ (C--H ali) 3000-3020 cm⁻¹ (C--H aro)
 3100-3400 cm⁻¹ (N--H)

RMN ¹H (400 MHz, acétone d₆):

δ: 1,19-1,22 (m, 6H, (CH₃)₂CH) 3,58-3,62 (t, 1H, J=8,65Hz, RCH₂N)
 3,75-3,79 (t, 1H, J=8,84Hz, RCH₂N) 4,01-4,08 (m, 1H, (CH₃)₂CH)
 4,25-4,33 (m, 2H, ROCH₂CH(OR)) 4,90-4,94 (m, 1H, ROCH₂CH(OR))

6,51-6,54 (m, 2H, aro) 6,98-7,07 (m, 2H, aro) 7,2-7,22 (m, 1H, aro)

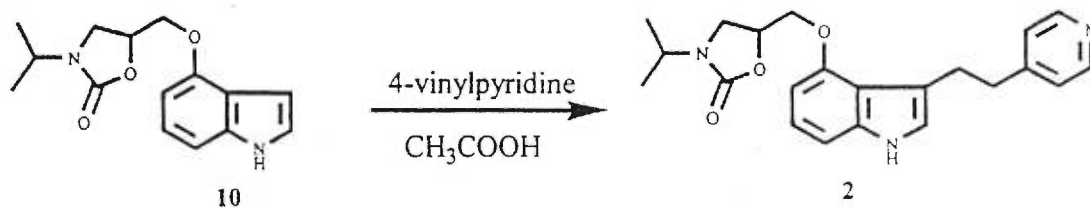
RMN ^{13}C (400 MHz, acétone d_6):

δ : 19,8 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 19,91 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 42,09 (RCH_2N) 45,46 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)
 69,51 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 72,14 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 99,64 (CH, aro)
 101,18 (CH, aro) 106,19 (CH, aro) 122,81 (CH, aro) 124,1 (CH, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$: 275,13890 masse trouvée: 275,13956

2.1.2 Addition de la 4-vinylpyridine sur la 5-(1H-indole-4-yloxyméthyl)-3-isopropyl-oxazolidin-2-one (10)



À une solution de 2 g de l'oxazolidinone **10** (7,3 mmol, 1 éq) dans 8 ml d'acide acétique est ajouté, sous atmosphère inerte, 1,18 ml de 4-vinylpyridine (10,95 mmol, 1,5 éq). Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux de l'acide acétique.

Après 12 heures d'agitation à 120°C, le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante et l'acide acétique est distillé sous pression réduite. Le solide obtenu est ensuite mis en solution dans l'eau. La phase aqueuse est alors traitée par une solution aqueuse de NaOH à 10 % puis extraite au dichlorométhane. Après le traitement usuel, le solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner 1,987 g de l'oxazolidinone **2** (5,24 mmol) sous la forme d'un solide blanc.

Rendement: 72 %

ccm Rf: 0,23 (100 % AcOEt)

p.f. : 189-191°C

IR:

1120 cm⁻¹ (C--O) 1160 cm⁻¹ (C--O) 1480-1510 cm⁻¹ (C--H ali) 1560-1620
cm⁻¹ (C--N) 1730 cm⁻¹ (C=O) 3100-3400 cm⁻¹ (N--H)

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD):

δ : 1,11-1,13 (d, 3H, $J=6,77\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 1,16-1,19 (d, 3H, $J=6,75$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)
 3,01-3,28 (m, 4H, indole- CH_2CH_2 -pyridine) 3,52-3,55 (t, 1H, $J=8,8\text{Hz}$, RCH_2N)
 3,67-3,73 (t, 1H, $J=9,03\text{Hz}$, RCH_2N) 3,94-4,01 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)
 4,26-4,31 (m, 2H, $\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 4,90-5,09 (m, 1H, $\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$)
 6,48-6,7 (m, 1H, aro) 6,7-7,07 (s, 1H, aro) 6,93-7,01 (m, 2H, aro)
 7,18-7,2 (d, 2H, $J=4,52$, $\text{RCH}=\text{CHN}$) 8,3-8,32 (d, 2H, $J=4,62$, $\text{RCH}=\text{CHN}$)

RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD):

δ : 21,45 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 21,64 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 30,55 (indole- CH_2CH_2 -pyridine)
 39,73 (RCH_2N) 44,3 (indole- CH_2CH_2 -pyridine) 48,02 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)
 70,71 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 75,62 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 102,41 (CH, aro)
 108,21 (CH, aro) 124,08 (CH, aro) 124,77 (CH, aro) 127,76
 ($\text{RCH}=\text{CHN}$) 151,17 ($\text{RCH}=\text{CHN}$) 156,26 (C, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 380,19630 masse trouvée: 380,19742

Après le traitement usuel, l'oxazolidinone **3** (854 mg, 2,22 mmol) est obtenue sous la forme d'un solide beige.

Rendement: 84%

ccm Rf: 0,12 (70 % CH₂Cl₂, 29 % MeOH, 1% Et₃N)

p.f. : 193-195°C

IR:

1050 cm⁻¹ (C--O) 1240 cm⁻¹ (C--O) 1350-1455 cm⁻¹ (C--H ali) 1560-1620
cm⁻¹ (C--N) 1725 cm⁻¹ (C=O) 3100-3400 cm⁻¹ (N--H)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD):

δ: 1,12-1,21 (m, 8H, (CH₃)₂CH et R₂CHCH₂CH₂N) 1,22-1,59 (m, 1H,
R₂CHCH₂CH₂N) 1,61-1,72 (m, 2H, indole-CH₂CH₂-pipéridine) 1,78-1,92
(m, 2H, R₂CHCH₂CH₂N) 2,52-2,63 (m, 2H, R₂CHCH₂CH₂N) 2,81-2,97 (m, 2H,
indole-CH₂CH₂-pipéridine) 3,03-3,09 (m, 2H, R₂CHCH₂CH₂N) 3,55-3,57 (t, 1H,
J=8,92Hz, RCH₂N) 3,70-3,75 (t, 1H, J=9Hz, RCH₂N) 4,02-4,1 (m, 1H,
(CH₃)₂CH) 4,23-4,28 (m, 2H, ROCH₂CH(OR)) 4,95-5,01 (m, 1H,

ROCH₂CH(OR) 6,43-6,45 (m, 1H, aro) 6,82 (s, 1H, aro) 6,92-6,94
(m, 2H, aro)

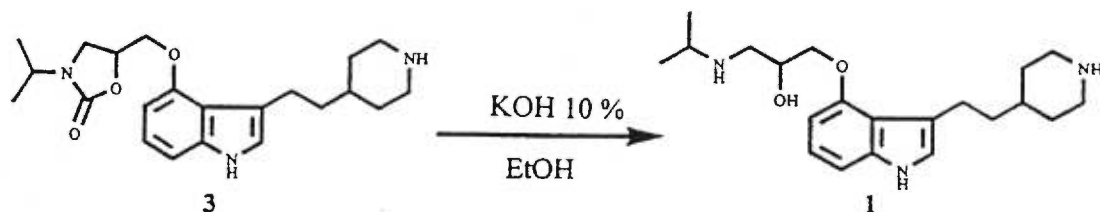
RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD):

δ: 21,34 ((CH₃)₂CH) 21,42 ((CH₃)₂CH) 24,9 (indole-CH₂CH₂-pipéridine)
34,5 (R₂CHCH₂CH₂N) 38,8 (R₂CHCH₂CH₂N) 40,15 (indole-CH₂CH₂-
pipéridine) 43,85 (RCH₂N) 48,02 ((CH₃)₂CH) 48,5 (R₂CHCH₂CH₂N)
68,71 (ROCH₂CH(OR)) 73,62 (ROCH₂CH(OR)) 102,5 (CH, aro)
108,63 (CH, aro) 118 (C, aro) 121,24 (C, aro) 124,08 (CH, aro)
124,82 (CH, aro) 141,78 (C, aro) 156,87 (C, aro) 161,06 (C, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour C₂₂H₃₂N₃O₃: 386,24530 masse trouvée: 386,24435

2.1.4 Saponification de la 3-isopropyl-5-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl) -1H-indole-4-yloxy-méthyl]-oxazolidin-2-one (3)



À une solution de 300 mg de l'oxazolidinone **3** (0,78 mmol, 1 éq) dans 6 ml d'éthanol sont ajoutés 10,5 ml d'une d'hydroxyde de potassium à 10 % (18,72 mmol, 24 éq). Le mélange réactionnel est porté au reflux de l'éthanol pour 12 heures.

Après avoir refroidi le mélange réactionnel à la température ambiante, l'éthanol est évaporé *in vacuo*. La phase aqueuse est extraite par une solution d'isopropanol et d'acétate d'éthyle (20/80). Après le traitement usuel, le résidu obtenu est filtré sur silice (95 % MeOH/ 5 % Et₃N).

Une fois les solvants évaporés *in vacuo*, le composé **1** (146 mg, 4,06 mmol) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

Rendement: 52 %

ccm Rf: 0,14 (100 % MeOH)

p.f. : 166-168°C

IR

1035 cm⁻¹ (C--O) 1250 cm⁻¹ (C--O) 1350 cm⁻¹ (C--N) 1445 cm⁻¹ (C--H,
ali) 1500 cm⁻¹ (C--H, ali) 3000-3500 cm⁻¹ (O--H)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD):

δ: 1,10-1,24 (m, 8H) 1,42-1,60 (m, 1H) 1,63-1,67 (m, 2H) 1,75-1,80 (m, 2H)
2,51-2,59 (m, 2H) 2,72-2,81 (m, 1H) 2,83-3,03 (m, 6H) 3,98-4,17 (m, 3H,
ROCH₂CH(OR) et ROCH₂CH(OR)) 6,41-6,44 (m, 1H, aro) 6,82-6,97
(m, 3H, aro)

RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD):

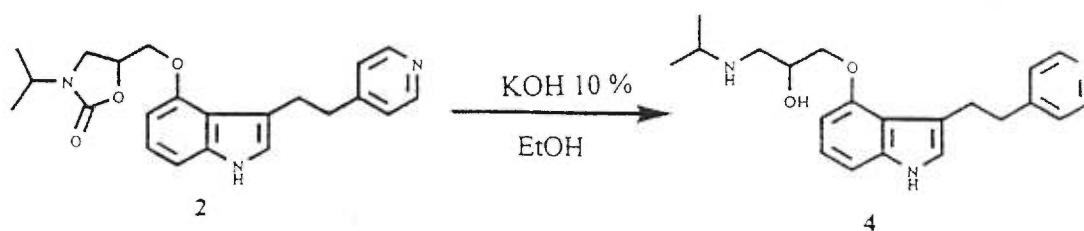
δ: 22,25 ((CH₃)₂CH) 21,37 ((CH₃)₂CH) 25,3 (CH₂) 34 (CH₂) 37,2 (CH)
41,15 (CH₂) 43,9 (CH₂) 47,5 (CH) 48,02 (CH₂) 71,7 (ROCH₂CH(OR))
73,28 (ROCH₂CH(OR)) 102,27 (CH, aro) 107,63 (CH, aro) 117,15 (C,
aro) 120,08 (C, aro) 123,70 (CH, aro) 124,81 (CH, aro) 141,82 (C,
aro) 156,57 (C, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour $C_{21}H_{34}N_3O_2$: 360,26570 masse trouvée: 360,26511

2.2 Synthèse du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-piperidine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (6)

2.2.1 Saponification de la 3-isopropyl-5-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxyméthyl]-oxazolidin-2-one (2)



À une solution de 700 mg du composé **2** (1,85 mmol, 1 éq) dans 15 ml d'éthanol sont ajoutés 25 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10 % (44,4 mmol, 24 éq). Après 12 heures au reflux de l'éthanol, le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante.

Le précipité formé est isolé par filtration puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner 593 mg du composé **4** (1,68 mmol) sous la forme d'un solide blanc.

Rendement: 91 %

ccm Rf: 0,21 (100% AcOEt)

p.f. : 174°C

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD):

δ: 1-1,03 (m, 6H, (CH₃)₂CH) 2,65-2,72 (m, 2H, (CH₃)₂CH et RCH₂N)
 2,87-2,91 (m, 1H, RCH₂N) 3,03-3,08 (m, 2H, indole-CH₂CH₂-pyridine) 3,18-3,23
 (m, 2H, indole-CH₂CH₂-pyridine) 4,05-4,13 (m, 3H, ROCH₂CH(OR) et
 ROCH₂CH(OR)) 6,44-6,46 (d, 1H, J=7,49Hz, aro) 6,71 (s, 1H, aro)
 6,90-6,98 (m, 2H, aro) 7,22-7,23 (d, 2H, J=4,412, RCH=CHN)
 8,31-8,33 (d, 2H, J=4,514, RCH=CHN)

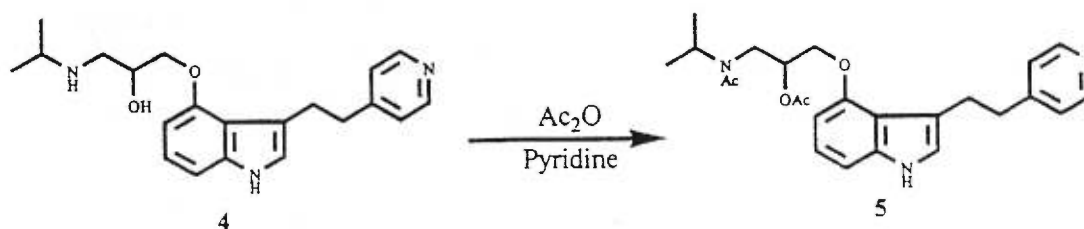
RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD):

δ: 24,19 ((CH₃)₂CH) 24,38 ((CH₃)₂CH) 30,71 (indole-CH₂CH₂-pyridine)
 40,4 (indole-CH₂CH₂-pyridine) 51,57 ((CH₃)₂CH) 53,1 (RCH₂N)
 71,69 (ROCH₂CH(OR)) 73,29 (ROCH₂CH(OR)) 102,27 (CH, aro)
 107,75 (CH, aro) 117,11 (C, aro) 120,06 (C, aro) 123,8 (CH, aro)
 124,81 (CH, aro) 127,69 (RCH=CHN) 141,81 (C, aro) 151,21
 (RCH=CHN) 156,47 (C, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour $C_{21}H_{28}N_3O_2$: 354,1900 masse trouvée: 354,21814

2.2.2 Préparation du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (5)



À une solution de 170 mg du composé **4** (0,48 mmol, 1 éq) dans 19 ml de pyridine, sont ajoutés 4,7 ml d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 heures à la température ambiante.

Le solvant est évaporé *in vacuo* et le résidu est repris dans une solution aqueuse de HCl à 10 %. La phase aqueuse est lavée à l'acétate d'éthyle puis basifiée à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH à 10 % pour être finalement extraite au diéthyl éther. Après le traitement usuel, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne (95 % AcOEt / 5 % MeOH) pour donner 153 mg du produit diacétylé **5** (0,35 mmol) sous la forme d'un solide blanc.

Rendement: 73%

ccm Rf: 0,2 (95 % AcOEt / 5 % MeOH)

p.f. : 183-185°C

IR:

1055 cm^{-1} (C--O) 1225 cm^{-1} (C--O) 1410 cm^{-1} (C--H, ali) 1450 cm^{-1} (C--H, ali)
 1650 cm^{-1} (C=O) 1745 cm^{-1} (C=O) 2950 cm^{-1} (C--H, ali)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ : 1,11-1,12 (d, 3H, $J=6,66\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 1,17-1,19 (d, 3H, $J=6,78$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)
 1,97-2,14 (m, 6H, RO-C(O)CH_3 et RN-C(O)CH_3) 3,05-3,34 (m, 5H, RCH_2N et
 indole- CH_2CH_2 -pyridine) 3,55-3,81 (m, 1H, RCH_2N) 3,97-4,04 (m, 1H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 4,22-4,42 (m, 2H, $\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 5,41-5,55 (m, 1H,
 $\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 6,47-6,49 (d, 1H, $J=7,75\text{Hz}$, aro) 6,65-7,68 (m, 1H, aro)
 6,96-7,11 (m, 4H, aro et $\text{RCH}=\text{CHN}$) 8,44-8,45 (d, 2H, $J=5,14$, $\text{RCH}=\text{CHN}$)

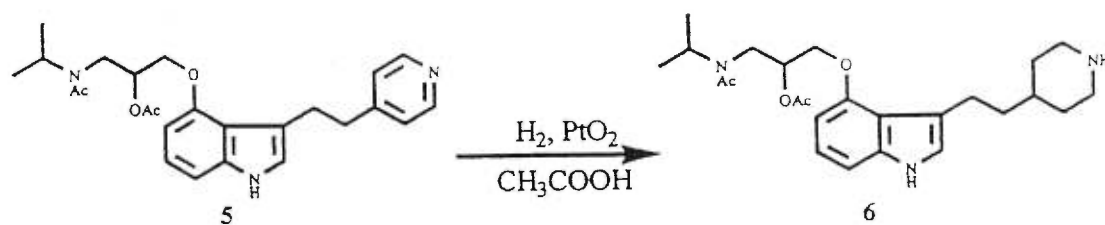
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3):

δ : 20,11-22,03 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, RO-C(O)CH_3 et RN-C(O)CH_3) 27,58 (indole- CH_2CH_2 -pyridine) 36,38 (indole- CH_2CH_2 -pyridine) 41,56 (RCH_2N) 49,29 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 67,79 ($\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 71,72 ($\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 100,05 (CH, aro) 104,79 (CH, aro) 120,38 (CH, aro) 122,80 (CH, aro) 124,26 (RCH=CHN) 148,85 (RCH=CHN)

Spectre de masse:

masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_3$: 438,23770 masse trouvée: 438,23929

2.2.3 Hydrogénation catalytique du 1-(acétyl-isopropyl-aminoéthyl)-2-[3-(2-pyridine-4-yl-éthyl)-1H-indole-4-yloxy]-acétate d'éthyle (5)



À une solution de 275 mg de produit diacétylé **5** (0,63 mmol, 1 éq) dans 3,6 ml d'acide acétique, sont ajoutés 6 mg d'oxyde de platine (26 μmol , 0,04 éq). Le mélange réactionnel est placé sous pression d'hydrogène à 70 psi.

Après 48 heures le mélange réactionnel est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans une solution aqueuse de NaOH à 10 % et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane.

Après le traitement usuel le résidu obtenu est chromatographié sur colonne (50 % CH₂Cl₂ / 49 % MeOH / 1 % Et₃N). Les solvants sont évaporés *in vacuo* et le résidu est repris dans le dichlorométhane pour être filtré par gravité. Après évaporation du solvant, le produit **6** (173 mg, 0,39 mmol) est isolé sous la forme d'un solide beige.

Rendement: 62 %

ccm Rf: 0,22 (50 % CH₂Cl₂ / 49 % MeOH / 1 % Et₃N)

p.f. : 183-186°C

IR:

1075 cm⁻¹ (C--O) 1225 cm⁻¹ (C--O) 1360 cm⁻¹ (C--H, ali) 1425 cm⁻¹ (C--H,
ali) 1500 cm⁻¹ (C--H, ali) 1625 cm⁻¹ (C=O) 1745 cm⁻¹ (C=O)
2920 cm⁻¹ (C--H, ali)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ : 1,15-1,35 (m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ et $\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 1,4-1,49 (m, 1H,
 $\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 1,59-1,71 (m, 2H, indole- CH_2CH_2 -pipéridine) 1,75-1,82
(m, 2H, $\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 1,89-2,19 (m, 6H, RN-C(O)CH_3 et RO-C(O)CH_3)
2,51-2,64 (m, 2H, $\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,81-2,95 (m, 2H, indole- CH_2CH_2 -pipéridine)
3,1-3,15 (m, 2H, $\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 3,21-3,45 (m, 1H, RCH_2N) 3,55-3,82 (m, 1H,
 RCH_2N) 3,95-4,06 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 4,11-4,24 (m, 2H,
 $\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 5,32-5,53 (m, 1H, $\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 6,38-6,41 (m, 1H,
aro) 6,72-6,84 (m, 1H, aro) 6,87-7,02 (m, 2H, aro)

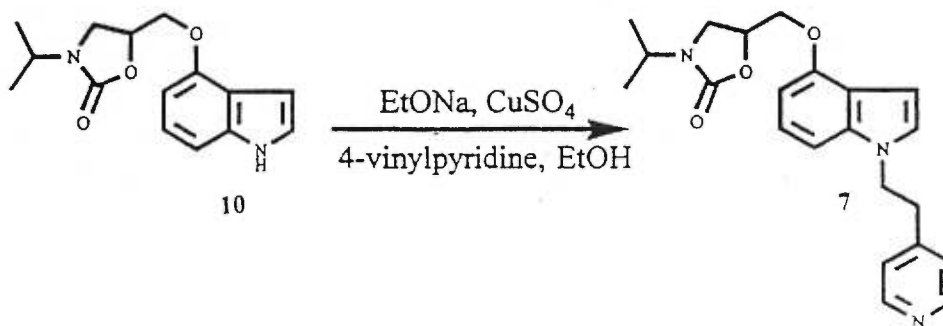
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3):

δ : 20,15-22,65 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, RO-C(O)CH_3 et RN-C(O)CH_3) 23,46 (indole- CH_2CH_2 -
pipéridine) 31,43 ($\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 34,33 ($\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 37,18
(indole- CH_2CH_2 -pipéridine) 41,63 (RCH_2N) 45,22 ($\text{R}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
49,37 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 67,69 ($\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$) 71,6 ($\text{ROCH}_2\text{CH(OR)}$)
99,72 (CH, aro) 104,83 (CH, aro) 119,86 (CH, aro) 122,37 (CH, aro)

Spectre de masse:

masse calculée pour $C_{25}H_{38}N_3O_4$: 444,28530 masse trouvée: 444,28622

2.3 Préparation du 1-isopropylamino-3-(1-pyridine-4-yl-éthyl-1H-indole-4-yloxy)-propan-2-ol (7)



À 3 ml d'éthanol contenant 8 mg de sodium et 7 mg de sulfate de cuivre, sont ajoutés 1g d'oxazolidinone **10** (3,65 mmol, 1éq) et 790 μ l de 4-vinylpyridine (7,29 mmol, 2 éq). Le mélange réactionnel est chauffé à 150°C dans un tube scellé pendant 12 heures.

Une fois refroidi, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le solvant est évaporé *in vacuo*. Le résidu obtenu est repris à l'acétate d'éthyle et extrait par une solution aqueuse de HCl 10 %. La phase aqueuse est ensuite traitée par une solution aqueuse de NaOH à 10 % puis est extraite à l'acétate d'éthyle.

Après le traitement usuel le résidu obtenu est chromatographié sur colonne d'oxyde d'aluminium (100 % AcOEt) pour donner 828 mg du produit 7 (2,18 mmol) sous la forme d'une huile jaune.

Rendement: 60 %

ccm Rf: 0,25 (oxide d'aluminium, 100 % AcOEt)

IR:

1120 cm^{-1} (C--O) 1160 cm^{-1} (C--O) 1480-1510 cm^{-1} (C--H ali) 1560-1620
 cm^{-1} (C--N) 1730 cm^{-1} (C=O) 3100-3400 cm^{-1} (N--H)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ : 1,14-1,17 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 2,98-3,01 (t, 2H, $J=6,9\text{Hz}$, indole- CH_2CH_2 -
 pyridine) 3,5-3,58 (t, 1H, $J=8,43\text{Hz}$, RCH_2N) 3,59-3,62 (t, 1H, $J=8,8\text{Hz}$,
 RCH_2N) 4,06-4,17 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 4,17-4,18 (d, 2H, $J=4,36\text{Hz}$,
 $\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 4,24-4,27 (t, 2H, $J=6,91$, indole- CH_2CH_2 -pyridine) 4,77-4,84
 (m, 1H, $\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 6,43-6,45 (m, 2H, aro) 6,71-6,72 (s, 1H,

J=3,12Hz, aro) 6,86-6,9 (m, 3H, aro et RCH=CHN) 7,03-7,07 (m, 1H, aro)

8,38-8,39 (d, 2H, J=5,21, RCH=CHN)

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3):

δ : 19,62 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 19,66 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 35,75 (indole- CH_2CH_2 -pyridine)
 41,65 (RCH_2N) 44,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 46,94 (indole- CH_2CH_2 -pyridine)
 68,13 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 76,89 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{OR})$) 98,49 (CH, aro)
 100,51 (CH, aro) 103,37 (CH, aro) 119,19 (C, aro) 122,28 (CH, aro)
 123,99 ($\text{RCH}=\text{CHN}$) 126,49 (CH, aro) 137,14 (C, aro) 147,24 (C, aro)
 149,76 ($\text{RCH}=\text{CHN}$) 151,87 (C, aro) 156,77 (C=O)

Spectre de masse:

masse calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 380,19670 masse trouvée: 380,19742

Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements les plus sincères à mon directeur de recherche, le professeur Denis Gravel pour l'aide précieuse et continue qu'il a bien voulu m'accorder tout au long de ce travail. Son intérêt, son support et ses conseils ont été particulièrement appréciés.

Je voudrais aussi remercier les professeurs Pierre Blier et Claude deMontigny de l'Unité de Psychiatrie Neurobiologique du département de Psychiatrie de l'Université McGill pour leur participation à ce projet.

Mes remerciements vont également à mes camarades de laboratoire pour l'esprit de groupe et d'entraide qui nous animait.

Enfin je voudrais remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenu tout au long de ce travail.

Bibliographie

1. Stahl S. M., Essential Psychopharmacology, 148-152, Cambridge (1996).
2. Caldecott-Hazard S., Guze B.H., Kling M.A., Kling A., Baxter L.R., Synapse, 8, 185-211 (1991).
3. National Advisory Mental Health Council, Am. J. Psychiatry, 150, 1447-1465 (1993).
4. Blier P., deMontigny C., Chaput Y., J. Clin. Psychiatry, 51(S4), 14-20 (1990).
5. Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L., Goodman W.K., Krystal J.H., Woods S.W., Heninger G.R., J. Clin. Psychiatry, 51(S4), 44-50 (1990).
6. Boyer W. F., Feighner J. P., Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, 89-108, Wiley (1991).
7. Shopsin B., Friedman E., Gershon S., Arch. Gen. Psychiatry, 33, 811-819 (1976).
8. Shopsin B., Gershon S., Goldstein M., Friedman E., Wilk S., Commun. Psychopharmacol., 1, 239-249 (1975).
9. Delgado P. L., Charney D. S., Price L. H., Aghajanian G. K., Landis H., Heninger G. R., Arch. Gen. Psychiatry, 47, 411-418 (1990).

10. Sharp T., Bramwell S. R., Grahame-Smith D. G., *Life Sci.* 50, 1215-1223 (1992).
11. deMontigny C., Cournoyer G., Morissette R., Langlois R., Caillé G., *Arch. Gen. Psychiatry*, 40, 1327-1334 (1983).
12. Pedigo N. W., Yamamura H. I., Nelson D. L., *J. Neurochem* 36, 220-226 (1981).
13. Blier P., deMontigny C., *TIPS*, 15, 220-226 (1994).
14. Bradley P. B., Engel G., Feniuk W., Fozard J. R., Humphrey P. A., Middlemiss D. N., Mylecharane E. J., Richardson B. P., Saxena P. R., *Neuropharmacology*, 25, 563-576 (1986).
15. Johnston J. P., *Biochem. Pharmacol.*, 17, 1285-1297 (1968).
16. Feniuk W., *Neuropharmacology*, 23, 1467-1472 (1984).
17. Kilpratick G. J., Bance K. T., Tyers M. B., *Med. Res. Rev.* 10, 441-475 (1990).
18. Dumius A., Bouhelal R., Sebben M., Bockoert J., *Eur. J. Pharmacol.*, 146, 187-188 (1988).
19. Saller C. F., Stricker E. M., *Science*, 192, 385-387 (1976).
20. Jouvet M., *Science*, 163, 32-39 (1969).

21. Lints C. E., Harvey J. A., *J. Comp. Psychol.*, 67, 23-31 (1969).
22. Given M. B., Longenecker G. L., *The Platelets, Physiology and Pharmacology*, 463-479, Academic Press (1985).
23. Dahl S. G., Gram L. F., Paul S. M., Poner W. Z., *Clinical Pharmacology in Psychiatry*, 20-26, Springer-Verlag (1987).
24. Graham D., Esmand H., Habert E., Langer S. Z., *Biochem Pharmacol.*, 38, 3819-3826 (1989).
25. Fuller R. W., Wong D. T., *Drug. Develop. Res.*, 17, 1-15 (1989).
26. Chutka D. S., *Geriatrics*, 45, 55-59 (1990).
27. Kuks H., Rudolf G. A., *Psychopharmacology*, 102, 379-382 (1990).
28. Beasley C. M., Saylor M. E., Cunningham G. E., Weiss A. M., Masica D. N. *J. Affect. Dis.*, 20, 193-200 (1990).
29. Frank E., Kupfer D. J., Bulik C. M., Levenson J. A., *J. Affect. Dis.*, 20, 165-172 (1990).
30. Kincaid R. L., McMullin M. M., Crookham S. B., Rieders F., *J. Anal. Toxicol.*, 14, 327-329 (1990).
31. Blier P., deMontigny C., *J. Neurosci.*, 3, 1270-1278 (1983).

32. Blier P., deMontigny C., Tardif D., *Psychopharmacol.*, 84, 242-249 (1984).
33. Chaput Y., deMontigny C., Blier P., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 333, 342-345 (1986).
34. deMontigny C., Aghajanian G. K., *Science*, 202, 1303-1306 (1978).
35. Fuller R. W., Wong D. T., *J. Clin. Psychopharmacol.*, 7, 36s-43s (1987).
36. deMontigny C., Blier P., Chaput Y., *Neuropharmacology*, 23, 1511-1520 (1984).
37. Meibach R. C., Maayami S., Green J. P., *Eur. J. Pharmacol.* 67, 371-382 (1988).
38. Chaput Y., Blier P., deMontigny C., *Mod. Prob. Pharmacol. Psychiatry* (1988).
39. Blier P., deMontigny C., Chaput Y., *J. Clin. Psychopharmacol.* 17, 24s-35s (1987).
40. Elkin I., Shea M. T., Watkins J. T., Imber S. D., Statsky S. M., Collins J. F., Glass D. R., Pilkonis P. A., Leber W. R., Docherty J. P., Fiester S. J., Parloff M. D., *Arch. Gen. Psychiatry*, 46, 971-983 (1989).
41. Middlemiss D. N., *Eur. J. Pharmacol.*, 120, 51-56 (1986).
42. Artigas F., Perez V., Alvarez E., *Arch. Gen. Psychiatry*, 51, 248-251 (1994).

43. Vinar O., Vinarova E., Horacek J., Homeostasis, 37, 93-95 (1996).
44. Bakisk D., Hooper C. L., Thornton M., Wiens A., Miller C., Thibaudeau C., Am. Coll. Neuropsychopharmacol., 35, 120-124 (1996).
45. Blier P., Bergeron R., deMontigny C., Neuropsychopharmacol. 16, 333-338 (1997).
46. Frishman W. H., N. Engl. J. Med., 308, 940-944 (1983).
47. Perez V., Gilaberte I., Faries D., Alvarez E., Artigas F., Lancet (1997) sous presse.
48. Hillver S. E., Bjork L., Li Y. L., Svensson B., Ross S., Anden N. E., Hacksell U., J. Med. Chem., 33, 1541-1544 (1990).
49. Shoeffter P., Fozard J. R., Stoll A., Siegel H., Seiber M. P. Hoyer D., Eur. J. Pharmacol., 224, 251-257 (1993).
50. Fletcher A., Bill D. J., Bill S. J., Cliffe I. A., Dover G. M., Forster E. A., Haskins J. T., Jones D., Mansell H. L., Reilly Y., Eur. J. Pharmacol., 237, 283-291 (1993).
51. Romero L., Bel N., Artigas F., deMontigny C., Blier P., Neuropsychopharmacol., 15, 349-360 (1996).
52. Gartside S. E., Br. J. Pharmacol., 115, 1064-1070 (1995).

53. Hjorth S., *J. Neurochem.*, 60, 776-779 (1993).
54. Liao L., Sleight A. J., Pitha J., Peroutka S. J., *Pharmacol. Biochem. Behavior*, 38, 555-559 (1991).
55. El Mansari M., Blier P., *Neuropharmacol.* (1997) sous presse.
56. Haddjeri N., deMontigny C, Blier P., *Br. J. Pharmacol.*, 120, 865-875 (1997).
57. Blier P., Bergeron R., *J. Clin. Psychiatry* (1997) sous presse.
58. Hoyer D., Schoeffter P., *J. Recept. Res.*, 11, 197-214 (1991).
59. Troxler F., Hoffmann A., *Ger. Offen.*, 1,905,881 (1969)
60. Beer R. J., Clarke K., Khorana H. G., Robertson A., *J. Chem. Soc.* 1605-1609 (1948).
61. Baldwin J. J., McClure D. E., Arison B. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 3666-3668 (1979).
62. Tsuda Y., Yoshimoto K., Nishikawa T., *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 3593-3600 (1981).
63. Leimgruber W., Batcho A. D., German Patent, Offen. 2,057,840 (1971). *Chemical Abstracts*, 75, 63605v (1971).

64. Fuji M., Muratake H., Akiyama M., Natsume M., *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 2353-2357 (1992).
65. Pinnick H. W., *Org. React.*, 38, 655-792 (1990).
66. Sasai H., Yamada Y., Suzuki T., Shibasaki M., *Tetrahedron*, 50, 12313-12318 (1994).
67. Sasai H., Suzuki T., Itoh N., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.* 34, 851-854 (1993).
68. Sasai H., Suzuki T., Itoh N., Tanaka K., Date T., Okamura K., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 10372-10373 (1993).
69. Houlihan W. J., Remers W. A., Brown R. K., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles*, part I, 70-71, Wiley (1972).
70. Tarbell D. S., *Org. Reactions*, 2, 16-19 (1944).
71. Amat M., Hadida S., Sathyanarayana S., Bosch J., *J. Org. Chem.* 59, 10-11 (1994).
72. Ponti F., Pollini P. G., *Synth. Commun.*, 5, 47-52 (1975).
73. Holm T., *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 37, 567-584 (1983).
74. Walker E. R. H., *Chem. Soc. Rev.*, 5, 23-50 (1976).

75. Champseix A., Gueremy C., LeFur G., Ger. Offen., 2,618,152 (1977).
76. Sales Barquets R., Spanish Patent, ES 550,555 (1987).
Chemical Abstracts, 108, 167310m (1988).
77. Gray A. P., Kraus H., J. Am. Chem. Soc., 26, 3368-3373 (1961).
78. Gray A. P., Archer W. L., J. Am. Chem. Soc., 79, 3554-3559 (1957).
79. Fersht A. R., Jencks W. P., J. Am. Chem. Soc., 92, 5432-5442 (1970).
80. Cardillo G., Castani A., Pochini A., Ricca A., Tetrahedron, 23, 3771-3783 (1967).
81. Kikugawa Y., Miyake Y., Synthesis, 461-462 (1981).
82. Santaniello E., Farachi C., Ponti F., Synthesis, 617-618 (1979).
83. Barco R., Benetti G. P., Pollini P. G., Synthesis, 124-125 (1976).
84. Katritzky A. R., Drewniak-Deyrup M, Lan X., Brunner F.,
J. Heterocyclic Chem., 26, 829-836, (1989).
85. Katritzky A. R., Khan G. R., Marson C. M., J. Heterocyclic Chem.,
24, 641-644 (1987).
86. Pineyro G., Blier P., Dennis T., deMontigny C., J. Neuroscience,
14(5), 3036-3047 (1994).

87. Still W. C., Kahn M., Mitra A., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978).