

## Synthèse et étude préliminaire de l'activité psychotrope d'alkylamino et iminopyrrolo[1,2-*a*]indoles

S Rault<sup>1</sup>, JC Lancelot<sup>1</sup>, L Bouyazza<sup>1</sup>, M Robba<sup>1</sup>, MA Quermonne<sup>2</sup>,  
B Nammathao<sup>2</sup>, J Louchahi-Raoul<sup>2</sup>, R Marcy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de chimie thérapeutique;

<sup>2</sup>Laboratoire de pharmacologie, UFR des sciences pharmaceutiques, université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France

(Reçu le 5 novembre 1990; accepté le 11 avril 1991)

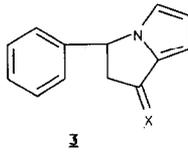
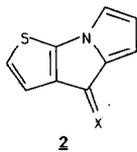
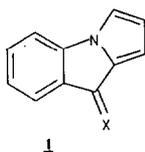
**Résumé** — La synthèse de nouveaux pyrrolo[1,2-*a*]indoles est décrite. Le test d'habituation révèle *in vivo* pour certains dérivés une activité psychostimulante non amphétaminique.

**Summary** — Synthesis and preliminary study of psychotropic effect of alkylamino and imino pyrrolo[1,2-*a*]indoles. The synthesis of new pyrrolo [1,2-*a*] indole derivatives is described. The habituation test reveals *in vivo* for some derivatives a non amphetaminic CNS stimulant activity.

pyrroloindole / synthesis / habituation / CNS stimulant / non amphetaminic

### Introduction

L'étude de la réactivité chimique de sels de Vilsmeier issus de réactions de cyclisation intramoléculaire en  $\alpha$  d'un pyrrole N-substitué nous a récemment permis de mettre au point la synthèse d'amino et d'imino pyrroloindoles **1** [1], thiéno-pyrrolizines **2** [2–3], et de pyrrolizines **3** [4].



L'analogie structurale des dérivés de type **1** ou **2** avec notamment les antidépresseurs tricycliques nous a conduits à rechercher une éventuelle activité psychotrope chez les pyrrolo[1,2-*a*]indoles. La mise en évidence de ce type d'activité a été réalisée par mise en œuvre du test d'habituation, antérieurement décrit [5], capable de déceler des activités sédatives [6], stimulantes, amphétaminiques ou nootropes [5].

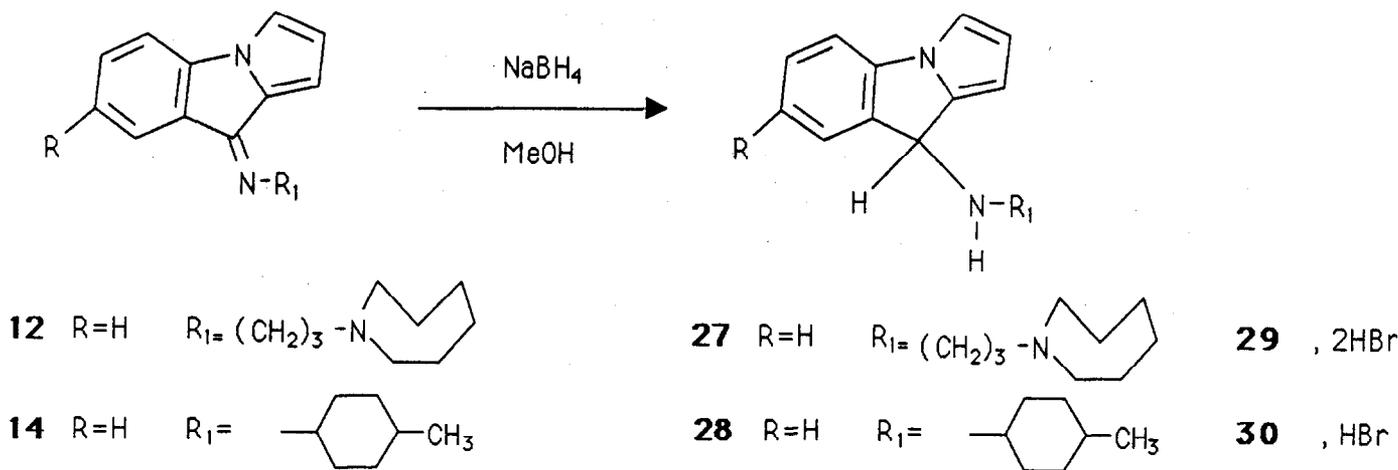
### Synthèses chimiques

Les synthèses sont réalisées à partir des acides pyrrolylbenzoïques **4–5** obtenus par condensation du diméthoxytétrahydrofuranne sur les acides anthraniliques correspondants dans le dioxane en présence de chlorure de 4-chloropyridinium. La formation des chlorures d'acides **6–7** au moyen de pentachlorure de phosphore dans le benzène permet ensuite d'accéder, par réaction avec la morpholine dans l'éther, aux amides **8–9**. Le traitement de ces derniers par l'oxychlorure de phosphore au reflux forme un mélange de chlorure et de phosphonodichloridate de morpholinium, qui traité par le bicarbonate de sodium puis l'acide perchlorique permet l'isolement des perchlorates **10** et **11** (tableaux I et II).

Le déplacement de ces iminiums par une amine primaire dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium conduit à former les imines **12–18**. Elles sont peu stables mais nous avons néanmoins pu isoler **12–14**. À l'inverse, les mono ou bis bromures **19–25** obtenus par protonation au moyen d'acide bromhydrique dans l'acide acétique sont très stables. Les chlorhydrates correspondants sont plus difficiles à isoler, le bis chlorure **26** a été réalisé par traitement de **12** dans l'isopropanol au moyen d'une solution d'HCl 12 N.



Tableau II.



La réduction des imines en amine est réalisable par le borohydrure de sodium dans le méthanol. Les imines **12** et **14** conduisent respectivement aux amines **27** et **28** stables qui peuvent subir des réactions de protonation par l'HBr dans l'acide acétique pour conduire aux bromures d'ammonium, comme par exemple **29** et **30**.

### Étude pharmacologique

#### Le test d'habituation

La réaction psychogalvanique (RPG) est une réaction neurovégétative qui se traduit par une augmentation de la conductance électrique palmaire (CEP) chez la souris soumise à un photostimulus (PS) [7].

Lorsque le PS est répété toutes les deux minutes, la CEP dont la valeur est standardisée en début d'expérience croît et décroît jusqu'à la valeur de départ et ceci en 1 h environ. Ce phénomène est appelé habituation.

Lors de nos travaux précédents [5], nous avons montré que l'action des dépresseurs centraux administrés par voie intrapéritonéale se traduisait soit par une diminution très significative du temps d'apparition de l'habituation (TAH) (ex: diazepam 10 mg/kg; TAH = 0,3 h) alors que celle des psychostimulants provoque un allongement du TAH (ex: fenzolone 8 mg/kg; TAH = 2,8 h).

Selon un protocole défini antérieurement, après administration des drogues, la CEP est mesurée toutes les 10 min jusqu'à l'apparition de l'habituation, le TAH étant exprimé en centième d'heure.

Dans le cas des psychostimulants, l'application occipitale (ao) chez la souris trépanée de solutions des

drogues à étudier permet après mesure des TAH de préciser leur niveau d'action; soit cortical pour les substances *piracetam-like* qui, par cette voie produisent les mêmes effets que la voie intrapéritonéale; soit sous-cortical pour les amphétaminiques qui ne sont responsables d'aucun effet sur le TAH quand ils sont administrés par cette voie [8, 9].

Lorsque par voie intrapéritonéale, il existe une relation dose effet, elle se traduit par une proportionnalité entre la valeur du TAH et le logarithme de la dose. Il est alors possible de calculer soit pour les stimulants, la dose qui allonge le TAH de 50% dite dose retardatrice standard 150 (DRS 150), soit pour les dépresseurs, la dose accélératrice standard 50 (DAS 50) qui diminue le TAH de 50%.

#### Résultats

##### Étude par voie intrapéritonéale

Parmi les produits étudiés, seuls **19**, **20**, **22** et **26** ont fourni des résultats positifs en retardant de manière significative le TAH et ceci pour des doses comprises entre 10 µg et 1 mg/kg alors que la fenzolone et le piracetam produisent des réponses comparables pour des posologies situées respectivement entre 30 µg et 8 mg/kg et entre 0,5 et 10 mg/kg.

La relation dose/effet fait apparaître pour les quatre dérivés **19**, **20**, **22** et **26** des valeurs de DRS 150 comprises entre 1 et 10 µg/kg très inférieures à celles calculées pour la fenzolone (144 µg/kg) et le piracetam (1,2 mg/kg (tableau III, fig 1).

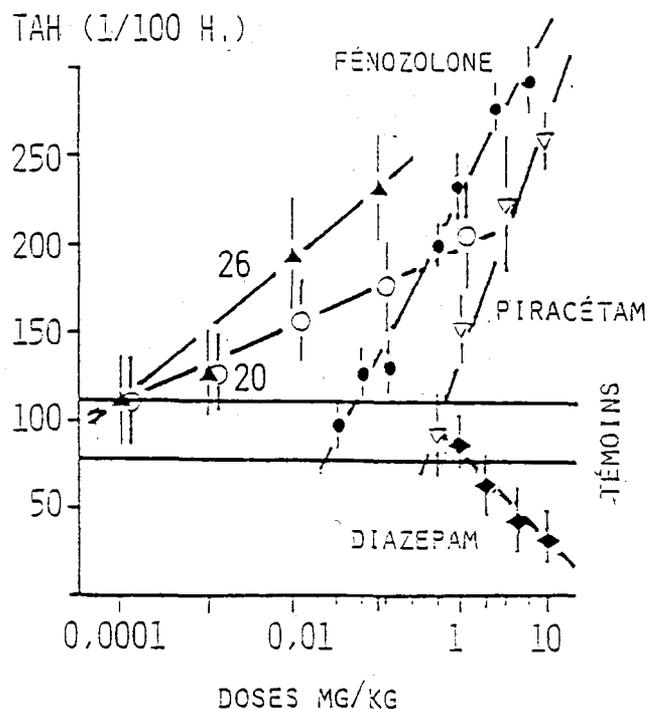
##### Étude par application occipitale

Les dérivés **19** et **22** ont fait l'objet d'une étude complémentaire par application occipitale afin de préciser leur site d'action cortical ou sous cortical.

**Tableau III.** Modification du temps d'apparition de l'habituatation (TAH) par les dérivés pyrroloindoliminiums administrés par voie intra-péritonéale. Les résultats sont comparés à ceux de la fénozolone, du piracétam et du diazépam.

Produits	Dose (mg/kg)	TAH (1/100 <sup>e</sup> h)	DRS 150 (mg/kg)
19	0,001	123,0	0,00599
	0,01	159,6	
	0,1	189,6	
20	0,0001	109,6	0,00654
	0,001	126,4	
	0,01	156,4	
	0,1	176,4	
	1	203,0	
22	0,0001	103,0	0,00225
	0,001	129,6	
	0,01	179,6	
	0,1	209,6	
26	0,0001	109,6	0,00151
	0,001	123,0	
	0,01	193,0	
	0,1	229,6	
23	0,01	109,6	—*
	0,1	109,6	
	1	109,6	
	10	123,0	
	100	146,4	
	200	113,0	
24	0,0001	93,0	—
	0,001	109,6	
	0,01	123,0	
	0,1	113,0	
	1	113,0	
25	10	89,6	—
	100	106,4	
	0,01	119,8	
	0,1	143,0	
	1	106,4	
29	10	119,8	—
	25	86,2	
	50	59,6	
	0,0001	93,0	
	0,001	126,4	
30	0,01	136,4	—
	0,1	136,4	
	1	123,0	
	10	119,8	
	25	123,0	
	50	106,4	
	0,001	123,0	
	0,01	96,2	
	0,1	113,0	
	1	126,4	
10	103,0		
Fénozolone	50	93,0	0,144
	100	73,0	
	0,0312	96,3	
	0,0625	126,4	
	0,125	128,0	
	0,50	198,1	
	1	228,0	
4	276,4		
Piracétam	8	287,9	1,240
	0,5	89,6	
	1	151,2	
	4	221,3	
Diazépam	10	256,3	4,59
	1,25	89,8	
	2,50	63,0	
	5	43,0	
	10	33,0	

\*Absence d'effet



**Fig 1.** Courbes de régression temps d'apparition de l'habituatation (THA) en 1/100<sup>e</sup> heure/doses mg/kg des dérivés 20, 26, de la fénozolone, du piracétam et du diazépam.

Les résultats positifs obtenus comparés avec ceux de la fénozolone qui est sans effet et ceux du piracétam qui, lorsqu'il est appliqué par cette voie, conduit aux mêmes effets que lorsqu'il est administré par voie intra-péritonéale, démontrent pour 19 et 22 une activité corticale *piracetam-like*. L'allongement du TAH au-delà de 2 h est obtenu pour 19 et 22 à une dose de 0,44 mg/kg inférieure à celle qui provoque le même effet avec le piracétam soit 1,78 mg/kg (tableau IV, fig 2).

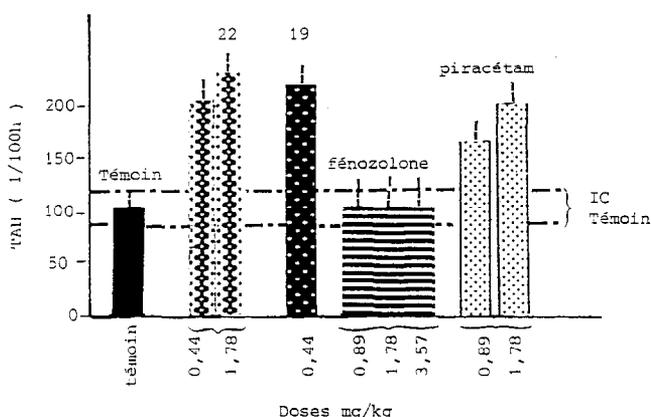
### Conclusion

Étant donné les résultats négatifs obtenus dans les tests usuels de la planche à trous, de la traction, de la tige tournante et lors de l'épreuve d'actographie dans lesquels les animaux traités par 19, 20, 22 et 26 ne présentent pas de modifications de comportement pour les doses de 0,1, 1 et 10 mg/kg (Quermonne et Marcy, communication personnelle), et au vu des résultats positifs *piracetam-like* obtenus dans le test d'habituatation, les pyrroloindoliminium 19, 20, 22 et 26 apparaissent comme des psychostimulants centraux non amphétaminiques capables de maintenir ou de stimuler la vigilance chez la souris soumise à un stimulus répété.

Des études complémentaires visant à préciser le mode d'action et l'éventuelle liaison des pyrroloindoliminium avec des récepteurs centraux sont en cours.

**Tableau IV.** Application corticale. Modification de temps d'apparition de l'habitué (TAH) par des dérivés **19** et **22**, de la fénozolone et du piracétam appliqués sur le cortex occipital de la souris.

Produits	Doses (mg/kg)	TAH (1/100 <sup>e</sup> h) ± IC* à P 0,05
Sérum physiologique témoin		103,00 ± 17,06
<b>19</b>	0,44	219,6 ± 17,22
<b>22</b>	0,44	226,2 ± 18,87
	1,78	229,6 ± 17,66
Fénozolone	0,89	106,2 ± 18,25
	1,78	106,2 ± 18,25
	3,57	106,2 ± 18,25
Piracétam	0,89	166,4 ± 20,40
	1,78	203,0 ± 17,06



**Fig 2.** Effet stimulant des dérivés **19** et **22** comparé à celui du piracétam après application corticale chez la souris. (Remarque: absence d'action de la fénozolone par cette voie d'administration.)

## Protocoles expérimentaux

Les points de fusion ont été déterminés au banc Köfler. Les analyses élémentaires sont conformes aux formules élémentaires à ± 0,3%. Les spectres infrarouges (IR) (KBr) ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257G. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz.

## Acide 2-(1-pyrrolyl)benzoïque 3 [11]

### Acide 5-méthyl-2-(1-pyrrolyl)benzoïque 4

5 g (0,0033 mol) d'acide 2-amino-5-méthyl benzoïque sont additionnés à une solution de 5,22 g (0,0035 mol) de chlorhydrate de pyridinium et de 6,46 g (0,043 mol) de 2,5-diméthoxy-tétrahydrofurane dans 200 ml de dioxane. On agite 15 min puis on chauffe 2 h à reflux. Le dioxane est éliminé sous vide et le résidu est extrait avec de l'éther. La phase étherée est extraite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Cette phase est ensuite lentement acidifiée par une solution diluée d'HCl puis extraite avec de l'éther. Cette phase étherée est séchée puis on élimine l'éther sous vide. Le solide résiduel est ensuite recristallisé dans l'éther. F = 126°C, p = 3,28 g; Rdt = 58%, IR (KBr) 3300–2500 (OH), 1680 cm<sup>-1</sup> (C = O). Anal C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,30 (2H, m, H-3, H-4), 7,50 (1H, m, H-6), 6,83 (2H, m, H-2', H-5'), 6,13 (2H, m, H-3', H-4'), 2,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### Chlorure de 2-(1-pyrrolyl)benzoyl 6

À une solution de 12 g d'acide **4** dans 250 ml de benzène, on ajoute par petites fractions 14 g de pentachlorure de phosphore, de telle façon que la température reste inférieure à 30°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 2 h à température ambiante puis le benzène est éliminé sous vide; l'huile résiduelle est ensuite engagée dans l'étape suivante. p = 6,50 g; Rdt = 49%.

### Chlorure de 5-méthyl-2-(1-pyrrolyl)benzoyl 7

On procède comme précédemment à partir de **5**. p = 7,0 g; Rdt = 56%.

### N-(2-(1-pyrrolyl)benzoyl)morpholine 8

À une solution de 2 g de **6** dans 150 ml de benzène, on ajoute 3 ml de triéthylamine puis 2 ml de morpholine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h puis versé sur une solution de 200 ml d'HCl 1 N. La phase organique est séparée, lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée puis éliminée sous vide. Le solide résiduel est recristallisé dans l'éther. F = 136°C, p = 1,59 g; Rdt = 64%, IR (KBr): 1620 cm<sup>-1</sup> (C = O). Anal C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,40 (4H, m, H-3, H-4, H-5, H-6), 6,93 (2H, m, H-2', H-5'), 6,30 (2H, m, H-3', H-4'), 3,30 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>).

### N-(5-méthyl-2-(1-pyrrolyl)benzoyl)morpholine 9

On opère comme précédemment à partir de **7**. Eb 5 mm = 175°C, p = 1,76 g; Rdt = 72%, IR (KBr): 1630 cm<sup>-1</sup> (C = O). Anal C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,23 (3H, m, H-3, H-4, H-6), 6,87 (2H, m, H-2', H-5'), 6,20 (2H, m, H-3', H-4'), 3,53, 3,23 et 2,67 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 2,30 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**Méthode de synthèse des perchlorates de morpholinium 10–11**  
x g des benzamides **8–9** sont mis en solution dans 10x ml d'oxychlorure de phosphore. Le mélange est chauffé au reflux pendant quelques minutes. L'oxychlorure de phosphore est éliminé sous vide. Le résidu est lavé à l'éther de pétrole, il est ensuite mis en solution dans 200 ml d'eau froide, puis la solution est filtrée et alcalinisée avec du bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8. On acidifie ensuite par l'acide perchlorique jusqu'à pH 2. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, puis séché à température ambiante et recristallisé dans un solvant approprié.

*Perchlorate de N-(9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-ylidène)morpholinium 10*

**8:** 1 g (0,004 mol). Reflux 25 min, F = 250°C, p = 0,85 g; Rdt = 64%, IR (KBr) 1630 (C = N), 1160–1040 cm<sup>-1</sup> (ClO<sub>4</sub>), Anal C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (C, H, N, Cl) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,43 (1H, dd, H-1, J H-1/H-2 = 4,2 Hz, J H-1/H-3 = 0,5 Hz), 6,56 (1H, dd, H-2), 8,00 (1H, dd, H-3), 7,66 (2H, m, H-5, H-6), 7,26 (1H, m, H-7), 8,13 (1H, m, H-8), 4,46 et 4,06 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>).

*Perchlorate de N-(7-méthyl-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-ylidène)morpholinium 11*

**9:** 2,3 g (0,008 mol), reflux 15 min, F > 266°C (p = 1,80 g; Rdt = 63%). IR (KBr): 1630 (C = N), 1140–1030 cm<sup>-1</sup> (ClO<sub>4</sub>). Anal C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (C, H, N, Cl), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,76 (1H, dd, H-1), 6,33 (1H, dd, H-2), 7,60 (1H, dd, H-3), 7,30 (3H, m, H-5, H-6, H-8), 3,73 et 3,33 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 2,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

*Méthode de synthèse des 9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imines N-substituées 12–18*

À x moles de perchlorate **10** ou **11** dissous dans 100 ml de diméthylformamide sont ajoutés x moles d'amine primaire et x moles de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est chauffé 2 h à reflux; après refroidissement, le mélange est versé sur 250 ml d'eau, puis extrait par l'éther éthylique, la phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal, filtrée et concentrée sous pression réduite. **12–14** ont été isolés, **15–18** très instables sont engagés sans autre purification dans la réaction de protonation.

*N-(3-hexaméthylèneimino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 12*

**10:** 2,7 g (0,008 mol), 3-hexaméthylèneimino-1-propylamine 1,38 g (0,008 mol). Eb 5 mm = 145°C (p = 1,4 g); Rdt = 51%. IR (KBr): 1630 (C = N), bandes principales à 1610, 1480, 1385, 1310 et 760 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,66 (1H, dd, H-1), 6,34 (1H, dd, H-2), 7,50 (1H, dd, H-3), 7,16 (1H, dd, H-5), 7,50 (3H, m, H-6, H-7, H-8), 3,70, 2,52, 2,10, 1,80 et 1,52 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>).

*N-(α-méthylbenzyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 13*

**10:** 3,04 g (0,009 mol), méthylbenzylamine 1,1 g (0,009 mol). Eb 5 mm = 145°C (p = 1,4 g; Rdt = 56%) IR (KBr): 1630 (C = N), bandes principales à 1610, 1500, 1480, 1440, 1310, 760 et 700 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,83 (1H, dd, H-1), 6,37 (1H, dd, H-2), 7,66 (4H, m, H-3, H-5, H-6, H-7), 7,60 (1H, dd, H-8), 5,16 (1H, q, CH), 7,26 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1,53 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

*N-(4-méthylcyclohexyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 14*

**10:** 2,7 g (0,008 mol), 4-méthylcyclohexylamine. 1 g (0,008 mol). Eb 5 mm = 150°C (p = 1,2 g; Rdt = 51%). IR (KBr): 1630 (C = N), bandes principales à 1620, 1480, 1320, 760 et 700 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,60 (1H, dd, H-2), 7,52 (1H, dd, H-3), 6,83 (1H, dd, H-1), 7,01 (1H, dd, H-5), 7,50 (3H, m, H-6, H-7, H-8), 3,90 et 1,33 (2H, m, 2x CH), 1,33 (8H, m, 4x CH<sub>2</sub>), 0,96 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

*7-Méthyl N-[1-méthyl-2-(3-pyrrolidinyl-1-propyl)]-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 15*

**11:** 2,5 g (0,007 mol), 1-méthyl-2-(3-amino-1-propyl)pyrrolidine. 0,99 g (0,007 mol), p = 1,3 g, Rdt = 39%.

*7-Méthyl N-(3-morpholinyl-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 16*

**11:** 2,5 g (0,007 mol), 4-(3-aminopropyl)morpholine. 1 g (0,007 mol), p = 1,3 g, Rdt = 39%.

*7-Méthyl N-(3-diméthylamino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 17*

**11:** 2,5 g (0,007 mol), 3-diméthylaminopropylamine. 0,58 g (0,007 mol), p = 1,0 g, Rdt = 41%.

*7-Méthyl N-(3-hexaméthylèneimino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 18*

**11:** 2,5 g (0,007 mol), 3-hexaméthylèneimino-1-propylamine. 1,7 g (0,007 mol), p = 1,51 g, Rdt = 41%.

*Méthode de synthèse des bromhydrates des 9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imines N-substituées 19–25*

x g de 9H-pyrrolo[1,2-a]indolimine sont mis en solution dans un volume minimum d'éthanol. Un excès d'HBr en solution à 40% dans l'acide acétique est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 min à température ambiante, les bromhydrates formés sont essorés puis recristallisés dans un solvant approprié.

*Bis-bromhydrate de N-(3-hexaméthylèneimino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 19*

**12:** 1 g (0,003 mol), 192°C (méthanol (p = 0,9 g; Rdt = 60%). IR (KBr): 2800–2400 (NH<sup>+</sup>), 1650 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,60 (1H, dd, H-1), 6,53 (1H, dd, H-2), 8,13 (1H, dd, H-3), 7,60 (2H, m, H-5, H-6), 7,26 (1H, m, H-7), 8,34 (1H, m, H-8), 3,93, 3,33 et 1,76 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>).

*Bromhydrate de N-α-méthylbenzylimino-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 20*

**13:** 1 g (0,004 mol), F = 240°C (acétonitrile) (p = 0,8 g; Rdt = 62%). IR = (KBr): 2800–2500 (NH<sup>+</sup>), 1630 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub> (C, H, N, Br). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,42 (7H, m, H-1, H-7, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,53 (1H, dd, H-2), 8,13 (1H, dd, H-3), 7,63 (2H, m, H-5, H-6), 8,50 (1H, m, H-8), 5,46 (1H, q, CH), 1,98 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

*Bromhydrate de N-4-méthyl cyclohexylimino-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 21*

**14:** 1 g (0,004 mol). F = dec 240°C (p = 0,70 g; Rdt = 54%). IR (KBr): 2840–2500 (NH<sup>+</sup>), 1630 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub> (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,40 (1H, dd, H-1), 6,53 (1H, dd, H-2), 8,10 (1H, dd, H-3), 7,63 (2H, m, H-5, H-6), 7,23 (1H, m, H-7), 8,30 (1H, m, H-8), 3,96 et 1,83 (2H, m, 2 x CH), 2,00 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 0,96 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

*Bis-bromhydrate de 7-méthyl N-[1-méthyl-2-(3-pyrrolidinyl-1-propyl)]-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 22*

**15:** 1,30 g (0,004 mol). F = 210°C (acétonitrile) (p = 1,10 g; Rdt = 65%). IR (KBr): 2740–2460 (NH<sup>+</sup>), 1640 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,56 (1H, dd, H-2), 8,06 (1H, dd, H-3), 7,50 (3H, m, H-5, H-6, H-1), 8,06 (1H, m, H-8), 3,76, 3,33, 2,73 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>), 2,23 (1H, m, CH), 2,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,30 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

*Bis-bromhydrate de 7-méthyl(3-N-morpholino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 23*

**16:** 1,50 g (0,005 mol). F > 270°C (acétonitrile), p = 1,30 g; Rdt = 56%. IR (KBr): 2870–2500 (NH<sup>+</sup>), 1650 cm<sup>-1</sup> (C = N).

Anal C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,50 (3H, m, H-1, H-5, H-6), 6,53 (1H, dd, H-2), 8,10 (1H, dd, H-3), 8,10 (1H, m, H-8), 3,93, 3,36 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 2,33 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

*Bis-bromhydrate de 7-méthyl-3-N-diméthylamino-1-propyl-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 24*

**17:** 1 g (0,004 mol). F = 240°C (acétonitrile) (p = 0,31 g; Rdt = 53%). IR (KBr): 2800–2500 (NH<sup>+</sup>), 1660 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,86 (3H, m, H-1, H-5, H-6), 6,56 (1H, dd, H-2), 8,10 (1H, dd, H-3), 5,1 (1H, m, H-8), 3,93 et 3,56 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>), 2,83 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>), 2,33 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

*Bis-bromhydrate de 7-méthyl-N-(3-hexaméthylèneimino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 25*

**18:** 2,20 g (0,004 mol). F = 222°C (acétonitrile) (p = 0,8 g; Rdt = 44%). IR (KBr): 2800–2500 (NH<sup>+</sup>), 1650 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,63 (3H, m, H-1, H-5, H-6), 6,66 (1H, dd, H-2), 8,20 (1H, dd, H-3), 8,20 (1H, m, H-8), 4,920, 3,86, 3,46 et 1,96 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>), 2,33 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

*Bis-chlorhydrate de N-(3-hexaméthylèneimino-1-propyl)-9H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-imine 26*

2 g (0,006 mol) de **12** sont mis en solution dans 40 ml d'isopropanol. 1 ml d'HCl de densité égale à 1,19 est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant environ 1 h 30. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'éther éthylique puis recristallisé dans l'acétonitrile. F = 192°C (p = 1,5 g; Rdt = 61%). IR (KBr): 2800–2400 (NH<sup>+</sup>), 1645 cm<sup>-1</sup> (C = N). Anal C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N, Cl), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,26 (2H, m, H-1, H-7), 6,5 (1H, dd, H-2), 7,90 (1H, dd, H-3), 7,56 (2H, m, H-5, H-6), 8,13 (1H, m, H-8), 3,83, 3,30 et 1,90 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>).

*Méthode d'obtention des amines par hydrogénation des sels d'iminium*

x g d'imine **12** ou **14** sont dissous dans un volume nécessaire de méthanol. Deux équivalents de borohydrure de sodium sont ajoutés. Le mélange réactionnel obtenu est chauffé 1 h au reflux sous agitation. Le méthanol est éliminé sous vide. Le résidu obtenu est hydrolysé. La phase organique obtenue par extraction à l'éther éthylique est séchée, décolorée au charbon animal, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé s'il est solide, distillé s'il est huileux.

*9-(3-hexaméthylèneimino)-1-propylamino)-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 27*

**12:** 21 g (0,002 mol). Eb 5 mm = 150°C (huile jaune) (p = 0,48 g; Rdt = 72%). IR (KBr): 3300 (NH). Bandes principales à 1600, 1590, 1460, 1300, 1100 et 755 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,10 (1H, dd, H-1), 6,26 (1H, dd, H-2), 7,40 (4H, m, H-3, H-5, H-6, H-8), 7,15 (1H, m, H-7), 4,96 (1H, s, H-9), 3,50 (1H, s, NH), 1,86, 1,40 et 1,10 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>).

*9-(4-méthylcyclohexylamino)-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 28*

**14:** 0,90 g (0,003 mol). F = 86°C (éther éthylique) (p = 0,50 g; Rdt = 72%). IR (KBr): 3300 (NH). Bandes principales à 1610, 1580, 1465, 1310, 1120 et 750 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,07 (1H, dd, H-1), 6,30 (1H, dd, H-2), 7,15 (1H, m, H-7), 7,40 (4H, m, H-3, H-5, H-6, H-8), 4,96 (1H, s, H-9), 3,50 (1H, s, NH), 1,96 (2H, m, 2 x CH), 1,34 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 0,86 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

*Bis-bromhydrate de 9-(3-hexaméthylèneimino-1-propyl-amino)-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 29*

1 g (0,003 mol) de dérivé **27** est mis en solution dans 15 ml d'éthanol, on additionne un léger excès d'HBr en solution à 40% dans l'acide acétique et on laisse la solution agitée à température ordinaire 15 min. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. F = 240°C (p = 0,52 g; Rdt = 40%), IR (KBr): 2860–2520 (NH<sup>+</sup>) bandes principales à 1610, 1500, 1440 et 770 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N, Br), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,36 (1H, dd, H-1), 7,20 (1H, dd, H-2), 7,50 (3H, m, H-3, H-5, H-6), 7,10 (1H, m, H-7), 7,80 (1H, m, H-8), 5,76 (1H, s, H-9), 9,63 (1H, s, NH), 9,23 (1H, s, NH), 2,96, 2,20 et 1,46 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>).

*Bromhydrate de 9-(4-méthylcyclohexylamino)-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 30*

On utilise le même procédé de synthèse que pour le dérivé **29**. **28:** 1 g (0,004 mol), F = 234°C (acétonitrile) (p = 0,80 g, Rdt = 61%), IR (KBr): 2800–2500 (NH<sup>+</sup>), bandes principales à 1610, 1490, 1450 et 775 cm<sup>-1</sup>. Anal C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Br (C, H, N), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,46 (1H, dd, H-1), 7,56 (3H, m, H-3, H-5, H-6), 7,40 (1H, dd, H-2), 7,00 (1H, m, H-7), 8,00 (1H, m, H-8), 5,70 (1H, s, H-9), 9,66 (1H, s, NH), 2,20 et 1,30 (2H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,73 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 0,90 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

## Étude pharmacologique

### Matériel et méthodes

#### Animaux

Sont utilisées des souris Swiss mâles et femelles naines, réparties au hasard, en lots de 5. Leur poids corporel est de: 18–25 g pour la voie intra-péritonéale; 28 g en moyenne pour l'application corticale. Pour cette dernière, les souris sont trépanées, sous anesthésie générale, 24 h avant l'expérimentation proprement dite. La calotte crânienne est dégagée par incision de la peau, et deux orifices osseux, de 3 mm de diamètre de part et d'autre de la ligne médiane, sont pratiquées au niveau du cortex occipital puis les bords cutanés sont maintenus rapprochés à l'aide de collodion jusqu'à l'application des produits testés.

#### Préparation des solutions

Pour la voie intrapéritonéale, la concentration des solutions est ajustée de telle sorte que soit administré 0,4 ml par 20 g de poids corporel. Pour l'application occipitale, la quantité déposée sur le cortex est de 5 µl. Les concentrations sont ajustées en fonction de ce volume.

#### Appareil de mesure

Le palmoconductimètre est constitué de résistances, d'un générateur de courant (pile de 4,5 V) d'un galvanomètre montés en série avec deux électrodes dont les extrémités sont libres et qui sont destinées à être saisies par l'animal [10].

#### Mesure de la RPG

Au moment de la mesure de la RPG, chaque souris est maintenue entre le pouce et l'index devant l'appareil de sorte qu'elle saisisse une électrode avec chacune de ses pattes antérieures. Le circuit électrique se trouve ainsi fermé et on peut lire sur le galvanomètre l'intensité du courant. Celle-ci correspond à la conductivité électrique palmaire (CEP). Puis une lampe (PS) de 100 W (220 V) placée 10 cm au-dessus de la tête de l'animal est allumée durant 7 à 10 s, temps nécessaire pour l'augmentation de la CEP. Cette variation de CEP correspond à la RPG.

*Détermination de l'habituat*

Les PS sont délivrés toutes les 2 min et l'évaluation de la RPG est réalisée toutes les 10 min. On arrête la séquence des PS et des mesures quand l'habituat apparaît (RPG = 0). Les produits sont administrés après la première évaluation de la RPG.

*Calculs*

Pour chaque dose, le temps moyen nécessaire à l'annulation de la RPG ou temps d'apparition de l'habituat (TAH) est calculé avec son intervalle de confiance à  $P = 0,05$ . Si l'effet est proportionnel à la dose, est calculée l'équation de la droite de régression:

$$Y = a \text{ Log } X + b$$

ou  $Y$  correspond au TAH exprimé en centièmes d'heure et  $X$  la dose (mg/kg). À partir de cette équation et si le produit retarde l'habituat, est calculée la dose retardatrice standard 150 (DRS 150) en remplaçant  $Y$  par 150. Si le produit accélère l'habituat, est calculée la dose accélératrice standard 50 (DAS 50) en remplaçant  $Y$  par 50.

**Références**

- 1 Rault S, Cugnon de Sevracourt M, Godard AM, Robba M (1985) *Tetrahedron Lett* 26, 2305–2308
- 2 Rault S, Lancelot JC, Efi Y, Robba M (1983) *Heterocycles* 20, 477–480
- 3 Wojcik-Laporte C, Godard AM, Rault S, Robba M (1985) *Heterocycles* 23, 1471–1477
- 4 Tembo O, Dallemagne P, Rault S, Robba M (1989) II<sup>e</sup> Colloque de chimie organique, Rouen, 23 mars 1989
- 5 Marcy R, Quermonne MA, Nammathao B (1977) *Psychopharmacology* 54, 73–80
- 6 Marcy R, Quermonne MA (1976) *Br J Pharmacol* 58, 437–438
- 7 Marcy R, Quermonne MA (1974) *Psychopharmacologia* 34, 335–349
- 8 Nammathao B, Quermonne MA, Marcy R, Raoul J (1986) *J Pharmacol (Paris)* Congrès de l'Association des Pharmacologistes
- 9 Nammathao B, Marcy R, Quermonne MA, Raoul J (1986) *J Pharmacol (Paris)* 17, 402
- 10 Marcy R, Quermonne MA, Marçais H, Château JC (1973) *J Pharmacol (Paris)* 69
- 11 Laschuvka E, Huisgen R (1960) *Chem Ber* 93, 81–87