

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 80 06222**

(54) Nouveaux dérivés de l'indolizino (8,7-b) indole et intermédiaires, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 487/14; A 61 K 31/40.

(22) Date de dépôt..... 20 mars 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 39 du 25-9-1981.

(71) Déposant : OMNIUM FINANCIER AQUITAINE POUR L'HYGIENE ET LA SANTE (SANOFI),
société anonyme, résidant en France.

(72) Invention de : Jean-Pierre Maffrand et Jean-Marie Pereillo.

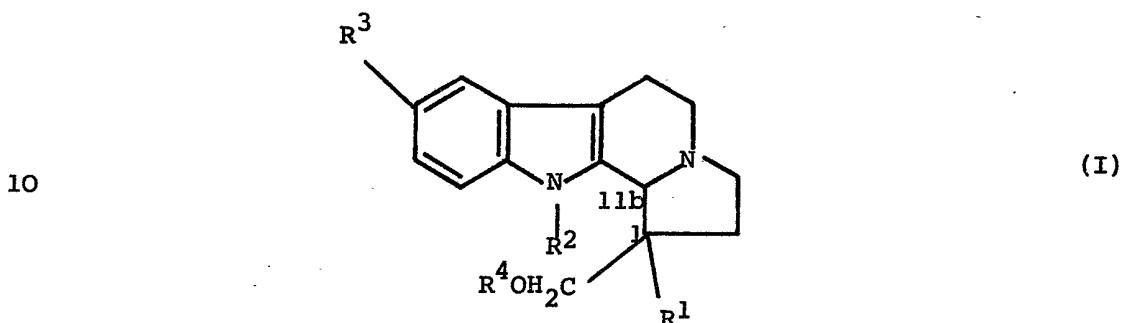
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Flechner,
63, av. des Champs-Elysées, 75008 Paris.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de l'indolizino(8,7-b)indole, à leur procédé de préparation et à leurs applications en médecine humaine et vétérinaire.

Les dérivés de l'invention répondent à la formule :

5



15 dans laquelle :

R^1 et R^2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydro-

gène ou un groupe alcoyle en C_1 à C_4 ;

R^3 représente l'hydrogène, un halogène, notamment un fluor, un groupe alcoyle ou alcoxy en C_1 à C_6 , un groupe hydroxy ou trifluorométhyle ;

20 R^4 représente l'hydrogène ou un groupe acyle, notamment alcanoyle en C_1 à C_6 .

Les composés de l'invention possèdent deux atomes de carbone asymétriques (C_1 et C_{11b}) et la formule (I) ci-dessus 25 représente les quatre stéréoisomères possibles : cis-d, cis-1, trans-d et trans-1.

En conséquence, l'invention concerne aussi bien chaque stéréoisomère que les mélanges d-1 d'un même diastéréoisomère.

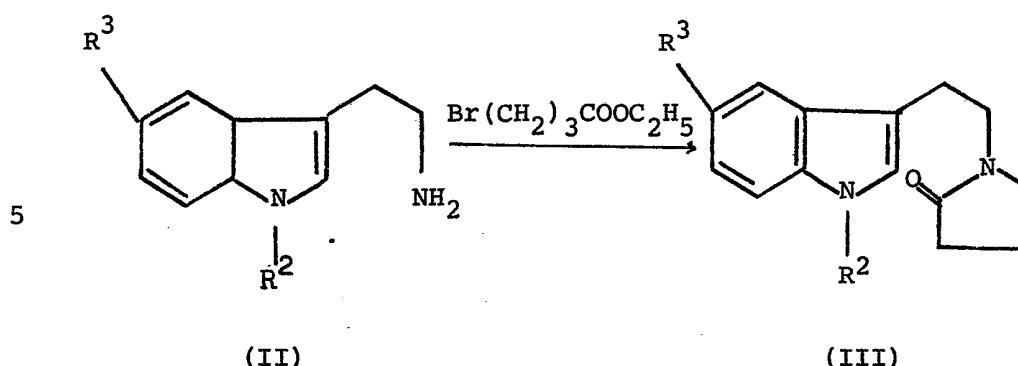
30 L'invention concerne également les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés revendiqués, caractérisé par la séquence de réactions suivantes :

Stade 1.

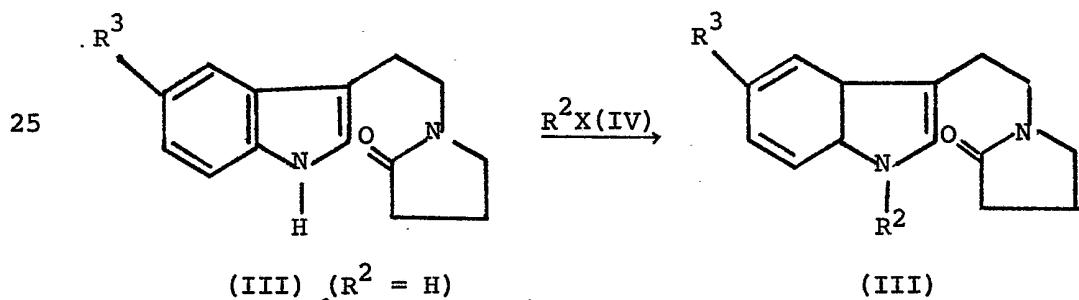
35 On condense une tryptamine de formule (II) ($R^2 = H$) dans laquelle R^3 a les significations précédentes avec du bromo-4 butyrate d'éthyle obtenant ainsi le lactame (III) ($R^2 = H$) (K. Nagarajan, Ch. Weissmann, H. Schmid et P. Parrer, *Helv. Chim. Acta.*, 1963, 46, 1212).

40



10 La condensation s'effectue par chauffage à reflux dans un solvant inerte tel que le toluène, le diméthylformamide, un alcanol inférieur, notamment l'alcool amylique ou, de préférence, le méthoxyéthanol, en présence d'un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium ou de potassium.

15 Le lactame (III) ($R^2 = H$) peut être condensé avec un agent alcoyant de formule R^2X (IV) dans laquelle R^2 ($\neq H$) a les significations précédentes et X est un halogène, un groupe méthanesulfonyloxy, benzènesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, alcoylsulfonyldioxy de formule $-OSO_2R^2$, ou alcoyloxycarbonyloxy de formule $-OCOOR^2$, obtenant ainsi un lactame de formule (III) dans laquelle R^2 est différent de l'hydrogène.

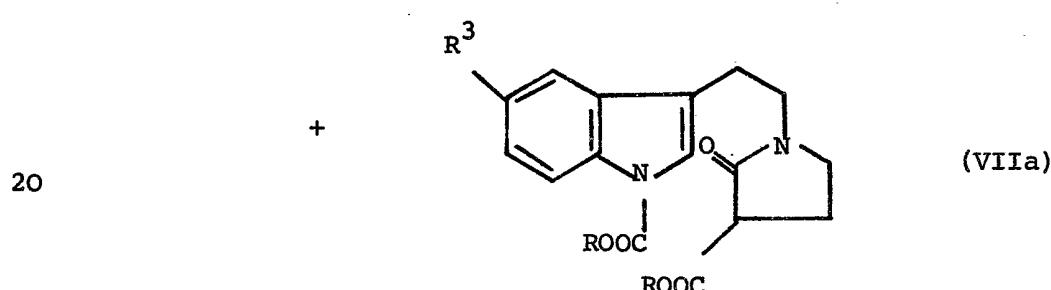
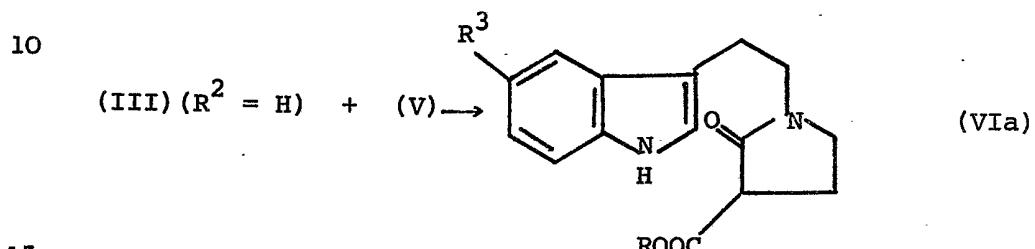


30 La condensation est effectuée par chauffage à reflux dans un solvant inerte, tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou un alcool inférieur, notamment l'éthanol, en présence d'une base, telle qu'un hydrure de métal alcalin, notamment l'hydrure de sodium, un alcoolate de métal alcalin, notamment le méthylate ou l'éthylate de sodium ou le tertiobutylate de potassium, un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium ou de potassium ou un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

Stade 2.

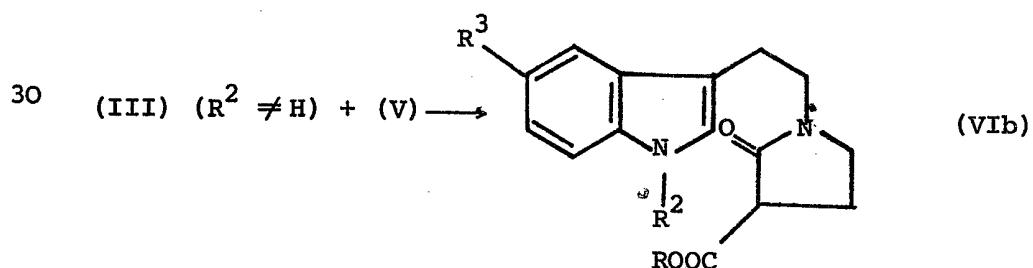
Le lactame (III) est traité par une base forte, telle que le diisopropylamidure de lithium, puis condensé avec un chloroformiate de formule ClCOOR (V), dans laquelle R est un groupe alcoyle inférieur (C_1 à C_{12}) obtenant ainsi :

- un mélange séparable des composés (VIIa) et (VIIa) à partir des lactames (III) pour lesquels R^2 est l'hydrogène :



011

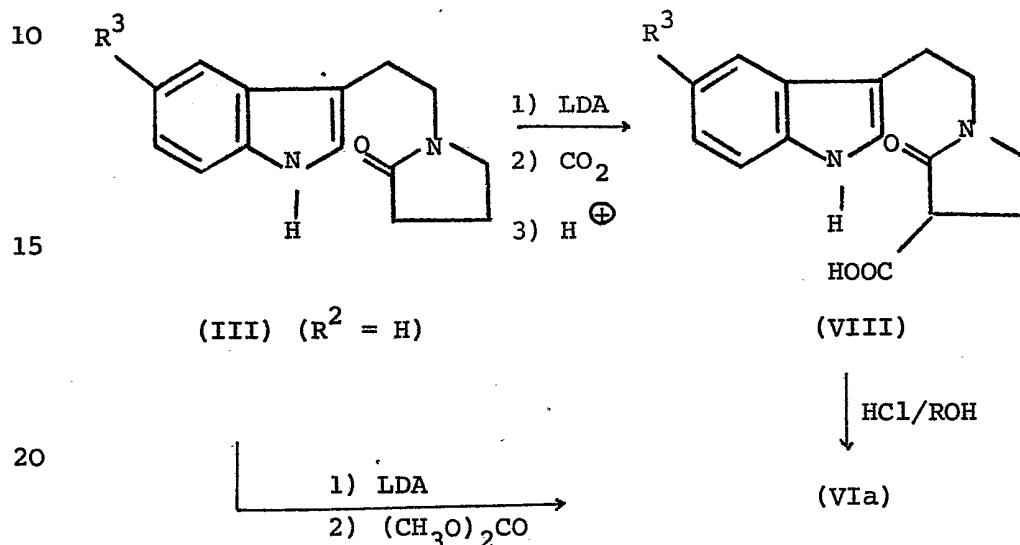
25 - les composés (VIb) à partir des lactames (III) pour lesquels R^2 est différent de l'hydrogène :



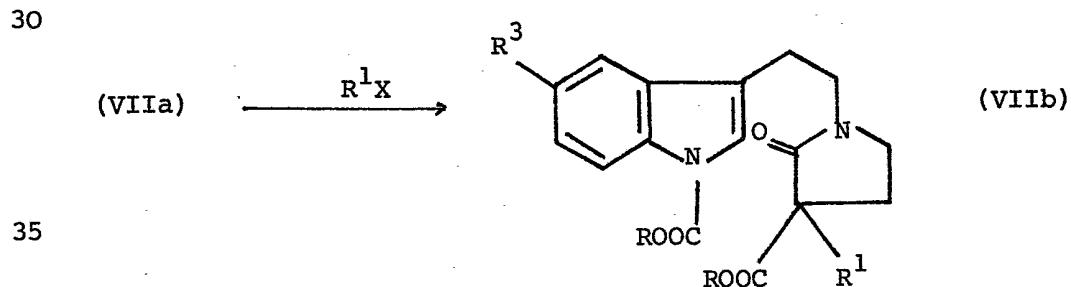
35 Le diisopropylamidure de lithium est formé "in situ" par addition à -78°C, d'une solution hexanique de butyllithium à une solution de diisopropylamine dans le tétrahydrofurane. Le lactame (III) et le chloroformiate (V) sont successivement ajoutés au milieu, à la même température.

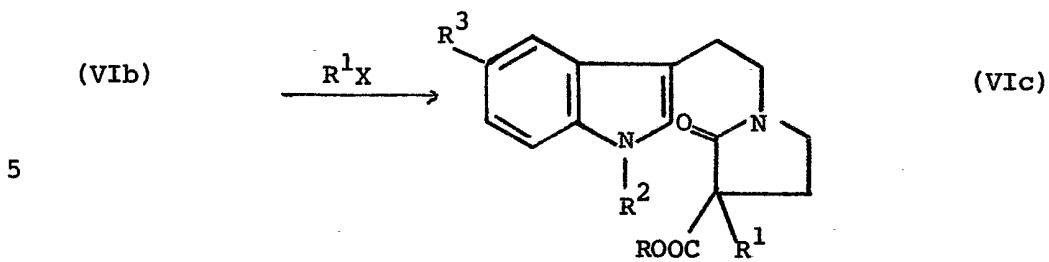
40 On peut obtenir sélectivement le composé (VIa) à partir

du lactame correspondant (III) ($R^2 = H$) en utilisant une variante consistant à remplacer le chloroformiate (V) par de l'anhydride carbonique. L'acide (VIII) ainsi obtenu peut être ensuite estérifié par simple traitement à température ambiante avec une 5 solution chlorhydrique ou sulfurique de l'alcool ROH. On peut aussi obtenir directement l'ester (VIa) ($R = CH_3$) en traitant le dianion provenant de (III) ($R^2 = H$) par la quantité stoechiométrique de carbonate de diméthyle.

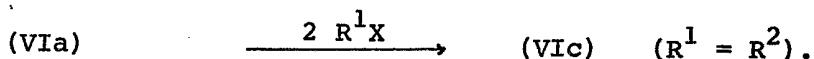


25 L'introduction d'un substituant R^1 différent de l'hydrogène peut être réalisée à ce stade de la synthèse par condensation des composés (VIa) et (VIb) avec un halogénure de formule R^1X dans laquelle R^1 a les significations précédentes et X est un halogène, obtenant ainsi respectivement les dérivés (VIIb) et (VIIc).



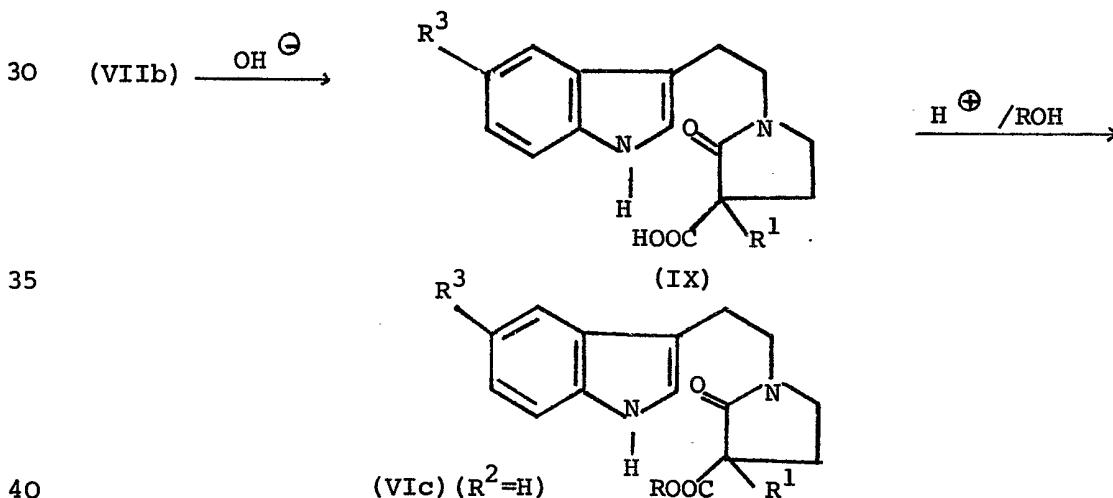


10 Enfin, l'alcoylation directe de (VIIa) dans les mêmes conditions, conduit au dérivé (VIIc) dans lequel $R^1 = R^2$



15 La réaction est effectuée dans un solvant inerte, tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou un alcool inférieur, notamment le tertiobutanol, en présence d'une base, telle qu'un hydrure de métal alcalin, notamment l'hydrure de sodium, un alcoolate de métal alcalin, notamment les méthylate et éthylate de sodium ainsi que le tertiobutylate de potassium, 20 ou un carbonate de métal alcalin, notamment les carbonates de sodium et de potassium. La température de réaction est comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant choisi.

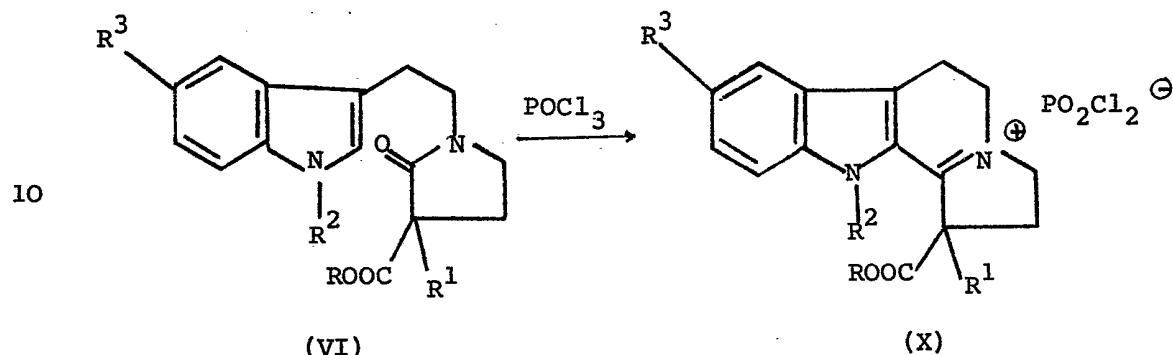
25 Le composé (VIIb) peut être transformé en dérivé (VIIc) ($R^2 = H$) par saponification par chauffage avec une solution hydro-alcoolique de soude suivie d'une réestérification, à température ambiante, dans une solution chlorhydrique ou sulfurique de l'alcool ROH :



Stade 3.

Les composés (VI a,b,c) regroupés sous la formule générale (VI) conduisent aux dérivés cyclisés (X) par traitement avec l'oxychlorure de phosphore.

5



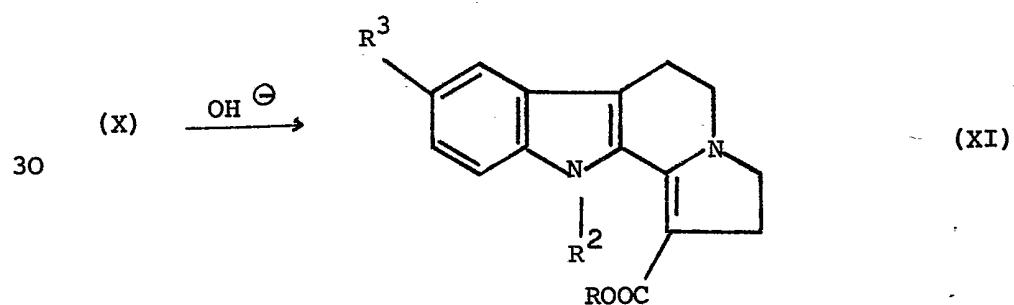
15

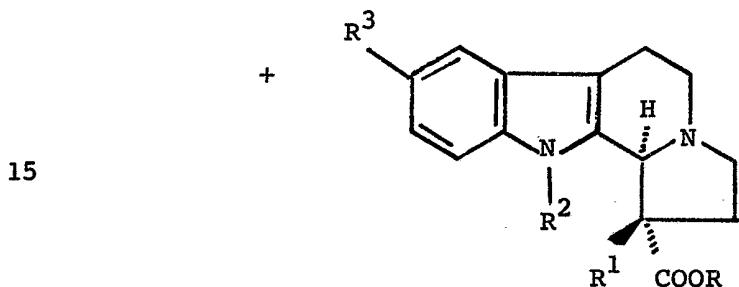
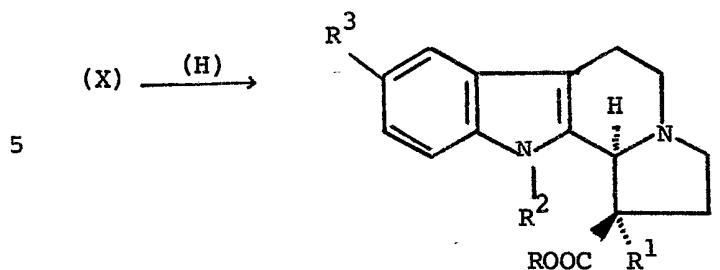
La réaction s'effectue soit au sein d'un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou l'acétonitrile avec un excès d'oxychlorure de phosphore, soit en utilisant ce dernier comme solvant. La température de réaction est comprise entre 15°C et la température d'ébullition du mélange.

Le composé (X) ou les perchlorates correspondants peuvent être directement utilisés dans l'étape suivante, mais ceux pour lesquels R¹ est l'hydrogène peuvent être préalablement transformés en énamine (XI) par traitement par de l'ammoniaque ou par un hydroxyde de métal alcalin, tel que la soude ou la potasse.

35 Stade 4.

La réduction de l'immonium (X) conduit à un mélange d'esters cis et trans (XII).





De même la réduction de l'énamine (XI) conduit à (XII) ($R^1 = H$) cis et trans.

La stéréosélectivité de la réaction dépend fortement des conditions expérimentales utilisées :

- La réduction de (X) ou (XI) soit par l'hydrogène dans l'acide acétique en présence de palladium sur charbon, soit par le borohydrure de sodium dans l'acide acétique, ou dans le méthanol additionné de petites quantités d'acide chlorhydrique 30 12N, conduit préférentiellement à l'isomère (XIII) cis.

- Par contre, la réduction de ces mêmes composés (X) et (XI) par le zinc en poudre dans l'acide acétique fournit préférentiellement l'isomère (XII) trans.

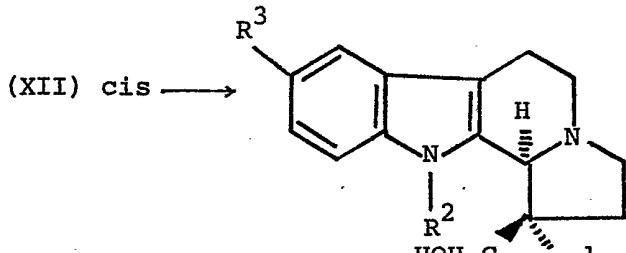
35 Ces diastéréoisomères (XII) cis et (XII) trans peuvent être aisément séparés par chromatographie sur colonne de silice. On peut aussi profiter de l'insolubilité dans l'éther éthylique de l'isomère cis pour le débarrasser de son isomère.

40 On peut également transformer tout l'isomère (XII) cis en isomère (XII) trans par épimérisation, à température ambiante, au sein d'une solution de l'alcoolate RONa^+ dans l'alcool ROH.

Stade 5.

La réduction des esters (XII) par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à température ambiante conduit aux alcools revendiqués (I) (cis) et (I) (trans).

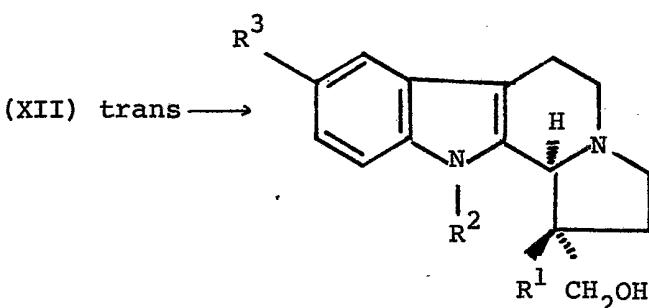
5



10

(I) cis

15



(I) trans

25

Ces alcools (XII) peuvent être acylés par traitement avec des anhydrides d'acides de formule $(R^4CO)_2$ ou des chlorures d'acides de formule R^4COCl .

La structure cis de l'un des diastéréoisomères a été déterminée par spectrographie RX. Les énantiomères d et l de chaque diastéréoisomère peuvent être séparés par des techniques classiques de dédoublement, par exemple par cristallisation fractionnée des tartrates, dibenzoyl-tartrates ou diparatolyl-tartrates ou plus commodément, par séparation des esters diastéréoisomères obtenus par traitement des mélanges d-l avec le chlorure de l'un des énantiomères de l'acide de Mosher, (J.A. Dale, D.L. Dull et H.S. Mosher, J. Org. Chem., 1969, 34, 2543) par exemple, l'acide (-)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl phénylacétique, puis régénération des alcools optiquement actifs par hydrolyse basique.

Les expériences et exemples suivants illustrent l'invention :

EXPERIENCE 1

[(indolyl-3)-2 éthyl]-1 pyrrolidinone-2

Dérivé (III) ($R^2=R^3=H$).

5 On chauffe à reflux un mélange de 100 grammes (0,64 mole) de tryptamine, 34 grammes (0,32 mole) de carbonate de sodium et 1250 cm^3 de méthoxy-2 éthanol. On ajoute, goutte à goutte, au milieu réactionnel, 21,7 grammes (0,624 mole) de bromo-4 butyrate d'éthyle.

10 Le reflux est maintenu pendant 24 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré à sec, repris par de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Les extraits organiques décantés sont lavés avec de l'acide chlorhydrique 2N, séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide.

15 On recueille 91 grammes (rendement : 65 %) de cristaux crème, F. = 138°C .

EXPERIENCE 2

[(méthyl-1 indolyl-3)-2 éthyl]-1 pyrrolidinone-2

Dérivé (III) ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = H$).

20 Mode opératoire a.

On lave plusieurs fois, avec du tétrahydrofurane anhydre, 5,76 grammes (0,12 mole) d'hydrure de sodium (à 50 % dans de l'huile). On met en suspension dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre et l'on ajoute une solution de 25 grammes (0,11 mole) de [(indolyl-3)-2 éthyl]-1 pyrrolidinone-2 dérivé (III) (expérience 1) dans 40 cm^3 de diméthylformamide anhydre. On laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 16,7 grammes (0,12 mole) d'iodure de méthyle dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après 30 trois heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'eau et extrait avec du chlorure de méthylène.

Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide. On obtient 13,4 grammes (rendement : 35 50 %) de cristaux crème, F. = $86-88^\circ\text{C}$.

Mode opératoire b.

On lave plusieurs fois au tétrahydrofurane anhydre 2,65 grammes (53 mmoles) d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. On met en suspension dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre et 40 ajoute, goutte à goutte, une solution de 10 grammes (44 mmoles)

d'[(indolyl-3)-2 éthyl]-1 pyrrolidone-2 (expérience 1) dans 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure, introduit 4,5 cm³ (53 mmoles) de diméthylcarbonate en solution dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et chauffe à reflux pendant 6 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé à sec, le résidu est repris par de l'eau et extrait au chlorure de méthylène.

Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide.

On récupère 9,26 grammes (rendement : 87 %) de cristaux crème, F. = 86-88°C.

EXPERIENCE 3

[(indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle
Dérivé (VIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$)

et [(méthoxycarbonyl-1 indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle

Dérivé (VIIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$).

On refroidit à -78°C une solution de 13,8 cm³ (0,092 mole) de diisopropylamine anhydre dans 50 cm³ de tétrahydrofurane sec.

On ajoute, goutte à goutte, 45,3 cm³ (0,092 mole) d'une solution de n-butyl lithium à 13 % dans l'hexane. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution de 10 grammes (0,044 mole) de dérivé (III) ($R^2 = R^3 = H$) (expérience 1) dans 300 cm³ de tétrahydrofurane puis, après 30 minutes d'agitation, 6,23 grammes (0,092 mole) de chloroformiate de méthyle. On agite encore à -78°C pendant une heure, on arrête le refroidissement et on ajoute au mélange réactionnel 250 cm³ d'eau et 250 cm³ de chlorure de méthylène.

La phase aqueuse est décantée et extraite avec du chlorure de méthylène. Les fractions organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide.

On obtient 10,2 grammes d'une huile brune, mélange de quatre composés séparables par chromatographie sur colonne de silice :

- 35 - dérivé (VIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$) ;
- dérivé (VIIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$) ;
- dérivé (III) ($R^3 = H$, $R^2 = COOCH_3$) ;
- dérivé (III) ($R^2 = R^3 = H$) produit de départ.

Le mélange des dérivés (VIa) et (VIIa) convient pour la suite des opérations et l'obtention des dérivés finaux XII

$(R^1 = R^2 = R^3 = H)$.

EXPERIENCE 4

[(méthyl-1 indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

5 Dérivé (VIIb) ($R = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3 à partir du dérivé (III) ($R^2 = Me$, $R^3 = H$) (expérience 2) ce composé a été obtenu sous forme d'huile (rendement : 52 %) après chromatographie sur colonne de silice.

10 EXPERIENCE 5

Acide [(indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylique.
Dérivé (VIII) ($R^3 = H$).

On refroidit à $-78^{\circ}C$ une solution de 22,3 grammes (0,22 mole) de diisopropylamine anhydre dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane sec. On ajoute, goutte à goutte, 117 cm^3 (0,22 mole) de solution à 12 % dans l'hexane de n-butyl lithium puis, après 15 minutes d'agitation, 20,1 grammes (0,088 mole) de dérivé (III) ($R^2 = R^3 = H$) (expérience 1) en solution dans 600 cm^3 de tétrahydrofurane. On agite le milieu pendant 30 minutes, puis 20 l'on fait buller du gaz carbonique sec pendant 3 heures.

On arrête le refroidissement et on ajoute dans le milieu 500 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N et 500 cm^3 de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est décantée et extraite au chlorure de méthylène. Les extraits organiques concentrés fournissent une 25 huile que l'on abandonne au repos 24 heures. Ce résidu huileux est ensuite repris par de la soude et l'on extrait au chlorure de méthylène. La phase aqueuse est acidifiée à l'acide chlorhydrique 6N puis extraite au chlorure de méthylène. Ces derniers extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide.

30 On obtient 20 grammes (rendement : 83 %) d'une huile brune directement utilisable dans la suite des opérations.

EXPERIENCE 6

Acide [(méthoxy-5 indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylique.

35 Dérivé (VIII) ($R^3 = OCH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 4.
Huile brune, rendement : 48 %.

EXPERIENCE 7

Acide [(fluoro-5 indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylique.

Dérivé (VIII) ($R^3 = F$).

5 Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 4.

Gomme claire, rendement : 55 %.

EXPERIENCE 8

[(indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

Dérivé (VIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$).

10 Mode opératoire A.

On agite pendant 16 heures à température ambiante, sous atmosphère d'azote, une solution de 17,4 grammes (0,064 mole) de dérivé (VIII) ($R^3 = H$) (expérience 5) dans 60 cm^3 de méthanol chlorhydrique 3,5N. Après concentration sous vide le résidu

15 huileux est repris par du chloroforme et filtré sur un lit de silice.

Le filtrat concentré fournit 14 grammes d'huile, rendement : 77 %.

Mode opératoire B.

20 On refroidit à -78°C une solution de 14,7 grammes (0,145 mole) de diisopropylamine anhydre dans 60 cm^3 de tétra-hydrofurane sec. On ajoute, goutte à goutte, 78,5 cm^3 (0,145 mole) de solution à 12 % dans l'hexane de n-butyllithium puis, après 15 minutes d'agitation, 15 grammes (0,066 mole) de dérivé 25 (III) ($R^2 = R^3 = H$) (expérience 1) dissous dans 400 cm^3 de tétra-hydrofurane sec. Le milieu est agité à -78°C pendant 30 minutes puis additionné de 5,9 cm^3 (0,07 mole) de carbonate de diméthyle.

30 On maintient l'agitation à -78°C pendant 2 heures, on laisse revenir à température ambiante, on ajoute 200 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N et on extrait le milieu réactionnel avec du chlorure de méthylène. Les extraits organiques, lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium, sont concentrés sous vide. On recueille 15,3 grammes d'huile (rendement : 80 %).

EXPERIENCE 9

35 [(méthoxy-5 indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

Dérivé (VIa) ($R^3 = OCH_3$, $R = CH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 7 à partir du dérivé (VIII) ($R^3 = OCH_3$) (expérience 6).

40 Cristaux crèmes, F. = 112-114°C (méthanol), rendement: 67 %.

EXPERIENCE 10

[(fluoro-5 indolyl-3)-2 éthyl]-1 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

Dérivé (VIIa) ($R^3 = F$, $R = CH_3$).

5 Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 7 à partir du dérivé (VIII) ($R^3 = F$) (expérience 7).

Cristaux crèmes, F. = 140-142°C, (chlorure de méthylène), rendement : 75 %.

EXPERIENCE 11

10 [(méthoxycarbonyl-1 indolyl-3)-2 éthyl]-1 éthyl-3 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

Dérivé (VIIb) ($R^1 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R = CH_3$).

15 On agite à température ambiante, pendant 1 heure une solution de 12,5 grammes (0,0364 mole) de dérivé (VIIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 3) et 4,50 grammes (0,040 mole) de tertiobutylate de potassium dans 120 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 8,5 grammes (0,055 mole) d'iodure d'éthyle. Après 2 heures 30 d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec du chlorure de méthylène, lavé avec de l'acide chlorhydrique 2N, puis avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et concentrée.

20 25 On obtient 9 grammes d'une huile contenant en proportions équivalentes les dérivés (VIIb) ($R^1 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R = CH_3$) et (VIIc) ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) que l'on peut séparer par chromatographie sur colonne de silice (éluant : toluène 7, acétate d'éthyle 3).

Dérivé (VIIb) 4,70 grammes d'huile (rendement molaire : 35 %).

Dérivé (VIIc) 3,95 grammes d'huile (rendement molaire : 35 %).

30 On peut aussi utiliser le mélange dans l'opération suivante.

EXPERIENCE 12

Acide [(indolyl-3)-2 éthyl]-1 éthyl-3 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylique.

35 Dérivé (IX) ($R^1 = C_2H_5$, $R^3 = H$).

On chauffe à 60°C pendant 6 heures une solution de 9,4 grammes (0,0252 mole) de dérivé (VIIb) ($R^1 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 11) et 5,65 grammes de potasse à 85 % dans 100 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, repris par de l'eau. La solution obtenue est acidifiée avec

de l'acide chlorhydrique 2N et extraite avec du chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés.

5 Par recristallisation du résidu, on obtient des cristaux blancs, F. = 150°C (éther isopropylique-méthanol), rendement : 72 %.

EXPERIENCE 13

[(indolyl-3)-2 éthyl]-1 éthyl-3 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

10 Dérivé (VIc) ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 8 à partir du dérivé (IX) ($R^1 = C_2H_5$, $R^3 = H$) (expérience 12) composé huileux, rendement : 85 %.

EXPERIENCE 14

15 [(éthyl-1 indolyl-3)-2 éthyl]-1 éthyl-3 oxo-2 pyrrolidine-3 carboxylate de méthyle.

Dérivé (VIc) ($R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R = CH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 2 à partir du dérivé (VIIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 8) en utilisant deux équivalents d'hydrure de sodium et d'iodure d'éthyle.

Composé huileux, rendement : 61 %.

EXPERIENCE 15

tétrahydro-2,3,5,6 11H-indolizino(8,7-b) indole-1 carboxylate de méthyle.

25 Dérivé (XI) ($R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$).

On chauffe à 50°C pendant 2 heures une solution de 11,6 grammes (0,040 mole) de dérivé (VIIa) ($R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 8) dans 30 cm³ d'oxychlorure de phosphore. L'évaporation à sec du milieu réactionnel laisse un résidu huileux constitué par le sel d'immonium (X) ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) qui est traité par de l'ammoniaque 6N et extrait avec du chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide.

35 On obtient 9,1 grammes (rendement : 83 %) de cristaux jaune clair, F. = 116°C.

EXPERIENCE 16

cis-hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole-1 carboxylate de méthyle.

Dérivé (XII) cis ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$).

40 On agite une solution de 34,1 grammes (0,13 mole) de

dérivé (XI) ($R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 15) dans 600 cm^3 d'acide acétique pur. On ajoute en petites portions 9,83 grammes (0,26 mole) de borohydrure de sodium. Après 1 heure d'agitation, la solution est concentrée au quart de son volume initial et versée sur de l'ammoniaque glacé. On extrait au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium puis concentrés. Les cristaux jaune clair recueillis sont triturés deux fois dans de l'éther éthylique chaud pour éliminer l'isomère trans minoritaire très soluble.

10 Les cristaux d'isomère cis sont filtrés et séchés : 22 grammes, $F. = 168^\circ\text{C}$, rendement : 62 %.

EXPERIENCE 17

cis hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole-1 carboxylate de méthyle.

15 Dérivé (XII) cis ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$).

On hydrogène à température ambiante à la pression atmosphérique, jusqu'à arrêt de l'absorption un mélange de 1 gramme (0,0037 mole) de dérivé (XI) ($R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 15), 0,1 gramme de charbon palladié et 50 cm^3 d'acide acétique pur. Après filtration du catalyseur, on évapore sous vide l'acide acétique. Le résidu repris par de l'ammoniaque est extrait au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide. On obtient un mélange des dérivés (XII) cis et (XII) trans dans un rapport 80/20 dont le traitement, analogue à celui de l'expérience 16, permet d'isoler l'isomère cis pur avec un rendement de 60 %.

EXPERIENCE 18

trans hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizine(8,7-b)indole-1 carboxylate de méthyle.

30 Dérivé (XII) trans ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$).

Mode opératoire a.

On agite, sous atmosphère d'azote, à température ambiante, une solution de 1 gramme (0,00372 mole) d'énamine (XI) ($R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 15) dans 5 cm^3 d'acide acétique pur et l'on ajoute par petites portions 1 gramme de zinc en poudre. On agite pendant 2 heures jusqu'à décoloration de la solution.

Le milieu réactionnel est filtré sur celite, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris par une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et extrait au chloroforme. Les

extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et concentrés sous vide.

On recueille 1 gramme (rendement : 99 %) d'une huile claire contenant 87 % de dérivé (XII) trans et 13 % de dérivé 5 (XII) cis que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol).

On obtient le dérivé (XII) trans sous forme d'une gomme claire (rendement : 70 %).

Mode opératoire b.

10 On prépare une solution de méthylate de sodium (2 mmoles) en ajoutant 50 mg de sodium, dans 10 cm³ de méthanol anhydre sous atmosphère d'azote sec. On introduit dans le milieu une solution de 2,7 grammes (10 mmoles) de dérivé (XII) cis (R¹ = R² = R³ = H, R = CH₃) (expérience 16) dans 15 cm³ de 15 méthanol anhydre. On agite pendant 12 heures à température ambiante, on ajoute 22 cm³ (2,2 mmoles) d'acide chlorhydrique 0,1N, on concentre sous vide pour éliminer le méthanol et on extrait. La phase aqueuse résiduelle est extraite au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium 20 et évaporés à sec. On recueille 2,6 grammes (rendement : 96 %) d'isomère (XII) trans sous forme de gomme claire.

EXPERIENCE 19

méthoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6 11H-indolizino(8,7-b)indole-1 carboxylate de méthyle.

25 Dérivé (XI) (R² = H, R³ = OCH₃, R = CH₃).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 15 à partir du dérivé (IVa) (R³ = OCH₃, R = CH₃) (expérience 9).

Cristaux jaune clair, F. = 121-126°C, rendement : 97 %.

EXPERIENCE 20

30 cis méthoxy-8 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)-indole-1 carboxylate de méthyle.

Dérivé (XII) cis (R¹ = R² = H, R³ = OCH₃, R = CH₃).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 16 à partir du dérivé (XI) (R³ = OCH₃, R = CH₃) (expérience 19).

35 Cristaux jaune clair, F. = 202°C, rendement : 62 %.

EXPERIENCE 21

fluoro-8 tétrahydro-2,3,5,6 1H-indolizino(8,7-b)indole-1 carboxylate de méthyle.

Dérivé (XI) (R² = H, R³ = F, R = CH₃).

40 Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 15 à

partir du dérivé (VIa) ($R^3 = F$, $R = CH_3$) (expérience 10).

Cristaux jaune clair, F. = 156°C, rendement : 75 %.

EXAMPLE 22

cis et trans fluoro-8 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b) indole-1 carboxylate de méthyle.

5 Dérivé (XII) cis et trans ($R^2 = H$, $R^3 = F$, $R = CH_3$).

Préparés selon le mode opératoire de l'expérience 16 à partir du dérivé (XI) ($R^2 = H$, $R^3 = F$, $R = CH_3$) (expérience 21).

10 Séparés par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène 95 méthanol 5).

Dérivé (XII) cis : cristaux jaune clair, F. = 135°C, rendement : 47 %.

Dérivé (XII) trans : huile brune.

Picrate : cristaux jaunes, F. = 200-202°C (éthanol), (rendement : 15 30 %).

EXPERIENCE 23

méthyl-11 tétrahydro-2,3,5,6 1H-indolizino(8,7-b) indole-1 carboxylate de méthyle.

Dérivé (XI) ($R^2 = R = CH_3$, $R^3 = H$).

20 Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 15 à partir du dérivé (VIb) ($R = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$) (expérience 4), huile jaune clair, rendement : 90 %.

EXPERIENCE 24

cis-méthyl-11 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b) indole-1 carboxylate de méthyle.

25 Dérivé (XII) cis ($R^1 = R^3 = H$, $R^2 = R = CH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 16 à partir du dérivé (XI) ($R^2 = R = CH_3$, $R^3 = H$) (expérience 23).

Cristaux crèmes, F. = 106°C, rendement : 45 %.

EXPERIENCE 25

cis-éthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b) indole-1 carboxylate de méthyle.

Dérivé (XII) cis ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$).

35 L'immonium (X) ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) est préparé selon le mode opératoire de l'expérience 15 à partir du dérivé (VIC) ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 13) mais, après évaporation du milieu réactionnel, le résidu est traité par une solution aqueuse de perchlorate de lithium. La solution obtenue est extraite avec du chlorure de méthylène.

40 Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et

concentrés sous vide. Le résidu est concrétisé dans de l'éther éthylique. Les cristaux jaunes obtenus sont filtrés et séchés. F. = 170°C, rendement : 90 %.

Le perchlorate d'immonium X isolé est alors réduit 5 selon le mode opératoire de l'exemple 16. Le dérivé (XII) cis ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) isolé sous forme de base est transformé en chlorhydrate.

Cristaux crèmes, F. = 258°C, rendement global en chlorhydrate du dérivé (XII) cis = 57 %.

10 EXPERIENCE 26

cis-diéthyl-1,11 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b) indole-1 carboxylate de méthyle.

Préparé selon le mode opératoire de l'expérience 25 à partir du dérivé (VIC) ($R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 14). Isolé sous forme d'huile claire, rendement = 44 %.

EXEMPLE 1

cis-hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b) indole.

Dérivé (I) cis ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

20 On agite, sous atmosphère d'azote, une suspension de 2,5 grammes (0,0656 mole) d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute, goutte à goutte, une solution de 17,7 grammes (0,0656 mole) de dérivé (XII) cis ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 17) dans 25 250 cm³ de tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation, on ajoute doucement 100 cm³ de tétrahydrofurane contenant 5 % d'eau, puis 10 grammes de sulfate de sodium. Les sels minéraux insolubles sont filtrés, lavés avec 200 cm³ de tétrahydrofurane chaud. Les filtrats rassemblés sont évaporés sous vide, et le 30 résidu obtenu est repris par de la soude N. Les cristaux sont filtrés de la solution, lavés à l'eau, essorés, séchés (15,7 grammes, F. = 234°C) et recristallisés dans 900 cm³ de méthanol).

On obtient 12,7 grammes de cristaux jaune pâle, rendement : 80 %, F. = 244°C.

35 EXEMPLE 2

trans-hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b) indole.

Dérivé (I) trans ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir 40 du dérivé (XII) trans ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 18).

Cristaux beiges, rendement : 75 %, F. = 197°C (méthanol).

EXEMPLE 3

cis-hydroxyméthyl-1 méthoxy-8 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole.

5 Dérivé (I) cis ($R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = OCH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir du dérivé (XII) cis ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$, $R = CH_3$) (expérience 20).

Cristaux vert pâle, F. = 245°C (éthanol), rendement : 72 %

10 EXEMPLE 4

cis-fluoro-8 hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole.

Dérivé (I) cis ($R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = F$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir du dérivé (XII) cis ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = F$, $R = CH_3$) (expérience 22). Isolé sous forme de chlorhydrate.

Cristaux vert pâle, F. = 242°C (éthanol), rendement : 50 %.

EXEMPLE 5

20 cis-hydroxyméthyl-1 méthyl-11 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole.

Dérivé (I) cis ($R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = CH_3$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir du dérivé (XII) cis ($R^1 = R^3 = H$, $R^2 = R = CH_3$) (expérience 24).

25 Isolé sous forme de chlorhydrate.

Cristaux beiges, F. = 166°C (éthanol), rendement : 77 %.

EXEMPLE 6

cis-éthyl-1 hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole.

30 Dérivé (I) cis ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir du dérivé (XII) cis ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R_3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 25).

Cristaux blancs : F. = 220°C (méthanol), rendement : 72 %.

35 EXEMPLE 7

cis-diéthyl-1,11 hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole.

Dérivé (I) cis ($R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = R^4 = H$).

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir du dérivé (XII) cis ($R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R = CH_3$) (expérience 40).

26. Isolé sous forme de picrate, F. = 218°C (éthanol-eau), rendement : 67 %.

EXAMPLE 8

cis-acétyloxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino (8,7-b) indole.

Dérivé (I) cis ($R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = \text{CH}_3\text{COO}-$).

On chauffe à 70°C pendant 3 heures, sous atmosphère d'azote, une solution de 14,5 grammes (0,060 mole) de dérivé (I) cis ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$) (exemple 1) dans un mélange de 60 cm³ d'anhydride acétique et de 100 cm³ de pyridine sèche.

Le milieu réactionnel est évaporé sous vide et le résidu repris par une solution de bicarbonate de sodium à 5 % dans l'eau. La phase aqueuse obtenue est extraite avec du chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont séchés sur du sulfate de sodium, et concentrés sous vide. Les cristaux recueillis sont recristallisés dans de l'éthanol à 95 %.

On obtient 12,7 grammes de cristaux blancs, rendement : 74 %, F. = 132°C.

EXAMPLE 9

Séparation des énantiomères du cis-hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino (8,7-b) indole

a) A une solution de 6,5 grammes (0,026 mole) de chlorure de (-)- α -méthoxy-trifluorométhylphénacétyle dans 40 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, goutte à goutte, à température ambiante, 2,63 grammes (0,026 mole) de triéthylamine, puis 5,98 grammes (0,0247 mole) du dérivé (I) cis ($R^1=R^2=R^3=R^4=H$) (exemple 1) en solution dans 800 cm³ de trétrahydrofurane.

Après agitation pendant 48 heures à température ambiante on filtre le chlorhydrate de triéthylamine et évapore à sec le filtrat. Le résidu est dissous dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol et la solution est filtrée sur un lit de silice. Après concentration, on obtient 9,7 grammes d'une huile constituée du mélange des esters diastéréoisomères. Leur séparation est effectuée par chromatographie liquide sous pression (support : silice ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol 9/1).

Chaque ester est obtenu sous forme d'huile.

b) Saponification des esters.

On agite pendant 16 heures à température ambiante, une solution de 1,6 grammes d'ester dans un mélange de 3,5 cm³ de soude 2N et 40 cm³ d'éthanol. Le précipité est filtré, rincé 5 avec de l'eau, essoré, séché sous vide et recristallisé dans du méthanol.

Alcool énantiomère provenant de l'ester de Rf plus élevé :

$$F = 258^{\circ}\text{C} \quad [α]_{436}^{20} = -0,069 \quad (\text{C}=3,32, \text{ MeOH})$$

10 Alcool énantiomère provenant de l'ester de Rf moins élevé :
 $F = 256^{\circ}\text{C} \quad [α]_{436}^{20} = +0,060 \quad (\text{C}=2,94, \text{ MeOH})$.

15 Les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques, qui sont rappelés ci-après, mettent en évidence les propriétés des dérivés de l'invention qui les rendent précieux en thérapeutique.

I - Etude toxicologique.

20 Cette étude, qui a porté sur les toxicités aiguë, chronique, retardée, la tolérance locale et générale et les effets tératogènes possibles, a permis de constater que les composés de l'invention sont parfaitement tolérés aussi bien par la voie orale que parentérale sans provoquer une quelconque réaction locale ou générale.

25 A titre d'exemple, la DL 50/kg/24h déterminée par la voie orale chez la souris, selon la méthode de Miller et Tainter, est supérieure à 300 mg pour tous les dérivés.

En outre, l'examen, chez le lapin, de la descendance à la troisième génération n'a mis en évidence aucun effet tératogène.

II - Etude pharmacologique.

30 Cette étude a porté sur différentes actions.

1°) Effets tensionnels.

Cette expérimentation est effectuée sur des lapins groupés par 5 en différents lots. Un cathétérisme de la carotide

est effectué et les animaux sont préparés pour l'enregistrement de la pression artérielle et de l'electrocardiogramme. L'animal est laissé au repos quelques instants, puis on lui injecte dans la veine marginale de l'oreille la substance à tester. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant qui indique les valeurs moyennes déterminées à l'intérieur de chaque lot.

10	Produit dérivé de l'exemple No.	Dose en mg/kg	Hypotension maximum en pourcentage	Durée de la phase hypotensive	Nombre de lapins présentant des troubles cardiaques
15	1	2	26,2	8'25"	0
20	2	2	26,8	6'12"	0
25	3	2	24,5	4'30"	1
	4	2	25,8	7'22"	0
	5	2	25,6	5'37"	1
	6	2	26,1	5'40"	1
	7	2	25,4	7'15"	0
	8	2	25,6	6'28"	0

On constate que les dérivés de l'invention produisent un effet hypotenseur net avec une tolérance cardiaque excellente puisque la fréquence des troubles cardiaques est très peu élevée (3 seulement des animaux sur les 35).

Ces résultats mettent en évidence la bonne activité hypotensive des dérivés de l'invention et une excellente tolérance cardiaque.

35 2°) Action vasodilatatrice cérébrale chez le lapin.

La mesure de la pression de perfusion artérielle chez le lapin anesthésié permet de mesurer les variations qualitatives de la résistance vasculaire cérébrale à l'écoulement, c'est-à-dire dans son sens hémorhéologique et non pariétal.

40 La technique utilisée consiste à intercaler, sur

l'animal héparinisé, entre la carotide commune et la carotide interne droite, une pompe péristatique sur un cathéter de polyéthylène silicone et à ligaturer les autres afférences artérielles, à savoir la carotide controlatérale ainsi que les 2 vertébrales. Cette pompe est réglée pour assurer immédiatement après ligature du segment carotidien mis hors circuit, un débit tel que la pression de perfusion dans le cathéter reste identique à la pression carotidienne antérieure. Ce débit est maintenu constant. Un bref temps de repos est ménagé au-delà duquel, le débit restant toujours constant, la pression de perfusion se stabilise définitivement, les adaptations vasculaires s'étant réalisées et déterminant un certain degré de résistance à l'écoulement du sang perfusé. Conjointement, un électrocardiographe est branché sur chaque animal.

15 L'action vaso-dilatatrice des dérivés de l'invention diminue cette résistance et entraîne par suite un abaissement de la pression de perfusion (PP).

Différents lots de 5 lapins reçoivent ainsi, pendant une minute dans la veine marginale d'une oreille les produits à tester en solution dans du sérum physiologique à la dose de 2 mg/kg.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant. La totalité des animaux a vu la pression de perfusion diminuer de façon significative tout en gardant un tracé électrocardiographique normal.

25

Dérivé de l'exemple No.	Diminution de la pression de perfusion	
	Valeur moyenne maximum (mm Hg).	Durée totale
1	35	10 mn
2	38	7 mn
3	44	8 mn
4	41	8 mn
5	50	7 mn
6	45	9 mn
7	38	10 mn
8	40	8 mn

3°) Anoxie curarique chez la souris.

Cette étude est effectuée chez la souris qui reçoit au temps 0, par injection intrapéritonéale, 20 mg/kg de triiodo-éthylate de gallamine. Les produits à tester sont administrés, 5 à la dose de 25 mg/kg, par la même voie, cinq minutes auparavant (temps -5 minutes) à des lots de 5 animaux, le lot témoin ne recevant aucun traitement.

Le temps d'apparition de la crise convulsive, de l'arrêt respiratoire et de l'arrêt cardiaque sont chronométrés à 10 partir du temps 0.

Les résultats, représentant les moyennes obtenues à l'intérieur de chaque lot, sont rassemblés dans le tableau suivant.

15	Dérivé de l'exemple No.	Délai d'apparition en secondes		
		Crise convulsive	Arrêt respiratoire	Arrêt cardiaque
20	Lot témoin	84	145	361
	1	121	254	582
	2	134	212	565
	3	148	238	540
	4	137	225	578
25	5	152	236	529
	6	128	240	533
	7	130	215	575
30	8	136	235	513

On peut constater que les délais d'apparition des différents symptômes sont considérablement allongés et que les dérivés de l'invention apportent une protection efficace contre les effets de l'anoxie.

35 Les résultats de ces études mettent en évidence l'exceptionnelle tolérance cardiaque générale ainsi que la faible toxicité des dérivés de l'invention. Leurs intéressantes propriétés vasorégulatrices de la micro-circulation et oxygénatrices au niveau du tissu cérébral les rendent très utiles en médecine humaine 40 et vétérinaire.

Le médicament de l'invention peut être présenté pour l'administration orale, sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, capsules, gouttes et sirop. Il peut aussi être présenté pour l'administration rectale sous forme de suppositoires et, 5 pour l'administration parentérale, sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire de 0,05 à 2 grammes contient avantageusement de 0,001 gramme à 0,050 gramme de principe actif, les doses administrables journalièrement pouvant varier de 0,001 10 gramme à 0,200 gramme de principe actif selon l'âge du patient et l'affection traitée.

On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

15 1. Comprimés.

Dérivé de l'exemple 1 0,010 gramme.

Excipient : stéarate de magnésium, talc, glucose, polyvinyl-pyrrolidone.

2. Comprimés dragéifiés.

20 Dérivé de l'exemple 2 0,005 gramme.

Excipient : lactose, amidon, talc, gélatine, oxyde de titane, sucre, gomme arabique, gomme laque, cire d'abeilles, jaune orangé.

3. Capsules.

25 Dérivé de l'exemple 4 0,025 gramme.

Excipient : talc, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

4. Ampoules injectables.

Dérivé de l'exemple 7 0,005 gramme.

Excipient : solvant isotonique q.s.p. 2 ml.

30 5. Suppositoires.

Dérivé de l'exemple 5 0,020 gramme.

Excipient : triglycérides semi-synthétiques.

Les études toxicologiques et pharmacologiques qui viennent d'être rapportées ont mis en évidence la bonne tolérance 35 des dérivés de l'invention, ainsi que leurs activités oxygénatrice et vaso-régulatrice cérébrales.

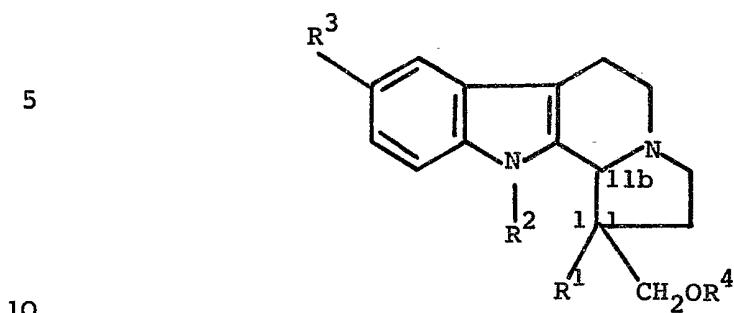
Le médicament de l'invention peut ainsi être administré à l'homme avec profit dans le traitement de tous les états inflammatoires et douloureux, quelle que soit leur étiologie ; 40 rhumatismes inflammatoires, chroniques, rhumatismes dégénératifs,

affections ab-articulaires, goutte aiguë, affections inflammatoires de la sphère oto-rhino-laryngologique, en traumatologie, en odonto-stomatologie, en chirurgie post-opératoire, en gynécologie, en urologie et en proctologie.

5 Ainsi, en augmentant le débit circulatoire cérébral et en facilitant l'utilisation de l'oxygène par la cellule nerveuse, le médicament de l'invention peut être administré à l'homme avec profit dans le traitement des troubles de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë ou chronique, des troubles de la 10 conscience, des traumatismes craniens et leurs séquelles et des affections d'origine vasculaire ou traumatique en ophtalmologie et oto-rhino-laryngologie.

REVENDICATIONS

1. Indolizino(8,7-b)indoles de formule :



dans laquelle :

R¹ et R² sont, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alcoyle ayant jusqu'à 4 atomes de carbone ;

15 R³ est l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle ; et

20 R⁴ est l'hydrogène ou un groupe acyle, leurs sels d'addition avec des acides et leurs isomères et mélanges d'isomères.

2. Indolizino(8,7-b)indoles suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R⁴ est un groupe alcanoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone.

3. Indolizino(8,7-b)indoles suivant la revendication 1, 25 qui sont :

a) le *cis*-hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole ;

b) le *trans*-hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole ;

30 c) le *cis*-hydroxyméthyl-1 méthoxy-8 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole ;

d) le *cis*-fluoro-8 hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole ;

e) le *cis*-hydroxyméthyl-1 méthyl-11 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole ;

f) le *cis*-éthyl-1 hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole ;

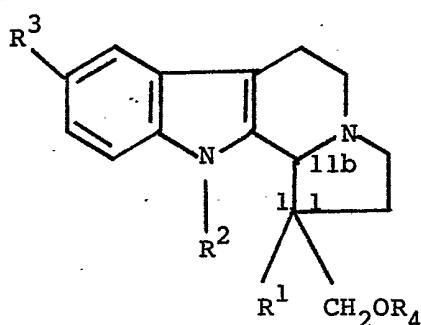
g) le *cis*-diéthyl-1,11 hydroxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-indolizino(8,7-b)indole.

40 h) le *cis*-acétyloxyméthyl-1 hexahydro-2,3,5,6,11,11b 1H-

indolizino(8,7-b)indole.

4. Procédé de préparation d'un indolizino(8,7-b)indole de formule :

5



10

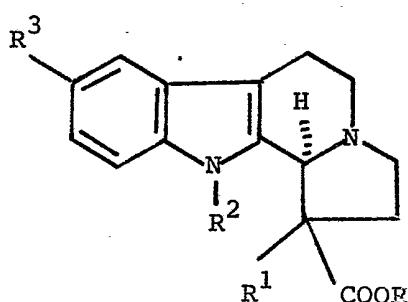
dans laquelle :

15 R¹ et R² sont, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alcoyle ayant jusqu'à 4 atomes de carbone ;

R³ est l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle ; et

20 R⁴ est l'hydrogène ou un groupe acyle ; et de leurs sels d'addition avec des acides, caractérisé en ce qu'il consiste à réduire un ester de formule :

25



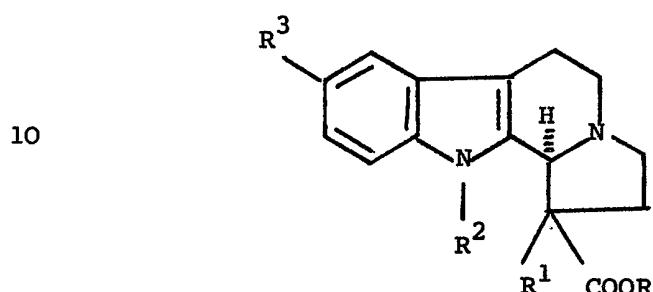
30

35 R étant alcoyle inférieur, pour obtenir l'indolizino-indole, dans lequel R⁴ est l'hydrogène de même configuration (cis ou trans) que dans l'ester de départ, puis pour obtenir l'indolizinoindole dans lequel R⁴ est acyle, à acyler l'indolizinoindole dans lequel R⁴ est l'hydrogène, et, pour obtenir le sel d'addition avec un acide, à salifier par un acide.

40

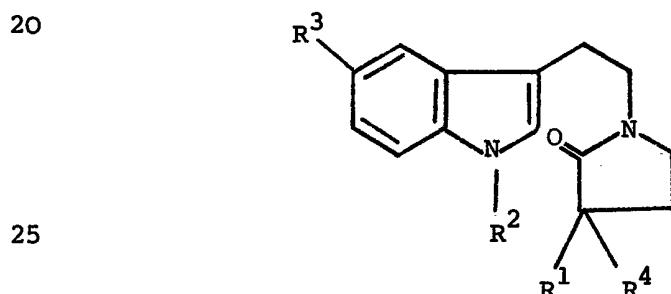
5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

6. Esters utiles pour la préparation des composés de la 5 revendication 1, de formule :



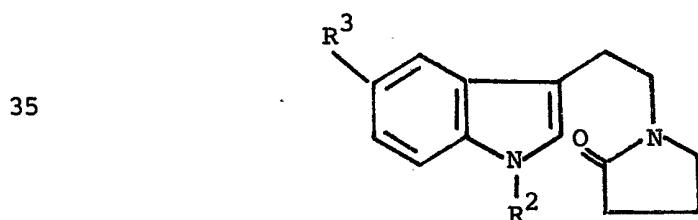
15 dans laquelle R, R¹, R² et R³ ont les significations et positions définies à la revendication 4.

7. Intermédiaires utiles pour la synthèse des composés de la revendication 1, de formule :



30 dans laquelle R⁴, qui est l'hydrogène ou -COOR et R, R¹, R² et R³ ont les significations et positions définies à la revendication 4.

8. Intermédiaires utiles pour la synthèse des composés de la revendication 1, de formule



dans laquelle R² et R³ ont les significations indiquées à la revendication 4.

9. Médicament à activités oxygénatrice et vaso-régulatrice cérébrales, caractérisé en ce qu'il comprend un indolizino-5 indole suivant l'une des revendications 1 à 3.