



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 209/04
 C 07 D 403/06
 C 07 D 413/06
 C 07 D 401/06

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

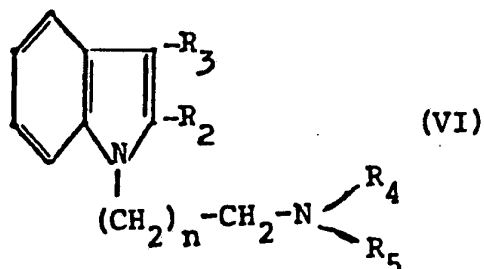
627 163

②① Numéro de la demande: 7056/77	⑦③ Titulaire(s): SANOFI, Paris (FR)
②② Date de dépôt: 08.06.1977	
③③ Priorité(s): 17.06.1976 FR 76 18365	⑦② Inventeur(s): Charles Pigerol, Saint-Ouen (FR) Paul de Cointet de Fillain, Sisteron (FR)
②④ Brevet délivré le: 31.12.1981	
④⑤ Fascicule du brevet publié le: 31.12.1981	⑦④ Mandataire: E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Procédés de préparation de nouveaux dérivés d'indole.

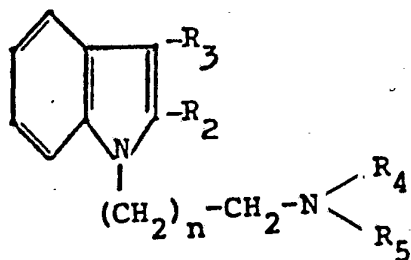
⑤⑦ On prépare les composés de formule VI - la signification des symboles est définie dans la revendication 1 - par réaction d'un indole correspondant avec soit une ω -halogénoamine soit d'abord avec le chloroacétate d'éthyle ou l'acrylonitrile et ensuite, après saponification jusqu'à l'acide carboxylique, avec une amine NHR_4R_5 , et l'amide formé est réduit. Les indoles de départ peuvent être obtenus par des méthodes bien connues de Fischer ou de Bichler.

Les composés de formule VI ainsi que leurs sels d'addition d'acide sont utiles en médecine comme agents anti-dépresseurs du système nerveux central.



REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule



dans laquelle:

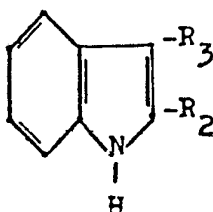
n est 1 ou 2,

R₂ représente un groupement phényle, isopropyle ou méthyl-1 cyclopropyle,

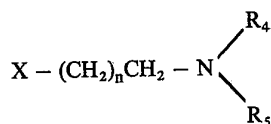
R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement isopropyle ou méthylthio, et

R₄ et R₅, qui sont identiques ou non, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, éthyle ou benzyle, ou bien, ensemble, une chaîne pentaméthylène, hexaméthylène, oxydiéthylène ou N-méthylaminodiéthylène,

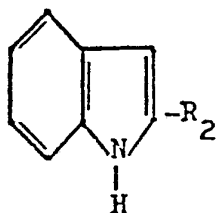
caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule



avec l'hydrure de sodium, puis on condense le dérivé sodé ainsi obtenu avec un halogénure de formule



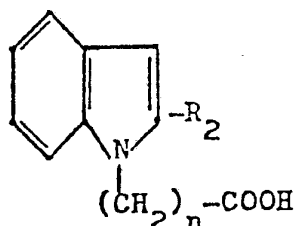
2. Procédé de préparation d'un composé de formule VI dans laquelle R₃ est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule



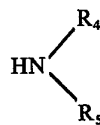
a) avec du chloroacétate d'éthyle, ou

b) avec l'acrylonitrile,

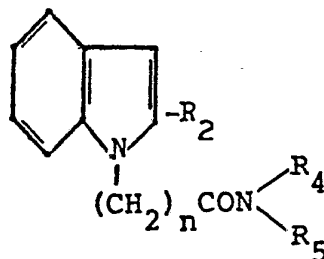
on saponifie l'ester ou le groupe nitrile, respectivement on fait réagir l'acide de formule



obtenu où n = 1 dans le cas de la réaction a ci-dessus, et n = 2 dans le cas de la réaction b, avec une amine de formule

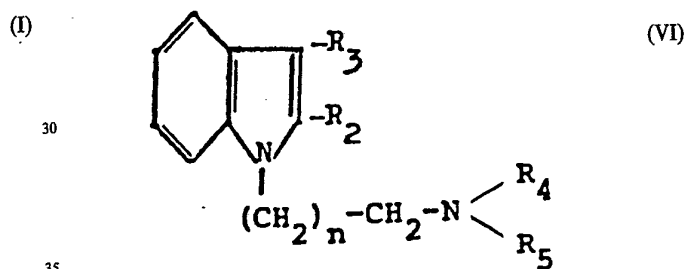


et l'on réduit l'amide ainsi obtenu de formule



au moyen d'hydrure mixte de lithium/aluminium.

La présente invention se rapporte à des procédés de préparation de nouveaux dérivés d'indole répondant à la formule:



dans laquelle:

n est 1 ou 2

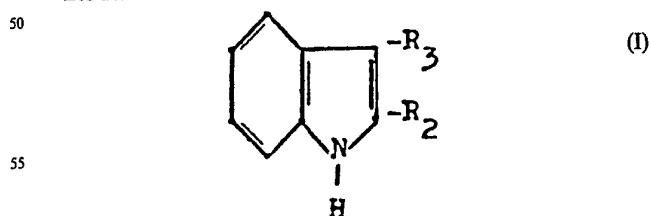
R₂ représente un groupement phényle, isopropyle ou méthyl-1 cyclopropyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement isopropyle ou méthylthio, et

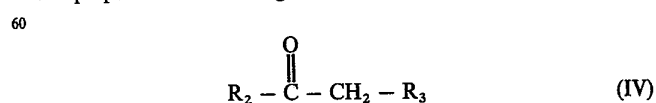
R₄ et R₅, qui sont identiques ou non, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, éthyle ou benzyle, ou bien, ensemble, une chaîne pentaméthylène, hexaméthylène, oxydiéthylène ou N-méthylaminodiéthylène.

Les procédés selon l'invention sont définis dans les revendications 1 et 2.

Les dérivés de formule I



dans laquelle R₃ est un groupe isopropyle ou méthylthio, peuvent être préparés en faisant réagir une cétone de formule générale:

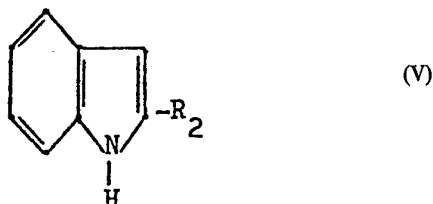


avec de la phénylhydrazine, puis en cyclisant la phénylhydrazone obtenue au moyen d'un agent déshydratant ou par thermolyse.

Le dérivé de formule I, dans laquelle R₂ représente un radical phényle et R₃ un radical méthylthio, peut être préparé en faisant

réagir du phényl-2 indole avec de la tio-urée, en présence d'éthanol et d'eau, puis avec du diméthylsulfate.

Les dérivés de formule II, dans laquelle n vaut 1, sont préparés en faisant réagir un dérivé répondant à la formule générale:



dans laquelle R_2 prend les mêmes valeurs que dans la formule I, avec du chloroacétate d'éthyle, puis en saponifiant l'ester obtenu.

Les dérivés de formule II, dans laquelle n vaut 2, sont préparés en faisant réagir un composé de formule V ci-dessus avec de l'acrylonitrile, en présence d'hydroxyde de N-benzyltriméthylammonium dans le dioxanne, puis en hydrolysant en milieu acide le produit obtenu.

Les dérivés d'indole de formule V sont connus ou peuvent être préparés par les méthodes générales de Fischer ou de Bischler.

Les produits préparés selon l'invention se sont révélés essentiellement utiles en tant que dérivés d'indole pharmacologiquement actifs; notamment, ils se sont révélés extrêmement utiles en tant qu'agent antidépresseur du système nerveux central.

Les exemples ci-dessous illustrent, de manière non limitative, les procédés de préparation selon l'invention.

Exemple 1:

Phényl-2 méthylthio-3 indole

On mélange dans un ballon de 2 l 120,5 g (0,6 mol) de phényl-2 indole, 95 g (1,25 mol) de thio-urée, 1 l d'éthanol pur et 200 ml d'eau et on ajoute par petites quantités 157,7 g (0,62 mol) d'iode en 45 min, le milieu réactionnel étant chauffé au bain-marie à 50°C. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 g de soude en 30 min, puis à nouveau 50 g de soude.

Après dissolution de la soude, on ajoute à température ambiante 80 g de diméthylsulfate. On porte au reflux pendant 30 min, on refroidit et on ajoute de l'eau jusqu'à précipitation du produit final. Ce dernier est filtré et lavé à l'eau de nombreuses fois. Après recristallisation dans un mélange hexane/benzène, on obtient le phényl-2 méthylthio-3 indole avec un rendement de 87%. Point de fusion: 103°C.

Exemple 2:

Phényl-2 isopropyl-3 indole

On cyclise la phénylhydrazone de l'isopropyl-3 acétophénone par chauffage à 135°C pendant 10 min, en présence de 3,5 parties d'acide polyphosphorique, contenant 4 parties d'anhydride phosphorique et 5 parties d'acide phosphorique à 85%.

Le produit obtenu est versé dans l'eau et le précipité qui se forme est filtré et séché. Après recristallisation dans l'heptane, on obtient le phényl-2 isopropyl-3 indole avec un rendement de 70%. Point de fusion: 115°C.

Exemple 3:

(Méthyl-1' cyclopropyl)-2 indole

Dans un réacteur de 500 ml muni d'un agitateur, d'un réfrigérant surmonté d'une garde desséchante, on introduit 250 g d'acide phosphorique à 85% et on y ajoute progressivement 200 g de P_2O_5 , le milieu étant sous atmosphère d'azote.

La formation d'acide polyphosphorique étant très exothermique, on refroidit le milieu jusqu'à 115°C et on ajoute de la phénylhydrazone de la méthyl(méthyl-1 cyclopropyl)cétone pulvérisée en prenant garde à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 125°C, cette dernière température étant maintenue pendant 20 min.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans l'eau glacée et le dérivé indolique est extrait à l'éther.

La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite et on obtient le (méthyl-1' cyclopropyl)-2 indole brut, lequel est purifié sur colonne de silice, avec un mélange heptane/benzène 50/50 comme éluant. Après recristallisation dans l'heptane, on obtient le (méthyl-1' cyclopropyl)-2 indole avec un rendement de 65%. Point de fusion: 62°C.

Par la méthode ci-dessus, mais en partant du produit de départ approprié, on a préparé le diisopropyl-2,3 indole avec un rendement de 50%. Point de fusion: 138°C.

10

Exemple 4:

(Phényl-2' indol-1' yl)-3 N-méthylpropionamide

a) Préparation du (cyano-2' éthyl)-1 phényl-2 indole

On ajoute à 72 g (0,37 mol) de phényl-2 indole dans 200 ml de dioxanne 6 ml d'hydroxyde de N-benzyltriméthylammonium, puis 26 ml (0,6 mol) d'acrylonitrile. On maintient le mélange pendant une nuit à 60°C au moyen d'un bain-marie thermostaté, puis on place le milieu réactionnel dans une glacière jusqu'à cristallisation du produit final. Après filtration et trois recristallisations dans l'éthanol, on obtient le (cyano-2' éthyl)-1 phényl-2 indole avec un rendement de 80%. Point de fusion: 90°C.

b) Préparation de l'acide (phényl-2' indol-1' yl)-3 propionique

Le (cyano-2' éthyl)-1 phényl-2 indole est chauffé au reflux de l'acide chlorhydrique à 36% et la presque totalité de l'acide précipite du milieu chaud. Après filtration et purification en passant par le sel de sodium de l'acide, on recristallise dans l'éthanol et on obtient l'acide (phényl-2' indol-1' yl)-3 propionique avec un rendement de 85%. Point de fusion: 129°C.

30

c) Préparation du (phényl-2' indol-1' yl)-3 N-méthylpropionamide

On agite 26,5 g (0,1 mol) d'acide (phényl-2' indol-1' yl)-3 propionique dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre et on ajoute 14 ml de triéthylamine. On maintient la température entre -5 et -10°C par un mélange de carboglace et d'acétone, puis on verse sur la solution 10 ml de chloroformiate d'éthyle dans un peu de tétrahydrofurane, en veillant à ce que la température ne dépasse pas 0°C. On laisse reposer 30 min à -5°C et on ajoute de la méthylamine préalablement refroidie à -10°C. On agite pendant quelques heures, puis on verse sur le milieu réactionnel 600 ml d'une solution aqueuse froide de soude à 5%, tout en continuant à agiter. L'huile qui se forme est extraite à l'éther qui est ensuite éliminé sous pression réduite. On recristallise l'amide obtenu dans l'isopropanol et on recueille le (phényl-2' indol-1' yl)-3 N-méthylpropionamide avec un rendement de 75%. Point de fusion: 126°C.

Exemple 5:

(Phényl-2 indol-1 yl)acétamide

a) Préparation de l'acide (phényl-2 indol-1 yl)acétique

On ajoute, sous atmosphère d'azote et en agitant, une solution de 20 g (0,105 mol) de phényl-2 indole dans 50 ml de diméthylformamide à une suspension de 5,5 g (0,115 mol) de NaH dans 100 ml de diméthylformamide, tout en surveillant le dégagement d'hydrogène. On ajoute ensuite 16 g (0,13 mol) de chloroacétate d'éthyle et on chauffe 3 h au bain-marie à 70°C. On verse ensuite le mélange dans de l'eau contenant un peu d'acide acétique et on extrait à l'éther. La phase étherée est alors lavée plusieurs fois à l'eau et séchée sur du sulfate de magnésium. On saponifie le (phényl-2 indol-1 yl)acétate d'éthyle obtenu au moyen d'une solution alcoolique de potasse à 20%. On évapore l'éthanol, on dissout le résidu à l'eau et on extrait à l'éther le phényl-2 indole qui n'a pas réagi.

La phase aqueuse est purifiée par ébullition sur du charbon actif et on acidifie par de l'acide chlorhydrique. Le précipité blanc qui se forme est recristallisé dans l'éthanol.

b) Préparation du (phényl-2 indol-1 yl)acétamide

Le mode opératoire utilisé est celui de l'exemple 4c, mais en partant d'acide (phényl-2 indol-1 yl)acétique et en ajoutant de

l'ammoniac liquide au lieu de méthylamine, le milieu réactionnel étant préalablement refroidi à -20°C . Après recristallisation dans

l'isopropanol, on obtient le (phényl-2 indol-1 yl)acétamide avec un rendement de 95%. Point de fusion: 190°C .

Par la même méthode, mais en partant des produits de départ appropriés, on a également préparé:

Composés	Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)	Rendement (%)
(Phényl-2 indol-1 yl) N-méthylacétamide	190 (isopropanol)	35
N-[(phényl-2 indol-1 yl)acétyl]morpholine	235 (toluène)	60
N-[(phényl-2 indol-1 yl)acétyl] N-méthylpipérazine	175 (cyclohexane/éthanol)	45
(Phényl-2 indol-1 yl) N,N-diméthylacétamide	161 (cyclohexane)	70
(Phényl-2 indol-1 yl) N,N-diéthylacétamide	128 (cyclohexane)	72
N-[(phényl-2 indol-1 yl)acétyl]pyrrolidine	184 (benzène)	37
N-[(phényl-2 indol-1 yl) acétyl]cyclohexylène-imide	147 (acétate d'éthyle)	65

Exemple 6:

(N-méthylamino-3' propyl)-1 phényl-2 indole

A température ambiante, on verse 5,56 g (0,02 mol) de (phényl-2' indol-1' yl)-3-N-méthylpropionamide, préparé comme à l'exemple 4, en solution dans un minimum de tétrahydrofurane, sur un mélange de 2,66 g (0,02 mol) de chlorure d'aluminium, 3,05 g (0,08 mol) de LiAlH_4 et 100 ml de tétrahydrofurane, le tout sous agitation. Après l'addition, on chauffe le mélange à reflux pendant 5 h, puis on laisse refroidir et on hydrolyse lentement, sous atmosphère d'azote et par de petits morceaux de glace.

Le gel formé est agité énergiquement avec de l'éther, puis filtré et lavé plusieurs fois à l'éther. Les phases étherées sont réunies et évaporées, sans aller à sec. Le produit est repris par de l'éther, lavé à l'eau et séché sur du sulfate de magnésium. Point de fusion du chlorhydrate: 187°C .

Par la méthode ci-dessus, mais en partant des produits de départ appropriés, on a également préparé:

Composés	Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)
Chlorhydrate de (méthylamino-2' éthyl)-1 phényl-2 indole	197 (isopropanol)
(Morpholino-2' éthyl)-1 phényl-2 indole	80 (hexane)
Oxalate acide de (diéthylamino-2' éthyl)-1 phényl-2 indole	180 (éthanol)
Dichlorhydrate de (N-méthylpipérazinyl-2' éthyl)-1 phényl-2 indole	180 (isopropanol)
Chlorhydrate de (amino-2' éthyl)-1 phényl-2 indole	222 (isopropanol)
Fumarate acide de (cyclohexylène-imino-2' éthyl)-1 phényl-2 indole	212 (éthanol)
Chlorhydrate de (amino-3' propyl)-1 phényl-2 indole	222 (isopropanol)

Exemple 7:

(Diméthylamino-3' propyl)-1 phényl-2 isopropyl-3 indole

Sous atmosphère d'azote sec, on mélange en agitant 23,5 g (0,1 mol) de phényl-2 isopropyl-3 indole, préparé comme à l'exemple 2, en solution dans 25 ml de diméthylformamide sec, avec une suspension de 2,9 g (0,12 mol) de NaH dans 50 ml de diméthylformamide sec, la température du mélange étant maintenue entre 10 et 15°C . Le temps d'addition est déterminé par l'intensité du dégagement d'hydrogène et est d'environ 15 min. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute 14 g (0,1 mol) de chloro-1 diméthylamino-3 propane, que l'on laisse réagir pendant 10 h à température ambiante, ou pendant 4 h à 50°C .

Lorsque la réaction est complète, on verse le milieu réactionnel dans une solution d'acide chlorhydrique glacée et on lave à l'éther pour éliminer le phényl-2 isopropyl-3 indole non alkylé.

On régénère la base à partir de son chlorhydrate, au moyen d'une solution de soude à 20%, on extrait à l'éther et on lave la solution étherée à l'eau, puis on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant.

Après recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'eau on obtient le (diméthylamino-3' propyl)-1 phényl-2 isopropyl-3 indole avec un rendement de 72%. Point de fusion: 166°C .

Par la méthode ci-dessus, mais en partant des produits de départ appropriés, on a également préparé:

Composés	Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)
Fumarate acide de (diméthylamino-3' propyl)-1 (méthyl-1' cyclopropyl)-2 indole	191 (méthanol)
Chlorhydrate de (diméthylamino-3' propyl)-1 phényl-2 pentanoyl-3 indole	190 (isopropanol).
Fumarate acide de (diméthylamino-3' propyl)-1 diisopropyl-2,3 indole	173-175 (méthanol)
Chlorhydrate de (diméthylamino-3' propyl)-1 phényl-2 méthylthio-3 indole	90
Chlorhydrate de (pipéridino-3' propyl)-1 phényl-2 indole	240 (isopropanol)