

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 595 352**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **87 00108**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 209/16; A 61 K 31/40.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 8 janvier 1987.

③0 Priorité : GB, 8 janvier 1986, n° 86 00398.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 37 du 11 septembre 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *GLAXO GROUP LIMITED.* — GB.

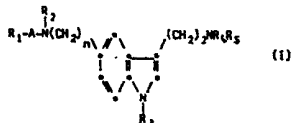
⑦2 Inventeur(s) : Keith Mills, Ian Harold Coates, David Ed-
mund Bays, Colin Frederick Webb et Michael Dennis
Dowle.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Martin, Schrimpf,
Warcoin et Ahner.

⑤4 Dérivés de l'indole utiles comme médicaments et procédé et intermédiaires pour leur préparation.

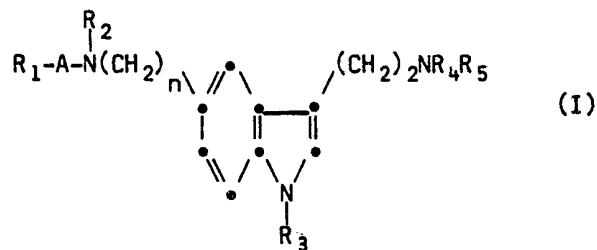
⑤7 Dérivés de l'indole utiles comme médicaments et procédé
et intermédiaires pour leur préparation; les dérivés de l'indole
répondent à la formule I



FR 2 595 352 - A1

dans laquelle R₁ est H, un alkyle en C₁₋₆, un cycloalkyle en C₃₋₇, un phényle ou un phényl-alkyle en C₁₋₄. R₂ et R₃ sont indépendamment H ou un alkyle en C₁₋₃. R₄ et R₅ sont indépendamment H, un alkyle en C₁₋₃ ou un 2-propényle; A est -CO- ou -SO₂-, n est 2 à 5 sous réserve que R₁ n'est pas H lorsque A est -SO₂-, et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables; ces composés à activité vasoconstrictrice puissante et sélective sont utiles pour le traitement de la migraine; des procédés et des intermédiaires pour leur préparation sont également décrits.

L'invention fournit des dérivés d'indole de formule générale I :



dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 ou cycloalkyle en C_3-C_7 , ou un groupe phényle ou phénylalkyle (C_1-C_4) ;
- 5 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
- 10 R_4 et R_5 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 ou un groupe 2-propényle ;
- A représente $-CO-$ ou $-SO_2-$; et
- 15 n représente un entier de 2 à 5 ; (sous réserve que R_1 ne représente pas un hydrogène lorsque A représente $-SO_2-$) et les sels et solvates (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables de ceux-ci.

L'invention couvre tous les isomères optiques des composés de formule I et leurs mélanges, y compris leurs mélanges racémiques.

- 20 Dans la formule générale I, les groupes alkyles peuvent être des groupes alkyles à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, tels que les groupes méthyle, éthyle ou isopropyle. Le groupe cycloalkyle peut par exemple être un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle.

- 25 Le fragment alkyle d'un groupe phénylalkyle (C_1-C_4) peut être par exemple un fragment méthyle ou éthyle.

- 30 Dans une catégorie des composés de formule I le groupe R_1 peut être un groupe alkyle en C_1-C_6 , phényle ou phénylalkyle (C_1-C_4).

En général, le groupe R_1 est de préférence un groupe méthyle ou phényle.

Dans les composés de formule I, n peut être un des entiers 3, 4 ou 5, mais de préférence l'entier 2.

5 Une catégorie préférée des composés représentés par la formule générale I est celle dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène. Une autre catégorie préférée des composés est celle dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène.

10 Une autre catégorie préférée des composés est celle dans laquelle R_4 et R_5 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle. On préfère que le nombre total des atomes de carbone de R_4 et R_5
15 ne dépasse pas 2.

Un composé particulièrement important selon l'invention est le N-[2-[3-[2-(méthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-méthanesulfonamide et ses sels et solvates (par exemple hydrates) physiologiquement
20 acceptables.

Les sels physiologiquement acceptables appropriés des indoles de formule générale I comprennent les sels d'addition d'acides formés avec des acides minéraux ou organiques, par exemple les chlorhydrates, brom-
25 hydrates, sulfates, nitrates, phosphates, oxalates, tartrates, citrates, fumarates, maléates, succinates et sulfonates, par exemple mésylates. D'autres sels peuvent être utiles pour la préparation des composés de formule I par exemple les produits d'addition du créatininesulfate.

30 Il convient de noter que l'invention s'étend aux autres équivalents physiologiquement acceptables des composés selon l'invention, c'est-à-dire les composés

physiologiquement acceptables qui sont transformés in vivo en le composé parent. Des exemples de tels équivalents comprennent les dérivés N-acylés présentant une labilité métabolique qui sont physiologiquement acceptables.

Les composés de l'invention provoquent une constriction sélective du lit artériel carotidien chez le chien anesthésié tout en ayant un effet négligeable sur la pression sanguine. Leur action vasoconstrictrice sélective a été démontrée in vivo.

Les composés de l'invention sont utiles pour le traitement de la douleur résultant de la dilatation du lit vasculaire carotidien, en particulier de la migraine et de la céphalée vasculaire de Horton.

L'invention fournit également une composition pharmaceutique convenant à l'emploi en médecine humaine qui comprend au moins un composé de formule I ou un sel ou solvate (par exemple hydrate) physiologiquement acceptable de celui-ci et présentée pour l'administration selon une voie appropriée quelconque. Ces compositions peuvent être présentées de façon classique par emploi d'un ou plusieurs supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

Donc, les composés selon l'invention peuvent être présentés pour l'administration orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme appropriée à l'administration par inhalation ou insufflation.

Pour l'administration orale, les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme par exemple de comprimés ou de capsules préparés de façon classique avec des excipients pharmaceutiquement acceptables tels que

des liants (par exemple de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, de la polyvinylpyrrolidone ou de l'hydroxypropylméthyl-cellulose) ; des charges (par exemple le lactose, la cellulose microcristalline ou le phosphate de calcium) ;
5 des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, le talc ou la silice) ; des désintégrants (par exemple l'amidon de pomme de terre ou l'amidon-glycolate de sodium) ; ou des agents mouillants (par exemple le laurylsulfate de sodium). Les comprimés peuvent être
10 enrobés selon des procédés bien connus dans l'art. Les préparations liquides pour l'administration orale peuvent être par exemple sous forme de solutions, de sirops ou de suspensions ou elles peuvent être présentées sous forme d'un produit sec destiné à être reconstitué avec de
15 l'eau ou un autre véhicule approprié avant l'emploi. Ces préparations liquides peuvent être préparées de façon classique avec des additifs pharmaceutiquement acceptables, tels que des agents de suspension (par exemple du sirop de sorbitol, de la méthylcellulose ou
20 des graisses comestibles hydrogénées) ; des agents émulsifiants (par exemple la lécithine ou la gomme arabique) ; des véhicules non aqueux (par exemple l'huile d'amandes, des esters huileux ou l'alcool éthylique) ; et des conservateurs (par exemple les
25 p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique).

Pour l'administration buccale, les compositions peuvent être sous forme de comprimés ou de pastilles préparés de façon classique.

30 Les composés de l'invention peuvent être présentés pour l'administration parentérale par injection. Les compositions injectables peuvent être présentées sous des formes unitaires d'administration, par

exemple des ampoules ou dans des récipients multidoses avec addition d'un conservateur.

Les compositions peuvent être sous forme de suspensions, de solutions ou d'émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de compositions, tels que des agents de suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. Sinon l'ingrédient actif peut être sous forme d'une poudre destinée à être reconstituée avec un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène, avant l'emploi.

Les composés de l'invention peuvent également être présentés sous forme de compositions rectales, telles que des suppositoires ou des lavements à garder contenant par exemple des bases classiques pour suppositoire, telles que du beurre de cacao ou d'autres glycérydes.

Pour l'administration par inhalation, les composés selon l'invention sont de façon pratique présentés sous forme d'un aérosol délivré par des récipients sous pression avec emploi d'un propulseur approprié, par exemple le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le bioxyde de carbone ou un autre gaz approprié ou à l'aide d'un nébuliseur. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose unitaire peut être déterminée grâce à une valve délivrant une quantité dosée. Des capsules ou des cartouches, par exemple en gélatine, pour l'emploi dans un inhalateur ou un insufflateur peuvent être présentées pour contenir une poudre mixte faite d'un composé de l'invention et d'une base appropriée en poudre telle que du lactose ou de l'amidon.

Une posologie proposée des composés de l'invention pour l'administration orale, parentérale, buccale ou rectale à l'homme (ayant un poids corporel moyen d'environ 70 kg par exemple) pour le traitement de la migraine est de 0,1 à 100 mg de l'ingrédient actif par dose unitaire peuvent être administrée par exemple 1 à 4 fois par jour. Il convient de noter qu'il peut être nécessaire de modifier comme il est habituel la posologie selon l'âge et le poids du patient ainsi que la gravité de l'état à traiter.

Pour l'administration orale, une dose unitaire contient de préférence de 2 à 50 mg d'ingrédient actif. Une dose unitaire pour l'administration parentérale contient de préférence 0,2 à 5 mg de l'ingrédient actif.

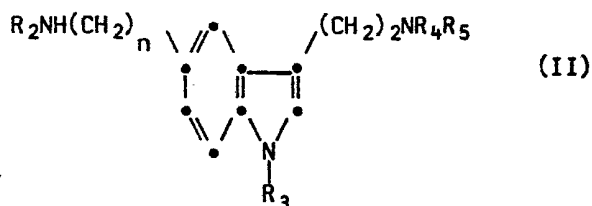
Les compositions en aérosol sont de préférence conçues pour que chaque dose ou "bouffée" délivrée par un aérosol sous pression contienne 0,2 à 2 mg d'un composé de l'invention et que chaque dose administrée par des capsules ou des cartouches dans un inhalateur ou un insufflateur contienne 0,2 à 20 mg. La posologie journalière globale par inhalation est dans la gamme de 1 mg à 100 mg. L'administration peut être répétée plusieurs fois par jour, par exemple 2 à 8 fois avec chaque fois prise de 1, 2 ou 3 doses.

Les composés de l'invention peuvent si on le désire être administrés en association avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques tels que des analgésiques, des agents anti-inflammatoires et des anti-nauséux.

Selon un autre aspect de l'invention, les composés de formule I et leurs sels ou solvates (par

exemple hydrates) physiologiquement acceptables peuvent être préparés selon les procédés généraux précités. Dans les procédés suivants, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A et n sont comme définis pour la formule générale I sauf indication contraire.

Selon un procédé général (A), on peut pour préparer un composé de formule générale I, faire réagir un composé de formule générale II



ou un sel de celui-ci (par exemple un sel d'addition
10 d'acide organique ou minéral tel qu'un composé d'addi-
tion de type chlorhydrate, bromhydrate, maléate, sulfate
ou créatininesulfate) ou un dérivé N-silylé de celui-ci
ou un dérivé protégé de celui-ci avec un agent intro-
duisant le groupe R_1A .

15 Des agents appropriés servant à introduire le groupe R_1A comprennent les acides de formule générale R_1AOH ou les agents d'acylation leur correspondant.

Les agents d'acylation que l'on peut utiliser en pratique dans le procédé ci-dessus comprennent les halogénures d'acides (par exemple les chlorures d'acides carboxyliques et les chlorures de sulfonyle), les esters alkyliques (par exemple l'ester méthylique ou éthylique), les esters activés (par exemple l'ester 2-(1-méthyl-

pyridylique)), les anhydrides symétriques, les anhydrides mixtes ou d'autres dérivés activés d'acides carboxyliques tels que ceux classiquement utilisés dans la synthèse des peptides.

5 Le procédé peut être réalisé dans un milieu réactionnel aqueux ou non aqueux approprié, de façon pratique à une température de - 70 à + 150°C. Donc, le procédé utilisant un halogénure d'acide, un ester activé ou un anhydride peut être réalisé dans un milieu réactionnel
10 approprié tel qu'un amide (par exemple le N,N-diméthylformamide) ou l'hexaméthylphosphoramidate, un éther (par exemple le tétrahydrofurane), un ester (par exemple l'acétate d'éthyle), un nitrile (par exemple l'acéto-
15 nitrile), un halogénoalcane (par exemple le dichlorométhane) ou leurs mélanges, facultativement en présence d'une base organique, par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine, ou une base minérale, telle que le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium. La base organique peut également
20 servir de solvant réactionnel. La réaction est de préférence effectuée à une température de - 5 à + 25°C.

 La réaction utilisant un ester alkylique peut être effectuée dans un milieu réactionnel approprié tel qu'un alcool (par exemple le méthanol), un amide (par
25 exemple le diméthylformamide), un éther (par exemple le tétrahydrofurane) ou leurs mélanges et de façon pratique à une température de 0 à 100°C.

 Lorsque A représente -CO-, on peut également utiliser des acides carboxyliques de formule $R_1\text{COOH}$ dans
30 la préparation des composés de formule I. La réaction est de façon souhaitable effectuée en présence d'un agent de couplage, par exemple le N,N'-carbonyldiimidazole ou un

carbodiimide tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. La réaction peut être effectuée dans un milieu réactionnel approprié tel qu'un halogénoalcane (par exemple le dichlorométhane), un nitrile (par exemple l'acétonitrile),
5 un amide (par exemple le diméthylformamide) ou un éther (par exemple le tétrahydrofuranne) de façon pratique à une température de - 50 à + 50°C, de préférence de - 5 à + 30°C. La réaction peut également être effectuée en l'absence d'un agent de couplage dans un milieu réactionnel approprié, tel qu'un hydrocarbure (par exemple
10 le toluène ou le xylène), de façon pratique à une température de 50 à 120°C.

On peut, pour préparer un composé de formule générale I dans laquelle R₁A représenté -CHO, chauffer un
15 composé de formule générale II avec du formiate d'éthyle, éventuellement en présence d'un solvant, par exemple l'éthanol.

Les composés de formule générale II sont nouveaux et font également partie de l'invention.

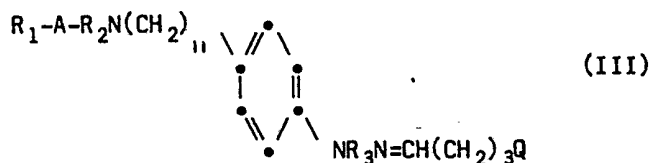
20 Les composés de formule générale II dans laquelle R₂ est un atome d'hydrogène peuvent être préparés par exemple par réduction d'un composé correspondant ayant un groupe réductible approprié comme substituant de la position 5, tel que $-(CH_2)_{n-1}CN$ ou un
25 groupe alcényle cyano-substitué correspondant. La réduction peut être effectuée par hydrogénation catalytique ou avec un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium.

De tels nitriles sont nouveaux et font partie
30 de l'invention. Ces composés peuvent être préparés par exemple par cyclisation d'une hydrazone appropriée de façon analogue au procédé général (B) décrit ci-après.

Sinon, les intermédiaires ayant un substituant 5-(cyano-alcényle) peuvent être préparés par réaction d'un indole-5-carboxaldéhyde approprié avec un phosphonate de cyano-alkyle.

5 Les composés de formule générale II dans laquelle R_2 est un groupe alkyle peuvent être préparés par exemple par réduction d'un nitrile correspondant en présence d'une amine R_2NH_2 ou par réaction d'un composé de formule II, dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène, 10 avec un agent d'alkylation approprié.

Selon un autre procédé général (B), on peut préparer les composés de formule I par cyclisation d'un composé de formule générale III :



15 dans laquelle Q est le groupe NR_4R_5 (ou un dérivé protégé de celui-ci) ou un groupe ou atome labile tel qu'un atome d'halogène (par exemple de chlore ou de brome) ou un groupe acyloxy (par exemple un groupe acyloxy carboxylique ou sulfonique, tel qu'un groupe acétoxy, chloroacétoxy, dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, p-nitrobenzoyloxy, 20 p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy).

La réaction peut de façon pratique être effectuée dans des milieux réactionnels aqueux ou non aqueux et à des températures de 20 à 200°C, de préférence de 50 à 125°C.

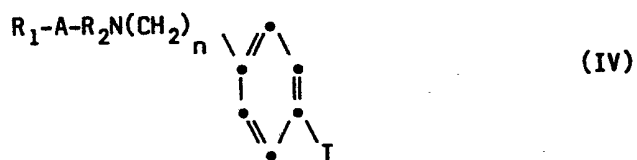
Des modes de réalisation particulièrement pratiques du procédé sont décrit ci-après.

Lorsque Q est le groupe NR_4R_5 (ou un dérivé protégé de celui-ci), le procédé est de façon souhaitable effectué en présence d'ester polyphosphate dans un milieu réactionnel qui peut comprendre un ou plusieurs solvants organiques, de préférence des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme, le dichlorométhane, le dichloroéthane, le dichlorodifluorométhane ou leurs mélanges. L'ester polyphosphate est un mélange d'esters que l'on peut préparer à partir de pentoxyde de phosphore, d'éther diéthylique et de chloroforme selon le procédé décrit dans "Reagents for Organic Synthesis" (Fieser et Fieser, John Wiley and Sons, 1967).

Sinon, la cyclisation peut être effectuée dans un milieu réactionnel aqueux ou non aqueux en présence d'un catalyseur acide. Lorsqu'on emploie un milieu aqueux, ce peut être un solvant organique aqueux tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol) ou un éther aqueux (par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne) ainsi que des mélanges de tels solvants. Le catalyseur acide peut être par exemple un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique concentrés ou un acide organique tel que l'acide acétique (dans certains cas, le catalyseur acide peut également agir comme solvant de la réaction). Dans un milieu réactionnel anhydre qui peut comprendre par exemple un ou plusieurs éthers (tels que ceux précédemment décrits) ou esters (tels que l'acétate d'éthyle) le catalyseur acide est généralement un acide de Lewis tel que le trifluorure de bore, le chlorure de zinc ou le chlorure de magnésium.

Lorsque Q est un atome ou groupe labile tel qu'un atome de chlore ou de brome, la réaction peut être effectuée dans un solvant organique aqueux tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol) en l'absence d'un catalyseur acide, de façon pratique à une température de 20 à 200°C, de préférence de 50 à 125°C. Ce procédé provoque la formation d'un composé de formule I dans laquelle R_4 et R_5 sont tous deux des atomes d'hydrogène.

Selon un mode de réalisation particulier de ce procédé, on peut préparer directement les composés de formule I par réaction d'un composé de formule générale IV :



(dans laquelle T est un groupe $-NR_3NH_2$)
ou un sel de celui-ci,
avec un composé de formule V :



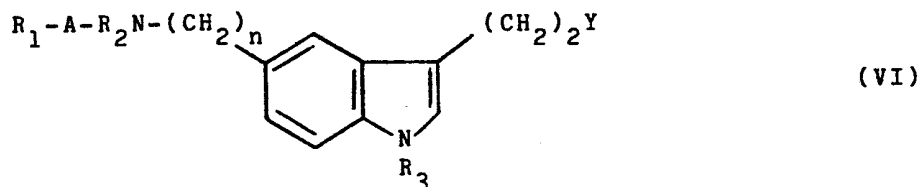
(dans laquelle Q est comme défini ci-dessus) ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci (tel qu'un acétal ou cétal, formé par exemple avec un orthoformiate d'alkyle ou un diol approprié, ou protégé sous forme d'un complexe

d'addition bisulfite) en utilisant les conditions appropriées décrites ci-dessus pour la cyclisation des composés de formule générale III. On notera que dans ce mode de réalisation du procédé de cyclisation (B),
 5 il se forme comme intermédiaire un composé de formule générale III que l'on peut faire réagir in situ pour former le composé désiré de formule générale I.

Les composés de formule générale III peuvent, si on le désire, être isolés comme intermédiaires pendant le procédé de préparation des composés de formule I dans lequel on fait réagir un composé de formule IV ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci avec un composé de formule V ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci, dans l'eau ou dans un solvant approprié, tel qu'un alcool
 10 aqueux (par exemple le méthanol), à une température par exemple de 20 à 30°C. Si on utilise un acétal ou un cétal d'un composé de formule V, il peut être nécessaire d'effectuer la réaction en présence d'un acide (par exemple l'acide acétique ou chlorhydrique).

20 Les composés de formule générale IV peuvent être préparés par exemple à partir des composés nitro correspondant (c'est-à-dire ceux dans lesquels T est $-\text{NO}_2$), selon des modes opératoires classiques.

Un autre procédé général (C) pour préparer
 25 les composés de formule générale I comprend la réaction d'un composé de formule générale VI :



(dans laquelle Y est un atome ou groupe facile à déplacer) ou un dérivé protégé de celui-ci avec une amine de formule R_4R_5NH .

5 La réaction de déplacement peut de façon pratique être effectuée sur les composés de formule VI dans laquelle Y est un atome d'halogène (par exemple de chlore, de brome ou d'iode) ou un groupe OR_6 où OR_6 est par exemple un groupe acyloxy qui peut dériver d'un acide
10 carboxylique ou sulfonique, tel qu'un groupe acétoxy, chloroacétoxy, dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, p-nitrobenzyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthane-sulfonyloxy.

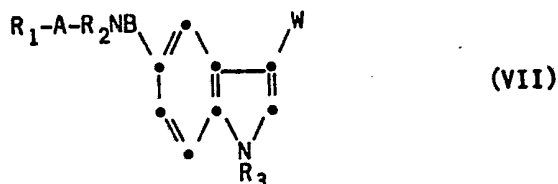
La réaction de déplacement peut de façon pratique être effectuée dans un solvant organique inerte
15 (facultativement en présence d'eau) dont des exemples comprennent des alcools, par exemple l'éthanol ; des éthers cycliques, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ; des éthers acycliques par exemple l'éther diéthylique ; des esters, par exemple l'acétate d'éthyle ;
20 des amides, par exemple le N,N-diméthylformamide ; et des cétones, par exemple l'acétone ou la méthyléthylcétone, à une température de - 10 à + 150°C, de préférence de 20 à 50°C.

Les composés de formule générale VI dans
25 laquelle Y est un atome d'halogène peuvent être préparés par réaction d'une hydrazine de formule générale IV avec un aldéhyde ou une cétone (ou un dérivé protégé de celle-ci) de formule V dans laquelle Q est un atome d'halogène, dans un alcool aqueux (par exemple le
30 méthanol) contenant un acide (par exemple l'acide acétique ou chlorhydrique). Les composés de formule VI dans laquelle Y est le groupe OR_6 peuvent être préparés

à partir du composé correspondant dans lequel Y est un groupe hydroxyle, par acylation avec l'espèce activée appropriée (par exemple l'anhydride ou le chlorure de sulfonyle) en utilisant des techniques classiques.

- 5 L'alcool intermédiaire peut être préparé par cyclisation d'un composé de formule III dans laquelle Q est un groupe hydroxyle (ou un dérivé protégé de celui-ci) dans des conditions standard.

- 10 Les composés de formule I peuvent également être préparés selon un autre procédé général (D) comprenant la réduction d'un composé de formule générale VII :



- 15 [dans laquelle W est un groupe pouvant être réduit pour fournir le groupe $-(CH_2)_2NR_4R_5$ requis ou pour fournir un dérivé protégé de $-(CH_2)_2NR_4R_5$; et B représente le groupe $-(CH_2)_n-$ comme défini ici ou un groupe pouvant être réduit en $-(CH_2)_n-$] ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci.

- 20 Les groupes $-(CH_2)_2-$ et $-NR_4R_5$ requis dans la position 3 peuvent être formés selon des stades de réduction qui s'effectuent séparément ou ensemble de façon appropriée.

Les groupes B qui peuvent être réduits pour fournir le groupe $-(CH_2)_n-$ requis comprennent les groupes

insaturés correspondants tels que les groupes alcényles ou alcynyles en C_2-C_5 .

Des exemples des groupes représentés par le substituant W comprennent $-(CH_2)_2NO_2$; $-CH=CHNO_2$;
 5 $-(CH_2)_2N_3$; $-CH_2CN$; $-CH_2CHO$; $-COCH_2Z$; $-CH_2CH=NOH$;
 $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$; $-(CH_2)_2NR_4COR'_5$; $-COCONR_4R_5$ et
 $-CH_2COZ$ (où Z est un groupe azydo ou le groupe $-NR_4R_5$
 ou un dérivé protégé de celui-ci et R'_5 est un atome
 d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ou R'_5 repré-
 10 sente le groupe OR_7 où R_7 est un groupe alkyle ou
 aralkyle).

Les groupes que l'on peut réduire en le fragment $-(CH_2)_2-$ comprennent le groupe insaturé corres-
 pondant et les groupes correspondants contenant un ou
 15 plusieurs groupes hydroxyles ou fonctions carbonyles.

Les groupes que l'on peut réduire en le groupe $-NR_4R_5$ où R_4 et R_5 sont tous deux un hydrogène
 comprennent les groupes nitro, azido, hydroxyimino
 et nitriles.

Dans le dernier cas, la réduction fournit
 20 le groupe $-CH_2NH_2$ et donc un groupe méthylène du fragment
 $-(CH_2)_2-$.

Un composé de formule générale I dans la-
 quelle R_5 est un atome d'hydrogène peut également être
 25 préparé par réduction d'un composé correspondant dans
 lequel R_5 est un groupe benzyle, par exemple avec
 l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que du
 charbon palladié à 10 %.

Le groupe $-NR_4R_5$ requis dans lequel R_4
 30 et/ou R_5 sont autres qu'un hydrogène peut être préparé
 par réduction d'un nitrile $-CH_2CN$ ou d'un aldéhyde
 $-CH_2CHO$ en présence d'une amine R_4R_5NH .

Un procédé particulièrement approprié pour la préparation d'un composé de formule I dans laquelle R_4 et/ou R_5 est autre qu'un hydrogène est l'alkylation par réduction du composé correspondant dans lequel R_4 et/ou R_5 représentent un hydrogène avec un aldéhyde ou une cétone appropriés (par exemple l'acétaldéhyde ou l'acétone) en présence d'un agent réducteur approprié. Des agents réducteurs appropriés à l'emploi dans ce procédé comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique ou un borohydrure ou cyanoborohydrure de métal alcalin (par exemple le borohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium) en utilisant les conditions décrites ci-dessous pour la réduction des composés de formule VII. Dans certains cas (par exemple pour l'introduction du groupe R_5 où R_5 est un éthyle), l'aldéhyde (par exemple l'acétaldéhyde) peut être condensé avec l'amine et l'intermédiaire ainsi formé peut ensuite être réduit par emploi d'un agent réducteur approprié.

Le groupe $-NR_4R_5$ requis dans lequel R_4 et/ou R_5 sont autres qu'un hydrogène peut aussi être préparé par réduction d'un groupe amide correspondant, par exemple de formule $-(CH_2)_2NR_4COR'_5$ où R'_5 est comme précédemment décrit.

Il convient de noter que le choix de l'agent réducteur et les conditions de réaction dépend de la nature des groupes W, B et des autres groupes déjà présents sur la molécule. Il faut également noter que lorsque A représente $-CO-$, le groupe W ne doit pas contenir de fonction amide.

Les agents réducteurs appropriés que l'on peut utiliser dans le procédé ci-dessus pour la réduction des composés de formule VII où W représente par exemple

les groupes $-(CH_2)_2NO_2$; $-CN=CHNO_2$, $-(CH_2)_2N_3$; $-CH_2CN$;
- $CH_2CH=NOH$ et $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$ comprennent l'hydrogène en
présence d'un catalyseur métallique, par exemple le
5 nickel de Raney ou un catalyseur à métal noble tel que
le platine, l'oxyde de platine, le palladium, l'oxyde
de palladium ou le rhodium, qui peut être porté par
exemple sur du charbon, du kieselguhr ou de l'alumine.
Dans le cas du nickel de Raney, l'hydrazine peut égale-
ment être utilisée comme source d'hydrogène. Ce procédé
10 peut de façon pratique être réalisé dans un solvant tel
qu'un alcool, par exemple l'éthanol, un éther, par
exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne, un amide
par exemple le diméthylformamide ou un ester, par
exemple l'acétate d'éthyle, et à une température de
15 - 10 à + 50°C, de préférence de - 5 à + 30°C.

L'opération de réduction peut également
être effectuée sur des composés de formule VII dans
laquelle W représente par exemple les groupes
20 $-(CH_2)_2NO_2$; $-CH=CHNO_2$; $-(CH_2)_2N_3$; $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$
ou $-COCH_2Z$ (où Z est comme précédemment défini), en
utilisant un borohydrure ou cyanoborohydrure de métal
alcalin ou de métal alcalino-terreux, par exemple le
borohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium ou de
calcium, cette opération pouvant être effectuée de
25 façon pratique dans un alcool tel que le propanol ou
l'éthanol ou un nitrile, tel que l'acétonitrile et à
une température de 10 à 100°C, de préférence de 50 à
100°C. Dans certains cas, la réduction utilisant un
borohydrure peut être effectuée en présence de chlorure
30 cobalteux.

Lorsque A représente $-SO_2-$, la réduction
des composés de formule VII dans laquelle W représente

par exemple $-(CH_2)_2NO_2$; $-CH=CHNO_2$; $-(CH_2)_2N_3$;
- $(CH_2)_2NR_4COR'_5$; $-CH_2CH=NOH$; $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$;
- $COCONR_4R_5$; $-CH_2COZ$ et $-COCH_2Z$ (où R'_5 et Z sont
comme précédemment définis) peut également être effec-
5 tuée par emploi d'un hydrure métallique tel que l'hydrure
de lithium et d'aluminium. Ce procédé peut être réalisé
dans un solvant, par exemple un éther tel que le tétra-
hydrofuranne, et de façon appropriée à une température
de -10 à $+100^\circ C$, de préférence de 50 à $100^\circ C$.

10 Un mode de réalisation particulier du
procédé général (D) comprend la réduction d'un composé
de formule VII dans laquelle W est le groupe $-CH_2CN$,
par exemple par réduction catalytique avec l'hydrogène
en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié
15 ou l'alumine rhodiée, facultativement en présence d'une
amine HNR_4R_5 .

Des agents réducteurs appropriés que l'on
peut utiliser dans la réduction du groupe B comprennent
l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique. Les
20 conditions et les catalyseurs métalliques appropriés à
l'opération de réduction sont ceux décrits pour la
réduction du groupe W.

Les matières de départ ou les composés
intermédiaires de formule VII peuvent être préparés
25 selon des procédés analogues à ceux décrits dans la
demande de brevet britannique publiée n° 2035310 et
dans "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles
Part II", Chapitre VI, édité par W.J. Houlihan (1972)
Wiley Interscience, New-York.

30 Les composés de formule VII dans laquelle
W est le groupe $-CH_2CHO$ peuvent être préparés par
oxydation (par exemple avec le réactif de Jones) d'un

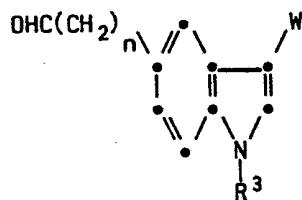
composé de formule VI dans laquelle Y est un groupe hydroxyle. On peut, pour préparer un composé de formule VII dans laquelle W est le groupe $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$, traiter l'aldéhyde correspondant avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en utilisant des conditions standard.

Le composé intermédiaire de formule VII dans laquelle W est le groupe $-(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$ peut être préparé à partir d'un composé de formule VI dans laquelle Y est un atome d'halogène en utilisant des modes opératoires standard.

Des agents réducteurs standard tels que le borohydrure de sodium peuvent être utilisés pour préparer un composé de formule VII dans laquelle W est le groupe $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ à partir du composé correspondant de formule VII dans laquelle W est le groupe $-\text{COCH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$.

On peut préparer un composé de formule VII dans laquelle W est le groupe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_4\text{COR}'_5$ par acylation de l'amine non substituée correspondante en utilisant des modes opératoires classiques.

Les composés intermédiaires de formule VII dans laquelle B représente un groupe alcényle en C_2-C_5 peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale VIII :



(VIII)

(dans laquelle W est comme défini pour la formule générale VII et n est zéro ou un entier de 1 à 3) avec par exemple un sel de phosphonium approprié en utilisant des conditions standard.

5 Selon un autre procédé général (E), on peut transformer un composé de formule I selon l'invention ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci en un autre composé de formule I en utilisant des modes opératoires classiques.

10 Par exemple, on peut préparer un composé de formule générale I dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 et/ou R_5 sont des groupes alkyles à partir des composés correspondants de formule I dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 et R_5 représentent des atomes d'hydrogène, par réaction avec un agent d'alkylation approprié tel qu'un
15 composé de formule R_xL , (dans laquelle R_x représente le groupe R_3 , R_4 ou R_5 désiré et L représente un atome ou groupe labile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe tosylate) ou un sulfate $(R_x)_2SO_4$. L'agent d'alkylation peut donc être par exemple un halogénure d'alkyle (par
20 exemple l'iodure de métal ou d'éthyle) un tosylate d'alkyle (par exemple le tosylate de méthyle) ou un sulfate de dialkyle (par exemple le sulfate de diméthyle).

25 La réaction d'alkylation peut de façon pratique être effectuée dans un solvant organique inerte tel qu'un amide (par exemple le diméthylformamide), un éther (par exemple le tétrahydrofuranne) ou un hydrocarbure aromatique (par exemple le toluène) de préférence en présence d'une base. Des
30 bases appropriées comprennent par exemple des hydrures de métaux alcalins tels que l'hydruire de sodium ou de potassium, des amidures de métaux alcalins tels que

l'amidure de sodium, des carbonates de métaux alcalins tels que le carbonate de sodium ou un alcoolate de métal alcalin tel que le méthylate, l'éthylate ou le tert.-butylate de sodium ou de potassium ou le fluorure de tétrabutylammonium. Lorsqu'on emploie un halogénure d'alkyle comme agent d'alkylation, la réaction peut également être effectuée en présence d'un agent fixant les acides tel que l'oxyde de propylène ou d'éthylène. La réaction peut de façon pratique être effectuée à une température de - 20 à 100°C.

Les composés de formule I dans laquelle un de R_3 et R_4 ou les deux représentent un propényle peuvent être préparés de façon semblable en utilisant un composé approprié de formule R_XL ou $(R_X)_2SO_4$.

Selon un autre procédé général (F) on peut, pour préparer un composé de formule générale I selon l'invention ou un sel de celui-ci, soumettre un dérivé protégé de formule générale I ou un sel de celui-ci à une réaction pour éliminer le ou les groupes protecteurs.

Ainsi, dans un stade précoce de la séquence réactionnelle de préparation d'un composé de formule générale I ou d'un de ses sels, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger un ou plusieurs groupes sensibles dans la molécule pour éviter des réactions secondaires indésirables. Par exemple, il peut être nécessaire de protéger le groupe NR_4R_5 dans lequel R_4 et/ou R_5 représentent un hydrogène par protonation ou avec un groupe facile à éliminer à la fin de la séquence réactionnelle. Ces groupes peuvent comprendre par exemple des groupes aralkyles tels que benzyle, diphénylméthyle ou triphénylméthyle ; ou des groupes acyles tels que

N-benzyloxycarbonyle ou tert.-butoxycarbonyle ou phtaloyle.

5 Dans certains cas, il peut également être souhaitable de protéger l'azote de l'indole par exemple avec un groupe aralkyle tel que benzyle.

10 Le clivage ultérieur du ou des groupes protecteurs peut être effectué selon des modes opératoires classiques. Ainsi, on peut cliver un groupe aralkyle, tel que benzyle, par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur (par exemple du charbon palladié) ou du sodium et de l'ammoniac liquide ; un groupe acyle tel que N-benzyloxycarbonyle peut être éliminé par hydrolyse avec par exemple le bromure d'hydrogène dans l'acide acétique ou par réduction, par exemple par 15 hydrogénation catalytique. Le groupe phtaloyle peut être éliminé par hydrazinolyse (par exemple par traitement avec l'hydrate d'hydrazine) ou par traitement avec une amine primaire (par exemple la méthylamine).

20 Il convient de noter que dans certains des procédés généraux (A) à (E) précédemment décrits, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger les groupes sensibles dans la molécule comme il vient d'être décrit. Ainsi, un stade réactionnel comprenant la dé- 25 protection d'un dérivé protégé de formule générale I ou d'un sel de celui-ci peut être effectué après l'un quelconque des procédés (A) à (E) précédemment décrits.

30 Donc, selon un autre aspect de l'invention, les réactions suivantes dans un ordre approprié quelconque peuvent au besoin et/ou si on le désire être effectuées après l'un quelconque des procédés (A) à (E) :

(i) élimination de groupes protecteurs ; et
(ii) conversion d'un composé de formule générale I ou d'un de ses sels en un sel ou solvate (par exemple hydrate) physiologiquement acceptable de celui-ci.

5 Lorsqu'on désire isoler un composé de l'invention sous forme d'un sel, par exemple sous forme d'un sel d'addition d'acide, cela peut être effectué par traitement de la base libre de formule générale I avec
10 un acide approprié de préférence en une quantité équivalente ou avec le créatinine-sulfate dans un solvant approprié (par exemple l'éthanol aqueux).

 Les matières de départ ou les composés intermédiaires pour la préparation des composés selon l'invention peuvent être préparés selon des procédés
15 analogues à ceux décrits dans la demande de brevet britannique publiée n° 2035310.

 De même que dans le dernier stade principal de la séquence de préparation, les procédés généraux indiqués ci-dessus pour la préparation des composés de
20 l'invention peuvent également être utilisés pour introduire les groupes désirés en un stade intermédiaire de la préparation du composé requis. Ainsi, par exemple, le groupe requis dans la position 5 peut être introduit avant ou après la cyclisation pour former le noyau
25 indole. Il convient donc de noter que dans de tels procédés à stades multiples, l'ordre des réactions doit être choisi de façon à ce que les conditions réactionnelles n'aient pas d'effet sur les groupes présents dans la molécule qui doivent demeurer dans
30 le produit final.

 L'invention est de plus illustrée par les exemples suivants dans lesquels toutes les températures sont en °C.

La chromatographie est effectuée soit de façon classique par emploi de gel de silice, (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) ou par chromatographie-éclair (W. C. Still, M. Kahn et A. Mitra, J. Org. Chem. 2933, 43, 1978) sur silice (Merck 9385) et par chromatographie en couche mince (CCM) sur silice (Macherly-Nagel, Polygram) sauf indication contraire. Les abréviations suivantes définissent les éluants utilisés pour la chromatographie et la CCM : (A) acétate d'éthyle-2-propanol-eau-ammoniaque 0,88 : 25/15/8/2, (B) CH_2Cl_2 -éthanol-ammoniaque 0,88 : 89/10/1, (C) acétate d'éthyle, (D) CH_2Cl_2 -éthanol-ammoniaque 0,88 : 83/5/15/1,5, (E) acétate d'éthyle-cyclohexane : 1/1, (F) éther-méthanol : 9/1, (G) acétate d'éthyle-méthanol : 9/1, (H) éther, (I) acétate d'éthyle-2-propanol-eau-ammoniaque 0,88 : 200/15/8/2, (J) acétate d'éthyle-2-propanol-eau-ammoniaque 0,88 : 100/15/8/2, (K) acétate d'éthyle-2-propanol-eau-ammoniaque 0,88 : 50/15/8/2, (L) CH_2Cl_2 -éthanol-ammoniaque 0,88 : 87/12/1,2, (M) CH_2Cl_2 -éthanol-ammoniaque 0,88 : 95/5/0,5, (N) CH_2Cl_2 -éthanol-ammoniaque 0,88 : 91/8/0,8.

Les intermédiaires sont soumis à un contrôle ordinaire de la pureté par CCM avec emploi de la lumière ultraviolette pour la détection et de réactifs pulvérisés tels que le permanganate de potassium (KMnO_4). De plus, on détecte les intermédiaires indoliques par pulvérisation avec du sulfate cérique (Ce IV) aqueux et les tryptamines par pulvérisation avec une solution d'acide iodoplatinique (IPA) ou de sulfate cérique.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire protonique (^1H) (RMN) sont obtenus soit à 90 MHz en utilisant un appareil Varian EM 390, soit à 250 MHz en utilisant un appareil Bruker AM ou WM 250 : s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet et q = quadruplet.

INTERMEDIAIRE 1Chlorhydrate de 4-hydrazinobenzène-acétonitrile

On ajoute goutte à goutte une solution de 4,0 g de nitrite de sodium dans 34 ml d'eau entre - 5° et - 2° à une suspension de 7,6 g de 4-aminobenzène-acétonitrile dans 80 ml d'acide chlorhydrique concentré et on poursuit l'agitation à - 2° pendant 20 minutes. On filtre le mélange et on ajoute le filtrat goutte à goutte entre 0° et 5° à une solution de 65 g de chlorure d'étain (II) dihydraté dans 130 ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse le mélange se réchauffer à la température ordinaire pendant une nuit (17 heures), on sépare le précipité par filtration, on lave avec de l'acide chlorhydrique concentré, de l'éthanol absolu froid et de l'éther anhydre et on sèche pour obtenir le sel du titre sous forme d'une poudre (6,05 g), p.f. 207-210° (mousse).

INTERMEDIAIRE 2

20 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-acétonitrile

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 3,15 g de l'intermédiaire 1 et 4,95 g d'acétal diéthylique du 4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-butanal dans 150 ml d'acide acétique aqueux (25 %), on refroidit, on sépare le précipité par filtration et on lave avec de l'eau (2 x 20 ml) puis de l'éther (100 ml). On triture le produit brut avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (3,2 g), p.f. 185-186°.

INTERMEDIAIRE 3

Sulfate de 2-[2-[5-(2-aminoéthyl)-1H-indole-3-yl]-éthyl]-1H-iso-indole-1,3-(2H)-dione

- 5 On hydrogène sur PdO sur charbon (pâte aqueuse à 50 %, 0,96 g) à la température ordinaire et à 4,8 bars pendant 24 heures une suspension de 0,96 g de l'intermédiaire 2 dans 100 ml de méthanol contenant 0,58 g d'acide sulfurique concentré. On sépare le catalyseur par filtration, on lave avec du méthanol et on évapore le filtrat à sec pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (1,4 g).
- 10

INTERMEDIAIRE 4

Chlorhydrate de 2-[2-[5-(2-aminoéthyl)-1H-indole-3-yl]-éthyl]-1H-iso-indole-1,3-(2H)-dione

- 15 On hydrogène, sur PdO sur charbon (pâte aqueuse à 50 %, 3,0 g) à la température ordinaire et sous pression pendant 24 heures, une solution de 1,5 g de l'intermédiaire II dans 400 ml de méthanol contenant 0,6 ml d'acide chlorhydrique concentré. On sépare le catalyseur par filtration, on lave avec du méthanol et on évapore le filtrat à sec pour obtenir le composé du titre sous forme d'une mousse (1,2 g), CCM (A) : Rf = 0,6.
- 20

INTERMEDIAIRE 5

- 25 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-carboxaldéhyde, 1/4 H₂O

- 30 On ajoute environ 2 g de nickel de Raney à une solution agitée de 4,98 g de 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-carbonitrile et 10,6 g d'hypophosphite de sodium dans 100 ml

de pyridine, 50 ml d'eau et 50 ml d'acide acétique. On chauffe le mélange à environ 50° pendant 6 heures en rajoutant périodiquement du nickel de Raney (5 x environ 2 g). Après refroidissement, on filtre le mélange et on dilue le filtrat avec 1.250 ml d'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 500 ml). On lave les extraits organiques combinés avec de l'acide chlorhydrique (2N ; 2 x 500 ml), on sèche (MgSO₄), on évapore sous vide et on effectue une distillation azéotrope avec du toluène (2 x 100 ml) pour obtenir l'aldéhyde du titre sous forme d'un solide (4,6 g). On purifie un échantillon (0,53 g) par chromatographie (C) pour obtenir l'aldéhyde du titre pur sous forme d'un solide (0,49 g), p.f. 202-203°.

15 INTERMEDIAIRE 6

(E)-3-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-2-propènenitrile

On ajoute lentement une solution de 1,6 ml de cyanométhylphosphonate de diéthyle dans 40 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre à une suspension agitée de NaH (80 % ; 0,30 g) dans 40 ml de THF sous azote. Après 10 minutes, on ajoute à la solution limpide obtenue une solution de 1,70 g de l'intermédiaire 5 dans 40 ml de THF et on agite le mélange à la température ordinaire pendant 19 heures. On soumet ensuite la solution à un partage entre 200 ml d'acide chlorhydrique 1 N contenant 50 g de NaCl et de l'acétate d'éthyle (3 x 150 ml). On sèche les extraits organiques combinés (MgSO₄) et on évapore à sec pour obtenir un solide (1,53 g) que l'on purifie par chromatographie (E) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide cristallin (1,13 g), p.f. 232-234°.

INTERMEDIAIRE 74-[2-[4-(diméthylamino)-butylidène]-hydrazino]-benzène-acétonitrile

On ajoute 9,45 g de 4,4-diéthoxy-N,N-diméthylbutanamine à une suspension agitée de 9,2 g de l'intermédiaire 1 dans 200 ml d'eau désionisée à la température ordinaire sous azote, on ajoute 22 ml d'acide chlorhydrique 2 N (pH 2) et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 5 heures. On alcalinise la solution limpide avec 200 ml de NaHCO_3 aqueux à 8 % et on extrait avec CHCl_3 (3 x 200 ml). On sèche les couches organiques (MgSO_4) et on évapore pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (15,6 g). CCM (silice, B) : $R_f = 0,35$.

15 INTERMEDIAIRE 8Oxalate de 5-(cyanométhyl)-N,N-diméthyl-1H-indole-3-éthanamine

On chauffe 15,4 g de l'intermédiaire 7 sous reflux avec 108 g d'ester polyphosphate dans 200 ml de CHCl_3 avec agitation sous azote pendant 8 minutes. On verse le mélange sur de la glace, on ajoute 500 ml de NaHCO_3 aqueux à 8 % et, après 20 minutes d'agitation, on sépare les couches et on extrait la couche aqueuse avec CHCl_3 (3 x 400 ml). On alcalinise de plus la couche aqueuse à pH 9 avec 200 ml de Na_2CO_3 2 N, on ajoute du NaCl solide et on extrait le mélange avec CHCl_3 (3 x 400 ml). On sèche les couches organiques combinées (MgSO_4) et on évapore pour obtenir une huile (40,2 g). On soumet l'huile à un partage entre 200 ml d'acétate d'éthyle et de l'acide chlorhydrique 2 N (4 x 40 ml) ; on alcalinise les couches aqueuses (200 ml de NaOH 2 N

et 20 ml de NaOH 5 N) et on extrait avec de l'acétate d'éthyle (4 x 100 ml). On lave les dernières couches organiques avec de l'eau salée, on sèche (MgSO_4) et on évapore pour obtenir une huile (9,3 g). La purification par chromatographie éclair (B et D) fournit une première récolte (1,91 g) sous forme d'une huile et une seconde récolte (4,0 g) également sous forme d'une huile. On dissout l'huile de la seconde récolte dans 10 ml de méthanol chaud et on ajoute 1,59 g d'acide oxalique dans du méthanol chaud. Par refroidissement, des cristaux déposent et après refroidissement dans la glace, on sépare les cristaux par filtration, on lave au méthanol et on sèche pour obtenir le composé du titre (4,0 g), p.f. 183,5-187°.

15 INTERMEDIAIRE 9

Dioxalate de N³,N³-diméthyl-1H-indole-3,5-diéthanamine

On soumet 3,17 g de l'intermédiaire 8 à un partage entre 100 ml de NaHCO_3 aqueux à 8 % et CH_2Cl_2 (3 x 80 ml), on sèche les couches organiques (MgSO_4) et on évapore pour obtenir la base libre sous forme d'une huile (2,41 g). On hydrogène l'huile à 40° et 4,8 bars sur 1,0 g d'alumine rhodiée à 5 % dans 200 ml d'ammoniac éthanolique à 7 % p/p pendant 15,5 h. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le solvant pour obtenir une huile (2,58 g). On dissout une portion (1,37 g) de l'huile dans 6 ml de méthanol et on ajoute 1,12 g d'acide oxalique dans 2 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther anhydre fournit une gomme que l'on triture avec de l'éther anhydre pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (1,79 g), p.f. 160-170° (mousse).

INTERMEDIAIRE 10Dichlorhydrate de N³,N³-diméthyl-1H-indole-3,5-di-
éthanamine

- On hydrogène 2,40 g de l'intermédiaire 8
5 à 3,8 bars sur du charbon palladié à 10 % (pâte aqueuse
à 50 % ; au départ 1,2 g, puis addition de 2,4 g après
25 heures et de 1,2 g après 70 heures) dans 240 ml
d'éthanol contenant 2,4 ml d'acide chlorhydrique con-
centré pendant 138 heures. On sépare le catalyseur par
10 filtration et on évapore le solvant pour obtenir une
mousse (2,81 g) dont on soumet un échantillon (environ
0,7 g) à un partage entre 100 ml de Na₂CO₃ aqueux
saturé et de la butanone (3 x 70 ml). On lave les
couches organiques avec de l'eau salée, on sèche
15 (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (0,57 g).
On purifie un échantillon (169 mg) de l'huile par
chromatographie éclair pour obtenir une huile (46 mg).
CCM (A) : Rf = 0,35.

EXEMPLE 1

- 20 Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-éthyl]-
méthane-sulfonamide de la créatinine, de l'acide sulfurique
et de l'eau (1:1:1:1)

(i) N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-
éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-méthanesulfonamide

- 25 On traite une solution de 1,4 g d'intermé-
diaire 3 dans 10 ml de pyridine à 5° avec 0,46 ml de
chlorure de méthanesulfonyle. Après 24 heures à la
température ordinaire, on verse le mélange sur 20 ml
d'acide chlorhydrique concentré et 100 g de glace. On
30 recueille le solide obtenu et on purifie par chromato-

graphie (F) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une mousse (0,45 g). CCM (C) : $R_f = 0,2$.

(ii) Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-éthyl]-méthanesulfonamide de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

On traite une solution de 0,29 g du produit du stade (i) dans 5 ml d'éthanol et 2 ml de tétrahydrofurane avec 0,2 ml d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on évapore la solution à sec et on soumet le solide obtenu à un partage entre 50 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'une solution saturée de K_2CO_3 . On extrait la couche aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml), on sèche la couche organique ($MgSO_4$) et on évapore pour obtenir une huile. On dissout celle-ci dans 20 ml d'un mélange chaud d'éthanol et d'eau (9/1) et on traite avec une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1 ; 2 M ; 0,3 ml). Par refroidissement, le composé du titre cristallise (0,16 g), p.f. 209-210°.

RMN δ (D_2O) comprend : 2,8-3,5 (14H,m,- $CH_2CH_2NHSO_2Me$ et $CH_2CH_2NH_2$ et créatinine N-Me) ; 7,2 (1H,dd,indole-6) et 7,5-7,7 (2H,m, indole-4 et indole-7).

EXEMPLE 2

Composé du N-[2-[3-[2-(méthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (2:2:2:1)

(i) N-[2-[3-[2-[(méthylsulfonyl)-amino]-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-formamide, 1/4 H_2O

On porte à reflux pendant 48 heures une solution de 0,98 g du produit de l'Exemple 1 sous forme de la base libre dans 50 ml de formiate d'éthyle et 50 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous vide et on soumet le résidu

à un partage entre 25 ml d'acide sulfurique 1 N et 50 ml d'acétate d'éthyle. On extrait la couche aqueuse avec 25 ml d'acétate d'éthyle et on lave les extraits organiques combinés avec 25 ml d'eau salée, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide pour obtenir une huile. La purification par chromatographie sur colonne (C et F) fournit une mousse. Par trituration avec de l'acétate d'éthyle, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide (0,15 g), p.f. 89-91°.

10 (ii) Composé du N-[2-[3-[2-(méthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (2:2:2:1)

On ajoute goutte à goutte sous azote une solution de 0,6 g du produit du stade (i) dans 200 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre à une suspension agitée de 0,7 g de LiAlH_4 dans 15 ml de THF anhydre. On porte le mélange à reflux pendant 5 heures, on refroidit dans la glace et on décompose l'excès de réactif par addition ménagée d'eau à 10 % dans le THF. On ajoute 50 ml d'eau salée et 100 ml d'acétate d'éthyle, on sépare par filtration la matière insoluble et on extrait la couche aqueuse avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques combinés avec 50 ml d'eau salée, on sèche (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile. On dissout l'huile dans un mélange chaud de 24 ml d'éthanol et 3 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1 ; 2 M ; 0,5 ml). La filtration du mélange refroidi fournit le composé du titre sous forme d'un solide (0,37 g), p.f. 222-224°.

30 RMN δ (D_2O) comprend : 2,6-3,6 (17H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$ et créatinine N-Me).

EXEMPLE 3

Composé du N-[3-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-propyl]-méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

- 5 (i) Hémisulfate de la 2-[2-[5-(3-aminopropyl)-1H-indole-3-yl]-éthyl]-1H-iso-indole-1,3-(2H)-dione

On hydrogène à la température ordinaire et sous pression, une solution de 0,95 g de l'intermédiaire 6 dans 550 ml de méthanol et 1,0 ml d'acide sulfurique sur
10 du charbon palladié à 10 % préalablement réduit (pâte aqueuse à 50 % ; 2,08 g) pendant 0,5 heure jusqu'à ce que la fixation d'hydrogène (201 ml) cesse. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir une huile (4,7 g). CCM (A) : Rf = 0,3.

- 15 (ii) N-[3-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-propyl]-méthanesulfonamide

On agite énergiquement à la température ordinaire pendant 24 heures un mélange de 4,7 g du produit du stade (i), 1,0 ml de chlorure de méthanesulfonyle,
20 300 ml d'une solution à 8 % de NaHCO₃ et 250 ml d'acétate d'éthyle en rajoutant 1,0 ml de chlorure de méthanesulfonyle après 17 heures. On sépare le mélange (qui contient un solide insoluble) et on extrait de plus la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (2 x 200 ml).
25 On lave les extraits organiques combinés avec 200 ml d'acide chlorhydrique 2 N, on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (0,49 g) que l'on purifie par chromatographie sur une colonne de silice (H). Lorsqu'on laisse les fractions appropriées reposer, le
30 composé du titre cristallise rapidement sous forme d'un solide (0,1 g), p.f. 165-167°.

(iii) Composé du N-[3-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-propyl]-méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

On traite une solution de 0,48 g du produit
 5 du stade (ii) dans 100 ml d'éthanol avec 1,0 ml d'hydrate
 d'hydrazine et on chauffe à reflux pendant 1 heure
 20 minutes. Après refroidissement, on évapore la solution
 sous vide et on soumet à une distillation azéotrope avec
 de l'éthanol (2 x 50 ml) pour obtenir un solide que l'on
 10 soumet à un partage entre 100 ml d'une solution 2 N de
 Na_2CO_3 et de l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml). On sèche
 les extraits organiques combinés (MgSO_4) et on évapore à
 sec pour obtenir une huile que l'on dissout dans un
 15 mélange chaud de 64 ml d'éthanol et 8 ml d'eau et on
 ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide
 sulfurique (1:1 ; 2 M ; 0,56 ml). Par refroidissement,
 le sel du titre cristallise (0,43 g), p.f. 212-214°.
 RMN δ (DMSO- d_6) comprend : 2,6-3,2 (14H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ et créatinine N=Me) ; 6,8-7,5
 20 (4H,m,aromatiques) ; et 10,9 (1H,d,indole-1).

EXEMPLE 4

Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-éthyl]-acétamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (10:12:11:20)

25 (i) N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-acétamide, 1/4 H_2O

On refroidit au bain glacé une solution de
 0,3 g de l'intermédiaire 4 dans 10 ml de pyridine et on
 traite goutte à goutte avec agitation avec 0,3 ml
 30 d'anhydride acétique. On agite la solution à la tempé-
 rature ordinaire pendant 1 heure, on dilue avec 15 ml
 d'eau et on agite pendant 15 minutes. On verse la solution

obtenue dans 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N et on extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). On lave les extraits combinés avec 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N, 50 ml de Na_2CO_3 2 H, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide pour obtenir une mousse que l'on purifie par chromatographie (C) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,125 g) ; p.f. 165-168°.

(ii) Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-éthyl]-acétamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (10:12:11:20)

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 0,5 g du produit du stade (i) dans 100 ml d'éthanol contenant 1,0 ml d'hydrate d'hydrazine, on évapore sous vide et on réévapore avec de l'éthanol (2 x 20 ml). On soumet le solide obtenu à un partage entre 100 ml d'une solution 2 N de Na_2CO_3 et de l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). On sèche les extraits organiques combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile que l'on dissout dans un mélange chaud de 16 ml d'éthanol et 2 ml d'eau et qu'on traite avec une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1 ; 2 M ; 0,5 ml). Par refroidissement, le sel du titre cristallise (0,3 g) ; p.f. 211-214°. RMN δ (D_2O) comprend 2,95 (3H,s,NHCOMe) ; et 2,7-3,6 (11H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, et créatinine N-Me).

EXEMPLE 5

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-acétamide

On ajoute 0,4 g de l'intermédiaire 10 à la température ordinaire à une solution agitée de 0,5 ml de triéthylamine dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre sous azote et on poursuit l'agitation à la température

ordinaire pendant 5 minutes. On refroidit le mélange à 0°, on ajoute 0,15 ml d'anhydride acétique et on poursuit l'agitation pendant 4 heures entre 0° et 10°. On soumet le mélange à un partage entre 65 ml d'une solution saturée de Na₂CO₃ et de la butanone (3 x 50 ml) ;
 5 on lave les couches organiques avec de l'eau salée, on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (0,64 g). La purification par chromatographie éclair (B et D) fournit une huile (139 mg) que l'on dissout
 10 dans 2 ml de méthanol et que l'on combine avec un autre échantillon (57 mg) que l'on a préparé de façon semblable. On ajoute 77 mg d'acide oxalique dans 0,5 ml de méthanol. L'addition d'éther anhydre forme un précipité que l'on sépare par filtration, qu'on lave avec
 15 de l'éther anhydre et qu'on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (205 mg), p.f. 85-93° (mousse).
 RMN δ (DMSO) comprend 1,81 (3H,s,NHCOMe) ; 2,7-3,0 (8H,m,NMe₂ et CONHCH₂CH₂) ; 3,08 (2H,t,CH₂CH₂NMe₂) ;
 20 7,98 (1H,t,CONH) et 10,9 (1H,d,indole-1).

EXEMPLE 6

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-méthanesulfonamide

On ajoute 0,905 g de l'intermédiaire 10 à
 25 une solution agitée de 1,26 ml de triéthylamine dans 50 ml de CH₂Cl₂ anhydre à la température ordinaire sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 5 minutes. On ajoute 0,282 ml de chlorure de méthanesulfonyle en refroidissant à 0° et on laisse
 30 le mélange se réchauffer à la température ordinaire avec agitation pendant 5 heures. On verse le mélange dans 60 ml d'une solution 2 N de Na₂CO₃ et on extrait avec

CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) ; on sèche les couches organiques (MgSO_4) et on évapore pour obtenir une gomme (0,85 g). La purification par chromatographie sur une colonne courte (B, D, I, J et K) fournit une huile (65 mg) que
 5 l'on dissout dans 1 ml de méthanol. On ajoute 25 mg d'acide oxalique dans 0,5 ml de méthanol. L'addition d'éther anhydre forme un précipité qu'on lave avec de l'éther anhydre et qu'on sèche pour obtenir le sel du titre sous forme d'un solide (38 mg) ; p.f. 159-165°
 10 (mousse).
 RMN δ (DMSO) comprend 2,9-3,0 (11H,m, NMe_2 et $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$) ; 3,0-3,4 (6H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ et SO_2NHCH_2) ; 7,15 (1H,t, SO_2NH) et 10,93 (1H,d,indole-1).

EXEMPLE 7

15 Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzamide

On ajoute 0,53 ml de chlorure de benzoyle à une solution agitée de 0,95 g de l'intermédiaire 9 sous forme de la base libre et 0,7 ml de triéthylamine dans
 20 40 ml de CH_2Cl_2 anhydre à la température ordinaire sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 1 heure 40 minutes. On lave le mélange avec 20 ml de NaHCO_3 aqueux à 8 % et de l'eau (2 x 20 ml), on sèche (MgSO_4) et on évapore le solvant. On combine
 25 l'huile obtenue (1,47 g) avec une autre portion préparée de façon semblable et on purifie par chromatographie éclair (B et L) pour obtenir une mousse que l'on dissout dans 2 ml de méthanol et on ajoute une solution de 230 mg
 30 d'acide oxalique dans 1 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther anhydre forme un précipité qu'on lave à l'éther anhydre et qu'on sèche pour obtenir le sel du titre sous forme d'un solide (0,873 g), p.f. 158-160°.

RMN δ (DMSO) comprend : 2,80 (6H,s,NMe₂) ; 2,95 (2H,t, CONHCH₂CH₂) ; 3,06 (2H,m,CH₂CH₂NMe₂) ; 3,55 (2H,q, CONHCH₂CH₂) ; 7,44-7,6 (4H,m,phényle (m et p) et indole-4) ; 8,63 (1H,t,CONH) et 10,95 (1H,d,indole-1).

5 EXEMPLE 8

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzènesulfonamide

On ajoute 0,61 ml de chlorure de benzène-sulfonyle à une solution agitée de 0,98 g de l'intermédiaire 9 sous forme de la base libre et 0,72 ml de triéthylamine dans 40 ml de CH₂Cl₂ anhydre à la température ordinaire sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 1 heure 40 minutes. On lave le mélange avec 20 ml de NaHCO₃ aqueux à 8 % et de l'eau (2 x 20 ml), on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une mousse (0,98 g). On la combine avec un produit préparé de façon semblable et on purifie les échantillons combinés par chromatographie (M et N). On dissout la mousse obtenue (0,607 g) dans 2 ml de méthanol et on ajoute 154 mg d'acide oxalique dans 1 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther anhydre forme un précipité qu'on lave par décantation avec de l'éther anhydre, qu'on sépare par filtration et qu'on sèche pour obtenir le sel du titre sous forme d'un solide (0,702 g), p.f. environ 80-90° (mousse).

RMN δ (DMSO) comprend 2,7-2,85 (8H,m,NMe₂ et SO₂NHCH₂CH₂) ; 2,95-3,1 (6H,m,SO₂NHCH₂CH₂ et CH₂CH₂NMe₂) ; 7,37 (1H,s large,SO₂NH) ; 7,55-7,7 (4H,m,Ph (m et p) et indole-4) ; et 10,9 (1H,s,indole-1).

EXEMPLE 9

(i) Composé du N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzamide et de l'acétate d'éthyle (2/1)

5 On ajoute goutte à goutte une solution de
1,72 ml de chlorure de thionyle dans 20 ml de tétrahydro-
furanne anhydre sous azote à une solution agitée et
glacée de 1,41 g d'acide benzoïque dans un mélange de
8,00 ml de triéthylamine et 80 ml de tétrahydrofuranne
10 anhydre. On agite la solution dans la glace pendant
1 heure, on ajoute 2,13 g de l'intermédiaire 4 et on
poursuit l'agitation pendant 0,75 heure. On soumet la
suspension obtenue à un partage entre 250 ml de Na_2CO_3
2 N et de l'acétate d'éthyle (2 x 250 ml). On lave les
15 extraits organiques combinés avec de l'eau (2 x 250 ml)
et 250 ml de Na_2CO_3 2 N, on sèche (Na_2SO_4) et on concen-
tre sous vide. On chromatographie (E) l'huile résiduelle
(3,1 g). On combine les fractions requises et on concen-
tre sous vide pour obtenir le composé du titre sous forme
20 d'une mousse (0,92 g) p.f. 75-82°.

(ii) Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

25 On agite à reflux pendant 3,5 heures une
solution de 0,90 ml d'hydrate d'hydrazine et 0,67 g du
produit du stade (i) dans 25 ml d'éthanol puis on laisse
refroidir. On concentre la suspension obtenue sous vide
et on soumet le solide résiduel à un partage entre 50 ml
de Na_2CO_3 2 N et de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). On
30 sèche ensuite les extraits organiques combinés (Na_2SO_4)
et on concentre sous vide. On dissout la gomme résiduelle
(0,47 g) dans un mélange chaud de 40 ml d'éthanol et

5 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1 ; 2 M ; 0,76 ml). On sépare par filtration le solide qui cristallise par refroidissement, on lave successivement avec 27 ml d'un mélange 8/1 d'éthanol et d'eau et 10 ml d'éthanol et on sèche à 60° pendant 8 heures pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,60 g) ; p.f. 228-229,5°. RMN δ (D₂O) comprend : 3,0-3,25 (9H,m,CONHCH₂CH₂, CH₂CH₂NH₂ et créatinine NMe) ; 3,68 (2H,t,CH₂CH₂NHCO) ; et 7,4-7,64 (7H,m,phényle, indole-4 et indole-7).

EXEMPLE 10

(i) N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzènesulfonamide

On ajoute goutte à goutte sous azote une solution de 1,38 ml de chlorure de benzènesulfonyle dans 25 ml de diméthylformamide anhydre à une suspension glacée agitée de 2,0 g de l'intermédiaire 4 dans un mélange de 3,0 ml de triéthylamine, 50 ml de tétrahydrofur anhydre et 25 ml de diméthylformamide anhydre et on poursuit l'agitation pendant 2,75 heures. On laisse la suspension reposer à la température ordinaire pendant une nuit et on la soumet à un partage entre 500 ml de Na₂CO₃ 2 N et de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). On lave les extraits organiques combinés avec de l'eau (2 x 500 ml) et 500 ml de Na₂CO₃ 2 N, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre sous vide. On chromatographie (E) la mousse résiduelle (2,41 g). On combine les fractions requises et on concentre sous vide pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,73 g) ; p.f. 183-184°.

(ii) Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzènesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

- On agite à reflux pendant 4,25 heures une suspension de 0,60 g du produit du stade (i) et 0,75 ml d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml d'éthanol. On évapore sous vide la suspension obtenue et on soumet le solide résiduel à un partage entre 25 ml de Na_2CO_3 2 N et de l'acétate d'éthyle (3 x 25 ml). On sèche ensuite les extraits organiques combinés (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. On dissout la gomme résiduelle (0,46 g) dans un mélange chaud de 36 ml d'éthanol et 4,5 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1 ; 2 M ; 0,68 ml). On sépare par filtration le solide qui cristallise par refroidissement, on lave avec un mélange d'éthanol et d'eau (8/1 ; 2 x 5 ml) et de l'éthanol (2 x 5 ml) puis on sèche sous vide à 60° pendant 6 heures pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,48 g) ; p.f. 216-217,5°.
- RMN δ (DMSO) comprend : 2,78 (2H,t, $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$) ; 2,85-3,2 (9H,m, SO_2NHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ et créatinine N-Me) ; 7,2-7,4 (3H,m,indole-2, indole-7 et SO_2NH) ; 7,5-8,0 (6H,m-phényle et indole-4) et 10,9 (1H,s,indole-1).

- Les exemples suivants illustrent des formulations pharmaceutiques selon l'invention, contenant comme ingrédient actif l'oxalate de 4-(acétylamino)-N-[2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-éthyl]-benzène-acétamide. D'autres composés de l'invention peuvent être formulés d'une manière similaire.

COMPRIMES POUR ADMINISTRATION ORALECOMPRESSION DIRECTE

	mg/comprimé
Principe actif	2,4
Hydrogénophosphate de calcium	95,10
B.P.*	
Croscarmellose sodium USP	2,0
Stéarate de magnésium B.P.	0,50
Poids de compression	100 mg

10 * d'un degré adapté à la compression directe

15 L'ingrédient actif est tamisé avant utilisation. L'hydrogénophosphate de calcium, le croscarmellose sodium et l'ingrédient actif sont pesés dans un sac propre en polyéthylène. Les poudres sont mélangées par agitation vigoureuse puis le stéarate de magnésium est pesé et ajouté au mélange qui est encore agité. Le mélange est alors comprimé en utilisant une machine à comprimés Manesty F3 équipée de poinçons plats de 5,5 mm à angles biseautés, en comprimés, en vue d'atteindre un poids de compression de 100 mg.

20 Les comprimés peuvent aussi être préparés par toute méthode conventionnelle telle que la granulation par voie humide.

25 Des comprimés ayant une résistance différente peuvent être préparés en changeant le rapport du principe actif au lactose ou le poids de compression et en utilisant des poinçons convenables.

Les comprimés peuvent être revêtus d'un film en utilisant des matériaux adaptés à la formation du film, tel que l'hydroxypropylcellulose, en utilisant des techniques standard.

- 5 Alternativement, les comprimés peuvent être revêtus de sucre.

INJECTION POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

	mg/ml
10 Principe actif	0,6 mg
Chlorure de sodium BP	comme nécessaire
Eau pour injection BP	1,0 ml

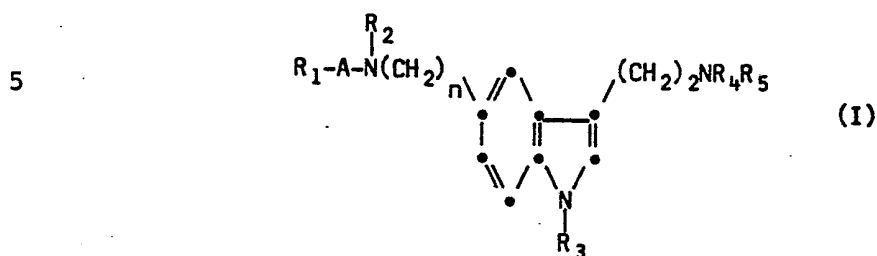
- 15 Le chlorure de sodium peut être additionné pour ajuster la tonicité de la solution et le pH peut être ajusté, en utilisant un acide ou une base, de façon à obtenir une stabilité optimale et/ou à faciliter la solution du principe actif. Alternativement, des sels tampons convenables peuvent être utilisés.

- 20 La solution est préparée, clarifiée et remplie dans des ampoules de taille appropriée, scellées par fusion du verre. L'injection est stérilisée par chauffage dans un autoclave en utilisant un des cycles acceptables.

- 25 Alternativement, la solution peut être stérilisée par filtration et remplie dans des ampoules stériles sous des conditions aseptiques. La solution peut être stockée sous une atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz convenable.

REVENDICATIONS

1 - Composés répondant à la formule générale (I) :



10

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-6} ou cycloalkyle en C_{3-7} ou un groupe phényle ou phényl-alkyle (C_{1-4}) ;

15 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-3} ;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-3} ;

20 R_4 et R_5 , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-3} ou un groupe 2-propényle ;

A représente $-CO-$ ou $-SO_2-$; et

25 n représente un entier de 2 à 5 ; (sous réserve que R_1 ne représente pas un hydrogène lorsque A représente $-SO_2-$) et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

2 - Composés selon la revendication 1 où, dans la formule générale (I), R_1 représente un groupe alkyle en C_{1-6} , phényle ou phényl-alkyle (C_{1-4}).

30 3 - Composés selon la revendication 2 où, dans la formule générale (I), R_1 représente un groupe méthyle ou phényle.

4 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 où, dans la formule générale (I),

5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 où, dans la formule générale (I), R_2 représente un atome d'hydrogène.

7 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 où, dans la formule générale (I), R_4 et R_5 qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle.

9 - Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale (I) ou un sel ou solvate physiologiquement acceptable de celui-ci avec un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables.

25 (A) la réaction d'un composé de formule générale (II) :

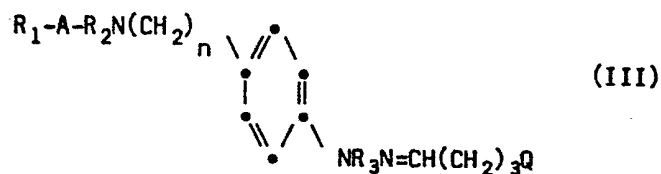


35 (dans laquelle R_2, R_3, R_4, R_5 et n sont comme défini dans la revendication 1) ou d'un sel de celui-ci ou d'un dérivé

N-silylé de celui-ci ou d'un dérivé protégé de celui-ci,
avec un agent servant à introduire le groupe R_1A (où R_1 et A
sont comme défini dans la revendication 1) ; ou
(B) la cyclisation d'un composé de formule générale (III) :

5

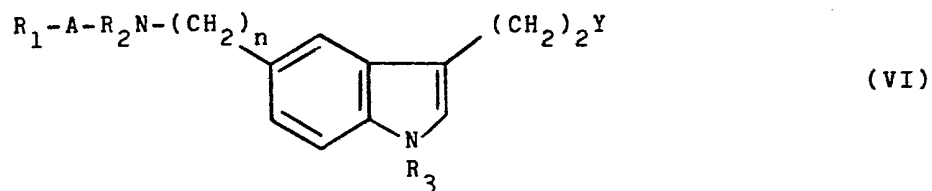
10



(dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A et n sont comme défini dans la
revendication 1 et Q est le groupe NR_4R_5 (où R_4 et R_5 sont
comme défini dans la revendication 1) ou un dérivé protégé
de celui-ci ou un atome ou groupe labile) ; ou
(C) la réaction d'un composé de formule générale (VI) :

20

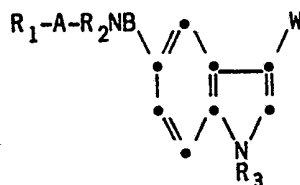
25



(où R_1 , R_2 , R_3 , A , Y et n sont comme défini dans la reven-
dication 1 et Y est un atome ou groupe facilement déplaça-
ble) ou un dérivé protégé de celui-ci, avec une amine de
formule R_4R_5-NH (où R_4 et R_5 sont comme défini dans la
revendication 1) ; ou
(D) la réduction d'un composé de formule générale (VII) :

30

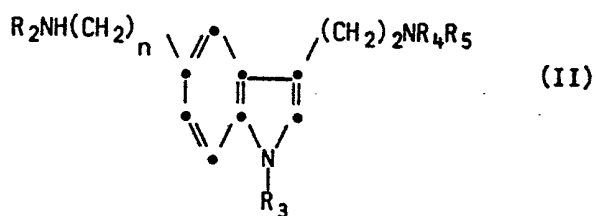
5



(VII)

- 10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et A sont comme défini dans la revendication 1 et W est un groupe pouvant être réduit pour fournir le groupe $-(CH_2)_2NR_4R_5$ requis, où R_4 et R_5 sont comme défini dans la revendication 1, ou pour fournir un dérivé protégé de $-(CH_2)_2NR_4R_5$, et B représente le groupe
- 15 $-(CH_2)_n-$, où n est comme défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être réduit en $-(CH_2)_n-$ ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci ; ou
- (E) pour préparer un composé de formule générale (I) comme défini dans la revendication 1 ou un sel ou solvate physio-
- 20 logiquement acceptable de celui-ci, consistant à soumettre un autre composé de formule générale (I) ou un sel ou solvate de celui-ci à une réaction de conversion mutuelle, ou
- (F) soumettre un dérivé protégé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci à une réaction pour éliminer le ou les
- 25 groupes protecteurs ; et
- s'il le faut et/ou si on le désire, soumettre le composé obtenu dans l'un quelconque des procédés (A) à (E) à une ou deux réactions complémentaires comprenant :
- (i) l'élimination des groupes protecteurs ; et
- 30 (ii) la conversion d'un composé de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci en un sel ou solvate physiologiquement acceptable de celui-ci.

11 - Composés de formule générale (II) :



- 10 dans laquelle
R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₃ ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₃ ;
- 15 R₄ et R₅ qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₃ ou un groupe 2-propényle ; et
n représente un entier de 2 à 5 et leurs sels.