

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

2 763 243

(21) N° d'enregistrement national : 97 05905

(51) Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/40, A 61 K 31/42, 31/505, 31/445, 31/41,  
31/495

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 14.05.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 20.11.98 Bulletin 98/47.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT — FR.

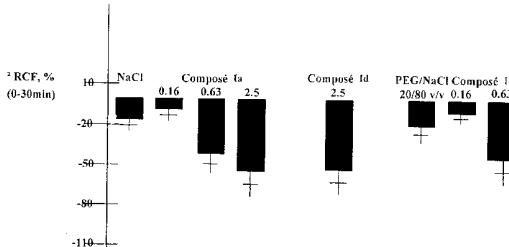
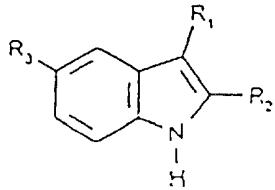
(72) Inventeur(s) : HALAZY SERGE, PEREZ MICHEL,  
VALENTIN JEAN PIERRE et JOHN GARETH WYN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

(54) UTILISATION D'AMINES INDOLIQUES COMME MEDICAMENTS ANTITHROMBOTIQUES.

(57) L'invention concerne l'utilisation d'amines indoliques de formule (I)



comme médicaments antithrombotiques, destinés au traitement ou à la prévention de la thrombose artérielle, de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance artérielle.

FR 2 763 243 - A1



La présente invention a pour objet l'utilisation d'amines indoliques comme médicaments antithrombotiques, destinés au traitement ou à la prévention de la thrombose artérielle, de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance artérielle.

5 La thrombose est considérée comme un facteur prédominant de l'occlusion vasculaire qui est la conséquence des complications pathophysiologiques de l'athérosclérose, telles que l'angine instable, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou encore des complications ischémiques liées aux interventions au niveau des coronaires. La thérapie antithrombotique artérielle est donc extrêmement  
10 importante puisqu'elle permet de réduire le risque de mortalité cardio-vasculaire et d'accidents cardiaques et cérébrovasculaires. Bien qu'il existe actuellement plusieurs types de molécules ayant démontré une activité antithrombotique artérielle efficace chez l'homme il existe toujours aujourd'hui un besoin de molécules nouvelles offrant des  
15 avantages par rapport aux composés existants, qui sont soit peu actifs par voie orale, peu efficaces, favorisent les hémorragies ou sont accompagnés d'autres effets secondaires non désirables (tels que par exemple les risques d'ulcère avec l'aspirine).

Il est connu que les amines indoliques substituées en position 5 possèdent des propriétés antimigraineuses liées à leurs propriétés agonistes au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>. La préparation de ces composés et leur revendication comme médicaments pour le traitement de la migraine a fait l'objet de nombreuses demandes de brevet telles que par exemple les demandes EP 303507 et WO 9509166 concernant le naratriptan, la demande WO 9118897 concernant le zolmitriptan, les brevets GB 2,162,522 et GB 2,124,210 concernant le sumatriptan qui est actuellement un médicament utilisé pour traiter les migraineux, les demandes de brevet EP 497512 et EP 573221 concernant le rizatriptan et ses sels, la demande de brevet WO 9206973 concernant l'eletriptan, la demande US 5,300,506 et EP 0711769 concernant le dérivé BMS-180048 et la demande WO 9414772 concernant le dérivé SB-209509. D'autres demandes de brevet concernant des dérivés amino-indoliques utiles pour le traitement de la migraine incluent les demandes WO 9206973, WO 9425023, WO 9318032, WO 9314087, WO 9321177, WO 9320073, FR 2701026, WO 9424127, WO 9410171, WO 9521166, WO 9521167, WO 9506636, WO 9611195, WO 9611685, WO 9611923, WO 9617842, EP

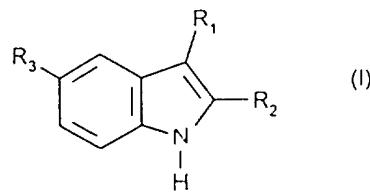
714659 et US 5545644 (dérivés de pyrrolidines), la demande WO 9311106 concernant des dérivés d'amino-pyridine, les demandes WO 9320066, WO 9321182, WO 9402477, EP 581538, WO 9213856, WO 9325547, WO 9402476, US 5317103, EP 636623, GB 2289465, GB 2295615 concernant des dérivés amino-indoliques substitués en position 5 par un substituant comportant un reste hétérocyclique, les demandes de brevet WO 9300086, WO 9414773, EP 603432 concernant des dérivés cyclisés en position 2,3 du noyau indolique, ainsi que les demandes de brevet Pierre Fabre Médicament FR 9215919, FR 9313875, FR 9502424 et FR 9607491 concernant des pipérazines dérivées d'amines indoliques et les demandes de brevet FR 9307982, FR 9411305, WO 10 9500478, WO 9506638 et WO 9530655 qui revendentiquent des dérivés d'amines indoliques 5-O-substituées. Par ailleurs, diverses méthodes de préparation concernant ces dérivés ainsi que leur caractérisation comme agonistes 5-HT<sub>1D</sub> ont été décrits dans la littérature (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 993, 1993; *J. Med. Chem.* 36, 1918, 1993; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 1825, 1996; *J. Med. Chem.* 38, 3566, 1995; *J. Med. Chem.* 38, 1799, 1995; *Tet. Lett.* 35, 6981, 1994; *J. Med. Chem.* 37, 2509, 1994; *J. Med. Chem.* 37, 1828, 1994; *J. Med. Chem.* 39, 314, 1996; *J. Med. Chem.* 39, 4717, 1996; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 663, 1995; *Med. Chem. Res.* 5, 680, 1995; *J. Med. Chem.* 38, 3602, 1995).

Il a par ailleurs été décrit que le sumatriptan, qui fait partie de cette classe de composés, était capable d'inhiber l'aggrégation plaquettaire *in vitro* dans certaines conditions (aggrégation induite par l'ADP) (Tozzi-Ciancarelli, *Cephalgia*, 15, 172, 1995).

Néanmoins, en aucun cas ces travaux ne décrivent ni ne suggèrent que le sumatriptan puisse être utile dans le traitement des thromboses artérielles ou comme antithrombotique.

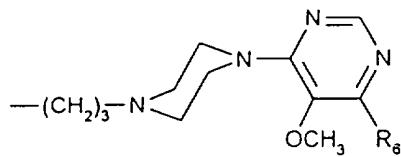
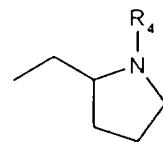
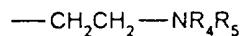
La présente invention concerne l'utilisation d'amines indoliques substituées, connues précédemment comme agonistes 5-HT<sub>1B,1D</sub>, pour la préparation d'un médicament antithrombotique destiné au traitement ou à la prévention de la thrombose artérielle, de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance artérielle.

Par amines indoliques substituées, on entend les composés de formule (I) :



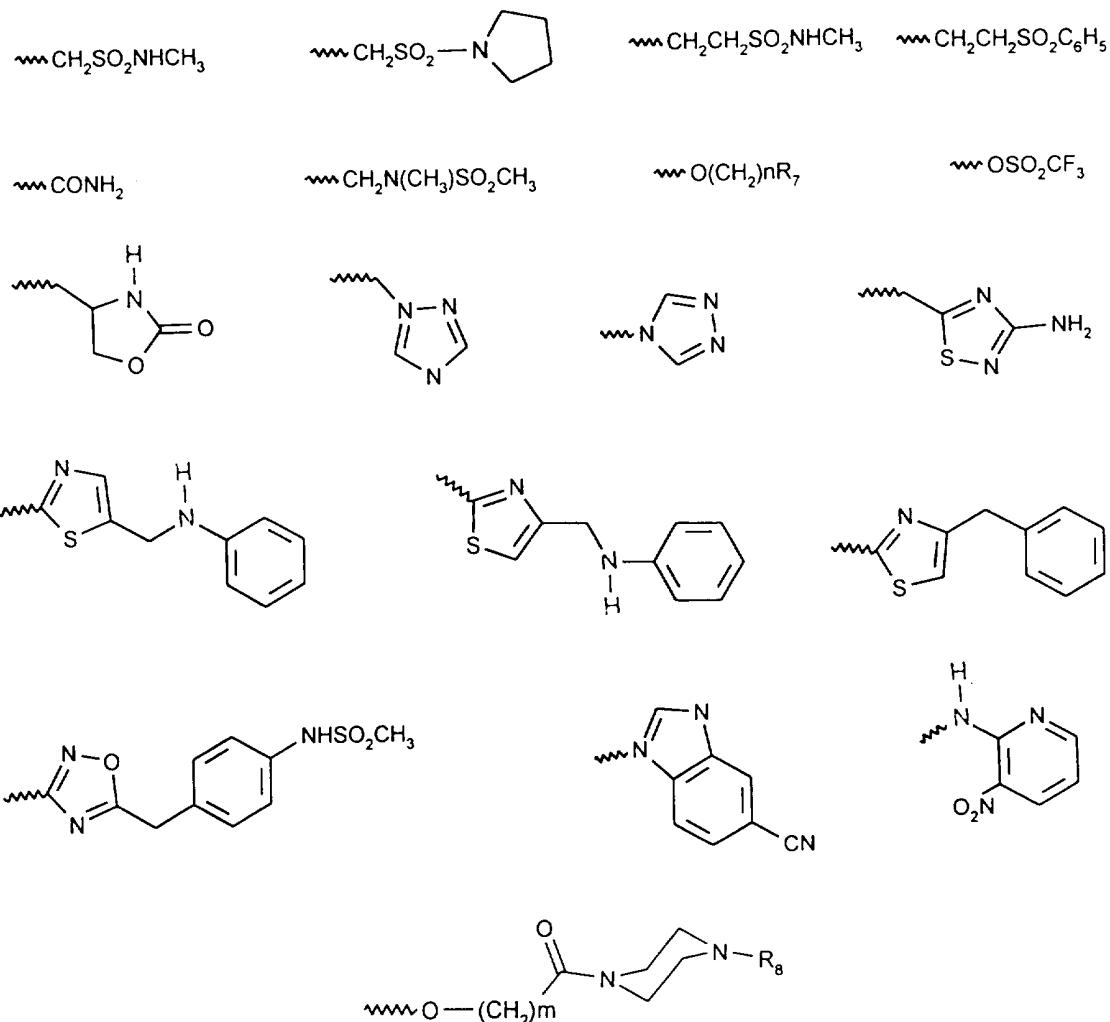
dans laquelle

- 5    R<sub>1</sub> représente un reste aminé choisi parmi



R<sub>2</sub> représente H, ou, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, pris ensemble forment un cycle à 6 atomes de carbone substitué en position 4 par un résidu NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

- 10    R<sub>3</sub> représente un reste choisi parmi



dans lesquels,

- 5    R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents représentent H ou CH<sub>3</sub>,
- R<sub>6</sub> représente H ou OCH<sub>3</sub>,
- R<sub>7</sub> représente H, OH, t-butyl, OH, OR<sub>9</sub>, SH, SR<sub>9</sub>, COR<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>CONHR<sub>9</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NHNH<sub>2</sub>, NHOH, NHCOR<sub>9</sub>, NHCONHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- 10   R<sub>8</sub> représente un reste phénol ou naphtyl pouvant être substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène (F, Cl, Br ou I), R<sub>9</sub>, OH, OR<sub>9</sub>, SH, SR<sub>9</sub>, COR<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONHR<sub>9</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NHNH<sub>2</sub>, NHOH, NHCOR<sub>9</sub>, NHCONHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, dans lesquels R<sub>9</sub> représente un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un reste phénol ou naphtyl éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 15   R<sub>9</sub> représentant un reste phénol ou naphtyl éventuellement substitué par un ou plusieurs

substituants choisis parmi un halogène (Cl, F ou Br), un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, SCH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>

n représente un nombre entier compris entre 1 et 10,

5 m représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

ainsi que leurs sels, solvates et hydrates compatibles avec leur usage thérapeutique.

Parmi les composés de formule (I) on choisit de préférence

R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant définis comme précédemment

et

10 R<sub>3</sub> = O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>, n et R<sub>7</sub> étant définis comme précédemment.

Parmi les composés de formule (I) faisant partie de la présente invention, les dérivés représentés ci-dessous (Ia à Ih) sont plus particulièrement appréciés :

Ia: Sumatriptan (3-[(2-diméthylamino)-éthyl]-N-méthyl-1H-indol-5-yl-méthanesulfonamide)

15 Ib: Naratriptan (N-méthyl-2-[3-(1-méthylpipéridin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-éthanesulfonamide)

Ic: Zolmitriptan ((S)-4-[[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indol-5-yl]-méthyl]-2-oxazolidinone)

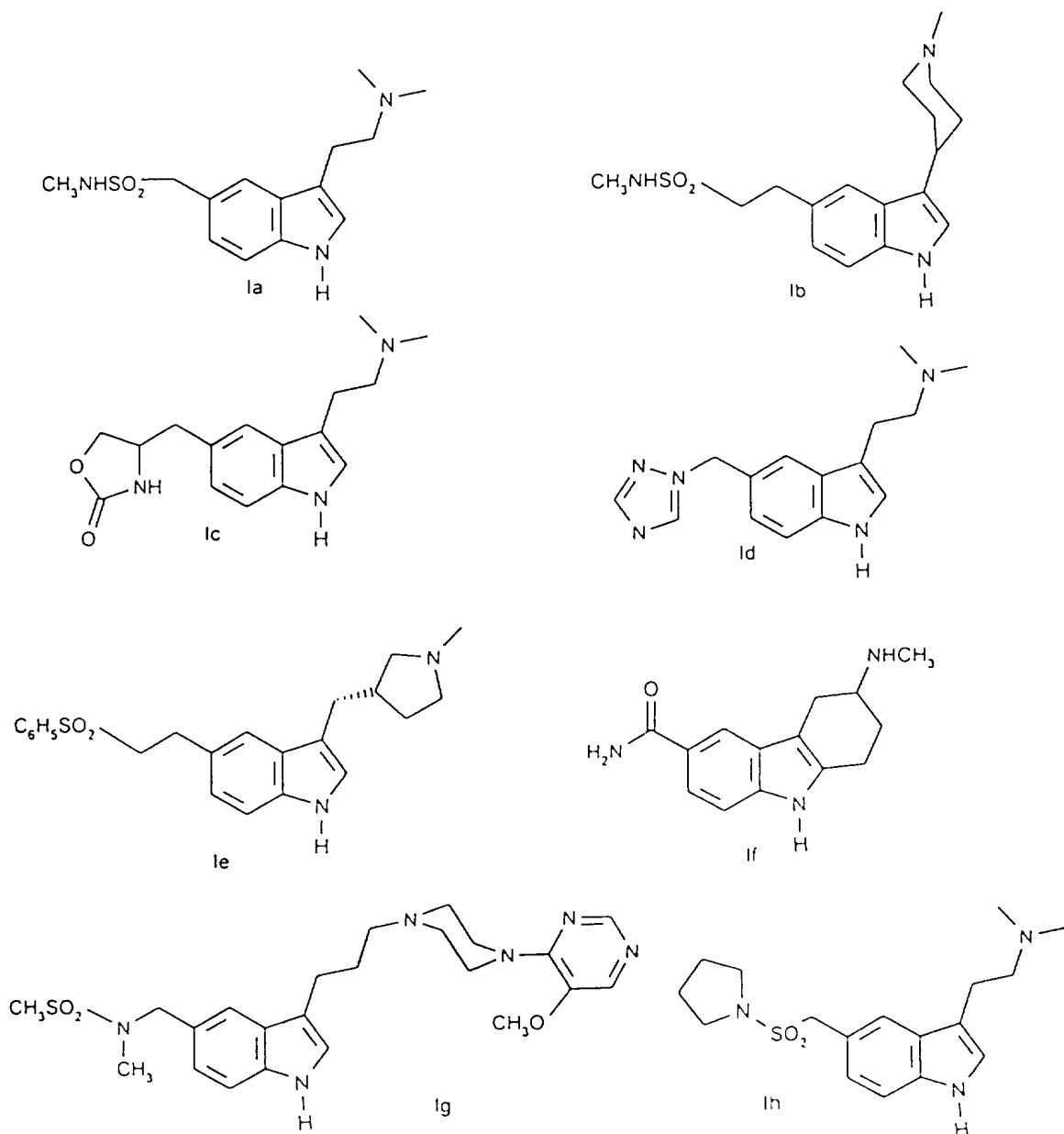
Id: Rizatriptan (N,N-diméthyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-méthyl)-1H-indol-3-yl]-éthylamine)

20 Ie: Eletriptan (5-(2-benzènesulfonyl-éthyl)-3-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl-méthyl)-1H-indole)

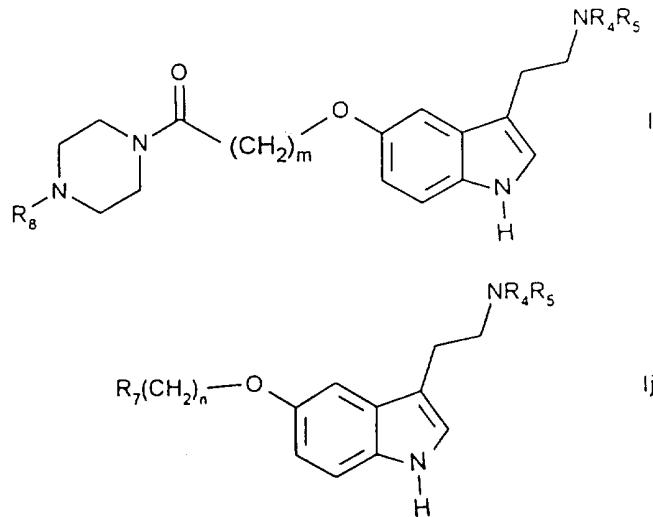
If: VML-251 (3-amino-6-carboxamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole)

Ig: Avitriptan (N-(3-[3-[4-(5-méthoxy-pyrimidin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-propyl]-1H-indol-5-yl-méthyl)-N-méthyl-méthanesulfonamide)

25 Ih: Almotriptan (1-[[[3-(2-diméthylamino)-éthyl]-1H-indol-5-yl]-méthyl]-sulfonyl]-pyrrolidine)

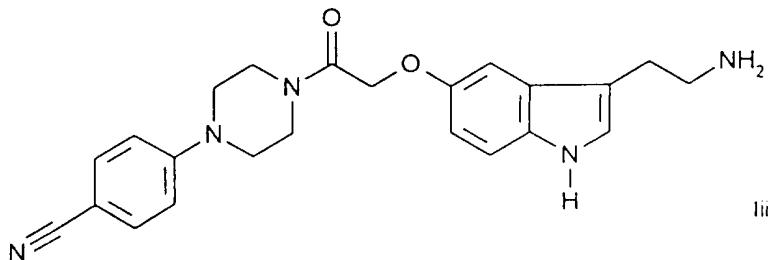


Une autre classe particulièrement appréciée de composés de formule générale (I) faisant partie de la présente invention correspond aux formules II et Ij



dans lesquelles m, n, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont définis comme dans la formule générale (I).

5 Parmi les composés de formule générale (II), le 4-[4-(2-(3-[2-amino-éthyl]-1H-indol-5-yloxy)-acétyl]-pipérazin-1-yl]-benzonitrile de formule (III) est particulièrement apprécié dans le cadre de la présente invention.



10 Le sel de mésylate et le sel de chlorhydrate du composé de formule (III) sont plus particulièrement appréciés dans le cadre de la présente invention.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié pour utilisation comme antithrombotiques. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

15 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.

Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des elixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérin, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propyléneglycol, un polyéthyléneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthyléneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,01 g et 3 g (de

préférence comprises entre 0,05 g et 0,75 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 1g de substance active, de préférence de 10 à 500 mg.

#### Etude pharmacologique

5 Une étude de l'activité des dérivés de formule générale I comme antithrombotiques artériels a été réalisée selon les conditions décrites (Valentin et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 280:761-769) qui sont résumées ci-dessous :

#### **Réductions cycliques du flux (RCF) sanguin carotidien chez le lapin après sténose de l'artère carotidienne associée à une lésion endothéliale.**

10 Les travaux ont été réalisés sur des lapins mâles de souche New-Zealand, d'un poids compris entre 2,2 et 3,1 kg, en provenance du centre d'Elevage Scientifique des Dombes (E.S.D.; Chatillon sur Chalaronne, France). Les animaux sont maintenus dans des conditions climatiques controlées (21 °C et 55 % d'humidité relative) avec un cycle jour/nuit de 12 heures; ils reçoivent une alimentation standard et de l'eau à volonté. Les 15 lapins sont anesthésiés par une injection intraveineuse de pentobarbital sodique (Laboratoires Sanofi, Libourne, France) à raison de 30 mg/kg via la veine marginale de l'oreille. Leur température rectale est maintenue constante à  $39,5 \pm 0,5$  °C durant toute la durée de l'expérimentation, grâce à une couverture chauffante thermorégulée (Homeothermic Blanket Control Unit, Harvard Apparatus, Edenbridge, Grande Bretagne). Les études ont été réalisées en accord avec les directives Françaises pour le 20 soin et l'utilisation d'animaux de laboratoires et le comité d'éthique local. Après anesthésie, les animaux sont mis en décubitus dorsal sur une table à contention. Une trachéotomie est pratiquée et les lapins sont ventilés mécaniquement (Harvard Apparatus, modèle 680, South Natick, MA, Etats-Unis). Une incision est réalisée au niveau de l'aine, la veine fémorale est dégagée et cathétérisée permettant l'administration des substances pharmacologiques. Une sonde Doppler reliée à un 25 Doppler pulsé à haute vélocité (20MHz; modèle HVPD 20, Crystal Biotech, Hopkinton, MA, Etats-Unis) est mise en place autour de l'artère carotide gauche afin de permettre la mesure en continue de la vélocité du sang carotidien. Un cylindre en 30 silicone est placé côté céphalique autour de la carotide à

l'endroit où sera réalisé ultérieurement la lésion endothéliale. Après instrumentation, l'expérience commence par l'occlusion temporaire de la carotide pendant 20 secondes, permettant la vérification du débit zéro. Elle est suivie d'une hyperémie réactionnelle.

Le cylindre en silicium est dégagé afin de réaliser une lésion endothéliale de l'artère carotide par un léger écrasement à l'aide d'une pince dont les extrémités sont recouvertes de cathéter Silastic. Le cylindre en silicium est replacé au niveau de la lésion et un cathéter à balonnet d'angioplastie est glissé entre la carotide et le cylindre. Le ballon est gonflé progressivement de façon à obtenir une sténose critique carotidienne par réduction du diamètre de l'artère d'environ 80 %. Le degré critique de la sténose est vérifié par l'absence d'hyperémie réactionnelle consécutive à une seconde occlusion temporaire pendant 20 secondes de l'artère carotide. Les animaux développent alors l'aspect typique de variation du flux sanguin carotidien caractérisé par des réductions progressives du flux sanguin, suivies par des restaurations du flux, spontanées ou provoquées, à un niveau basal : ce sont les réductions cycliques du flux (RCF) sanguin carotidien. Celles-ci sont liées à la formation d'un thrombus occlusif suivi de l'embolisation de ce dernier. Une fois induites, les RCF sont observées pendant 15 minutes et leur fréquence est exprimée en cycles/heure. Les animaux reçoivent alors une perfusion de produit testé ou de solvant (NaCl, 0,9% à raison de 40 $\mu$ l/min) via la veine fémorale et la fréquence des RCF est à nouveau déterminée pendant 2 périodes consécutives de 30 minutes chacune. Les substances pharmacologiques ou le solvant sont injectés par voie veineuse à raison de 40 $\mu$ l/min pendant une heure. Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne  $\pm$  écart standard à la moyenne. L'analyse statistique est réalisée par analyse de variance avec ou sans mesures répétées suivie par le test de Dunnett (StatView, Abacus Concepts, Inc. Berkeley, CA).

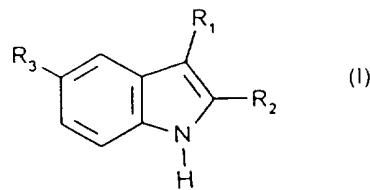
Les figures 1 et 2 représentent les résultats obtenus dans le modèle décrit précédemment avec les composés Ia, Id et Iii pendant respectivement la première et la deuxième périodes de 30 minutes.

Les résultats de cette étude réalisée à l'aide d'un modèle *in vivo* d'activité antithrombotique montre donc clairement que les dérivés de formule (I) présentent

des propriétés antithrombotiques tout à fait inattendues et dès lors trouvent leur utilité comme médicaments pour traiter ou prévenir la thrombose artérielle, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance artérielle.

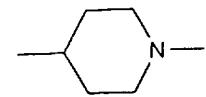
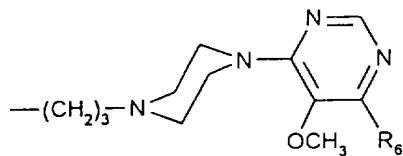
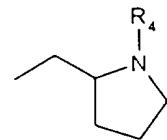
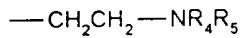
REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



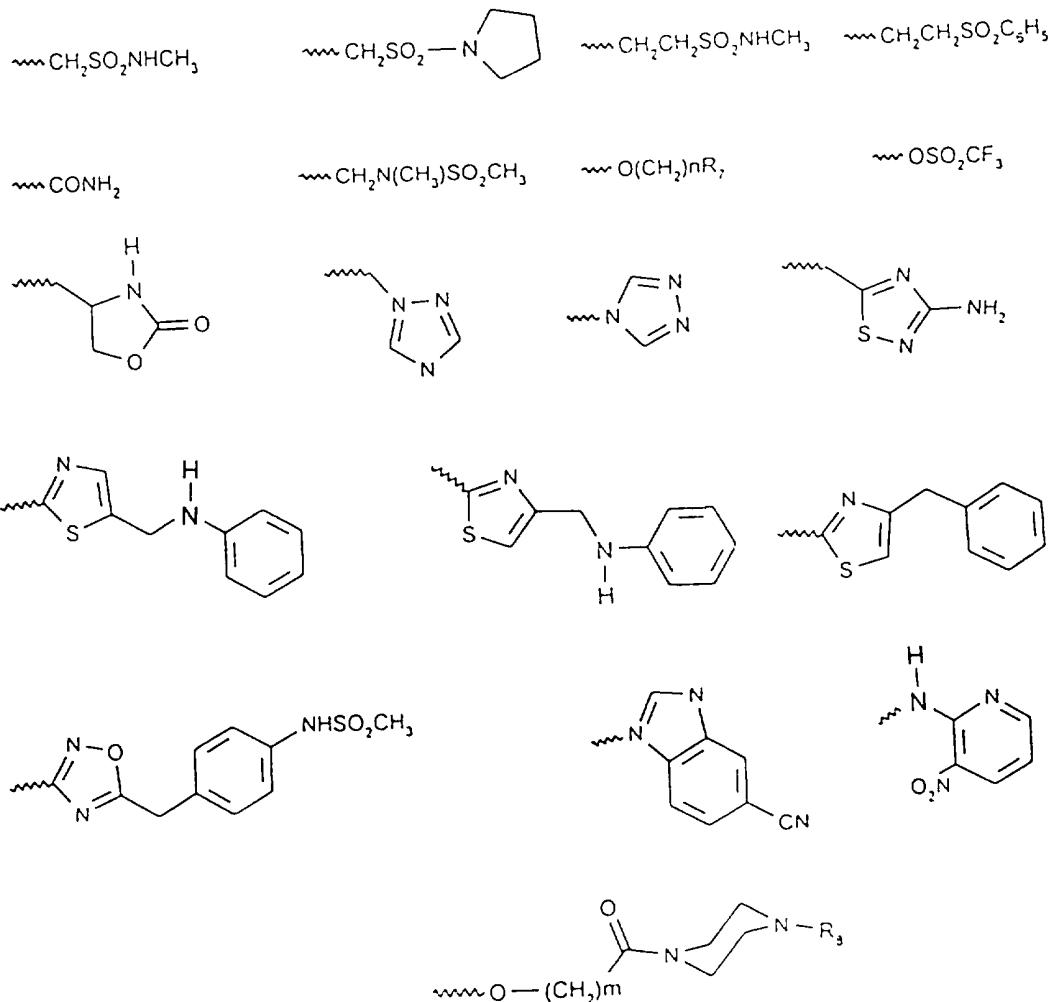
5      dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un reste aminé choisi parmi



R<sub>2</sub> représente H, ou, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, pris ensemble forment un cycle à 6 atomes de carbone substitué en position 4 par un résidu NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

10     R<sub>3</sub> représente un reste choisi parmi



dans lesquels,

- 5    R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents représentent H ou CH<sub>3</sub>,  
 R<sub>6</sub> représente H ou OCH<sub>3</sub>,  
 R<sub>7</sub> représente H, OH, t-butyl, OH, OR<sub>9</sub>, SH, SR<sub>9</sub>, COR<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>CONHR<sub>9</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NHNH<sub>2</sub>, NHOH, NHCOR<sub>9</sub>, NHCONHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- 10   R<sub>8</sub> représente un reste phényl ou naphtyl pouvant être substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène (F, Cl, Br ou I), R<sub>9</sub>, OH, OR<sub>9</sub>, SH, SR<sub>9</sub>, COR<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONHR<sub>9</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NHNH<sub>2</sub>, NHOH, NHCOR<sub>9</sub>, NHCONHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, dans lesquels R<sub>9</sub> représente un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un reste phényl ou naphtyl éventuellement substitué par un ou
- 15   R<sub>10</sub> représente un reste de groupement ~O—(CH<sub>2</sub>)<sup>m</sup> où m = 0 à 6.

plusieurs substituants choisis parmi un halogène (Cl, F ou Br), un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, SCH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>

n représente un nombre entier compris entre 1 et 10,

5 m représente un nombre entier compris entre 1 et 6,  
ainsi que leurs sels, solvates et hydrates compatibles avec leur usage thérapeutique, pour la préparation d'un médicament antithrombotique destiné au traitement ou à la prévention de la thrombose artérielle, de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance artérielle.

10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R<sub>1</sub> représente CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant définis comme dans la revendication 1, et R<sub>3</sub> représente O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> et n étant définis comme dans la revendication 1.

15 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est le 3-[(2-diméthylamino)-éthyl]-N-méthyl-1H-indol-5-yl-méthanesulfonamide.

20 4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est choisi parmi les composés suivants :

N-méthyl-2-[3-(1-méthylpipéridin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-éthanesulfonamide  
(S)-4-[[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indol-5-yl]-méthyl]-2-oxazolidinone

25 N,N-diméthyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-méthyl)-1H-indol-3-yl]-éthylamine  
5-(2-benzènesulfonyl-éthyl)-3-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl-méthyl)-1H-indole  
3-amino-6-carboxamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole

N-(3-[3-[4-(5-méthoxy-pyrimidin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-propyl]-1H-indol-5-yl-méthyl)-N-méthyl-méthanesulfonamide

30 1-[[[3-(2-diméthylamino)-éthyl]-1H-indol-5-yl]-méthyl]-sulfonyl]-pyrrolidine

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule générale I est le 4-[4-{2-(3-[2-amino-éthyl]-1H-indol-5-yloxy)-acétyl}-pipérazin-1-yl]-benzonitrile.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le composé est un sel de 30 mésylate.

7. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le composé est un sel de chlorhydrate.
8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique.

FIGURE 1

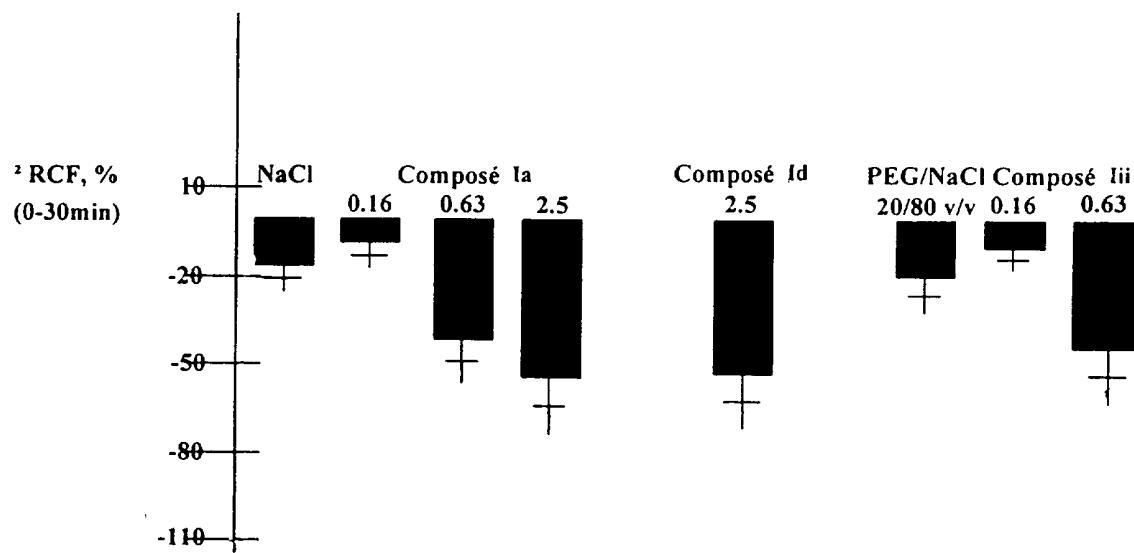
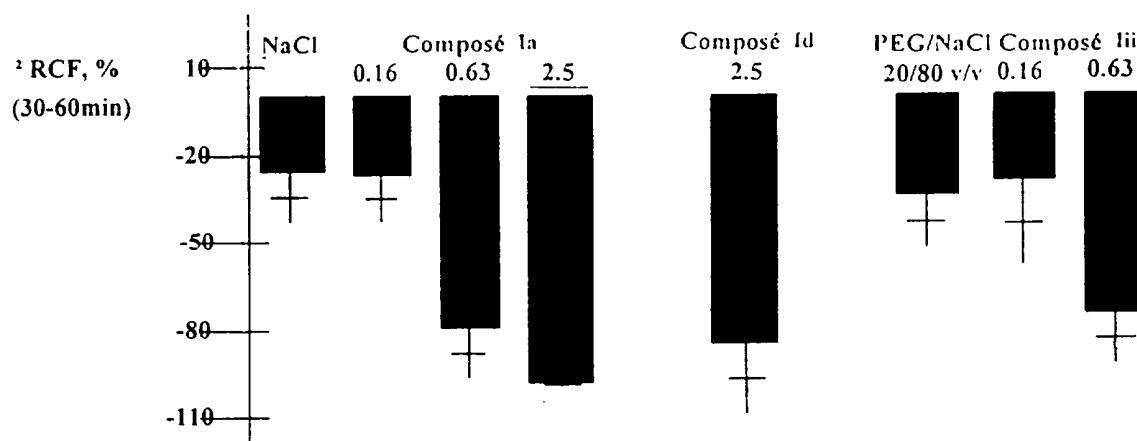


FIGURE 2



# **REPUBLIQUE FRANÇAISE**

**INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

# RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

**N° d'enregistrement  
national**

FA 544056  
FR 9705905

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	WO 92 13856 A (PFIZER INC.) * le document en entier * ---	8		
X	WO 95 01334 A (PIERRE FABRE MEDICAMENTS) * page 1 - page 4 * * page 34 * * page 38 - page 39 * ---	8		
A,D	TOZZI-CIANCARELLI: "Influence of a selective 5HT1-receptor agonist GR43175 on platelet responsiveness" CEPHALGIA, vol. 15, no. 6, 1995, pages 472-476, XP002054572 * le document en entier * ---	1-7		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 5, 29 janvier 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 45226y, page 87; colonne 45230; XP002054577 * abrégé * & DE MATTEIS: "Sumatriptan and platelet aggregability : indirect evidence of 5HT1-like receptors" FRONT. HEADACHE RES., EXP. HEADACHE MODELS, vol. 5, 1995, pages 175-178, * abrégé * ---	1-7		
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K		
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur		
4 février 1998		Gac, G		
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>				
X	particulièrement pertinent à lui seul			
Y	particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie			
A	pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général			
O	divulgation non écrite			
P	document intercalaire			
PO FORM 1503 03.82 (P04C13)				
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant				

- X : particulièrement pertinent à lui seul  
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général  
O : divulgation non-écrite  
P : document intercalaire

- T : théorie ou principe à la base de l'invention  
 E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  
     à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  
     de dépôt ou qu'à une date postérieure.  
 D : cité dans la demande  
 L : cité pour d'autres raisons

---

& : membre de la même famille, document correspondant

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
nationalFA 544056  
FR 9705905

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	VAN DEN BRINK: "Augmented contraction of the human isolated coronary artery by sumatriptan: a possible of endogenous thromboxane" BR. J. PHARMACOL., vol. 119, no. 5, novembre 1996, pages 855-862, XP002054573 * le document en entier * ---	1-7
A	CHESTER: "5-Hydroxytryptamine receptor profile in healthy and diseased epicardial coronary arteries" CARDIOVASC. RES., vol. 24, no. 11, 1990, pages 932-937, XP002054574 * le document en entier * ---	1-7
A	OTTERVANGER: "Cardiovascular adverse reactions to sumatriptan" CNS DRUGS, vol. 3, no. 2, février 1995, pages 90-98, XP002054575 * le document en entier * ---	1-7
A	CUSHING: "Comparison of the serotonin receptors that mediate smooth muscle contraction in canine and porcine coronary artery" J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 261, no. 3, juin 1992, pages 856-862, XP002054576 * le document en entier * ---	1-7
		-/-
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
2	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	4 février 1998	Gac, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
nationalFA 544056  
FR 9705905

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée												
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes													
A	<p>WO 94 06789 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC)            * page 103 *            * page 106 *            * page 107 *            * revendications *            -----</p>													
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)												
2														
	Date d'achèvement de la recherche <b>4 février 1998</b>	Examinateur <b>Gac, G</b>												
EPO FORM 1503 (03-82) (P84/C13) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X : particulièrement pertinent à lui seul</td> <td>T : théorie ou principe à la base de l'invention</td> </tr> <tr> <td>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</td> <td>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.</td> </tr> <tr> <td>A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général</td> <td>D : cité dans la demande</td> </tr> <tr> <td>O : divulgation non-écrite</td> <td>L : cité pour d'autres raisons</td> </tr> <tr> <td>P : document intercalaire</td> <td>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</td> </tr> </tbody> </table>			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention	Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande	O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons	P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES														
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention													
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.													
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande													
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons													
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant													