



NUMERO DE PUBLICATION : 1000338A4

NUMERO DE DEPOT : 8700648

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 25 Octobre 1988

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 12 Juin 1987 à 14h20
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : GLAXO GROUP LIMITED
Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres(ROYAUME-UNI)

représenté(e)(s) par : DE PALMENAER Roger, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la Toison d' Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DERIVES D' INDOLE, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LES CONTENANT ET PROCEDE POUR LEUR PREPARATION.

Priorité(s) 12.06.86 GB GBA 8614287

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 25 Octobre 1988
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

DERIVES D'INDOLE, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LES
CONTENANT ET PROCEDE POUR LEUR PREPARATION

La présente invention est relative à des dérivés d'indole, à des procédés pour leur préparation, à des compositions pharmaceutiques les contenant ainsi qu'à leur utilisation en médecine, en particulier à des composés et à des compositions destinées à être utilisées pour le traitement de la migraine.

La douleur de la migraine est due à une dilatation excessive du système vasculaire crânien et des traitements connus de la migraine comprennent l'administration de composés ayant des propriétés vasoconstrictrices, tels que l'ergotamine.

En revanche, l'ergotamine est un vasoconstricteur non-sélectif qui resserre les vaisseaux sanguins de l'ensemble du corps et elle a des effets secondaires nuisibles et dangereux. La migraine peut également être traitée en administrant un analgésique, habituellement en combinaison avec un antiémétique, mais ces traitements ont un intérêt limité.

On a donc besoin d'un médicament sûr et efficace pour le traitement de la migraine qui peut être utilisé soit de manière prophylactique ou pour soulager un mal de tête en cours, et un composé ayant une activité vasoconstrictrice sélective remplirait un tel rôle.

Un certain nombre de classes de composés ayant une activité vasoconstrictice sélective ont été décrits.

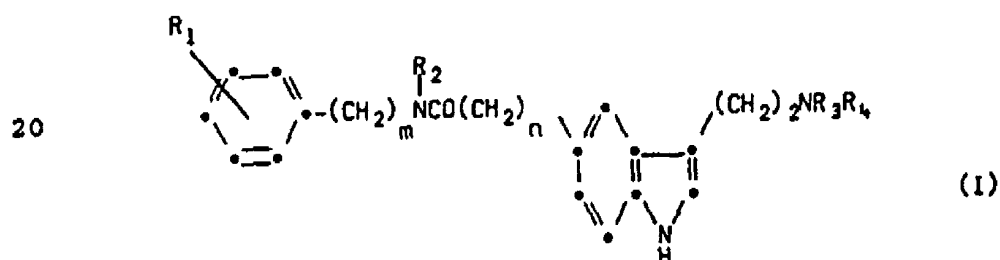
Ainsi, le brevet britannique N° 2035310 décrit une large variété de dérivés d'indole à substituants 5-carboxamido et thioamido. Les composés sont décrits comme ayant une activité hypertensive et il est fait état du fait que certains composés de ce document

sont également potentiellement utiles pour le traitement de la migraine.

Le brevet britannique N° 2082175 décrit divers dérivés d'indole à substituants 5-acétamido et 5-thioamido ayant une activité vasoconstrictive sélective. Comme cela est indiqué dans le brevet britannique N° 2082175, ces composés resserrent sélectivement le lit artériel de la carotide d'un chien anesthésié et ils sont donc potentiellement utiles pour le traitement de la migraine.

On a maintenant trouvé un nouveau groupe de dérivés d'indole ayant une puissante activité vasoconstrictive sélective.

La présente invention fournit donc un indole de formule générale (I) :



25 dans laquelle

R_1 représente un groupe R_5R_6N- , un groupe $R_5O_2C(CH_2)_p-$, un groupe $R_5R_6NCO(CH_2)_p-$, un groupe $R_5CONH(CH_2)_p-$, un groupe $R_5R_6NSO_2(CH_2)_p-$ ou un groupe $R_7SO_2NH(CH_2)_p-$, les groupes R_5 et R_6 qui peuvent être identiques ou différents, représentant chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , ou les groupes R_5 et R_6 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, formant un cycle monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons et R_7 représentant un groupe alkyle en C_1-C_3 et p est égal

30

35

à zéro ou un ; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ; R_3 et R_4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 ou un groupe 2-propényle ; m est égal à zéro ou est un entier de 1 à 4 ; et

n est égal à zéro ou un, à condition que m et n ne soient pas chacun égal à zéro ; ainsi que les sels et les produits de solvatation (par exemple les hydrates) physiologiquement acceptables de celui-ci.

La présente invention a également pour objet tous les isomères optiques des composés de formule (I) et leurs mélanges comprenant les mélanges racémiques de ceux-ci. Tous les isomères géométriques des composés de formule générale (I), font également partiede la présente invention.

Dans les composés de formule (I), on remarquera que le substituant R_1 peut être au niveau de la position ortho, méta ou para.

En se référant à la formule générale (I), les groupes alkyle peuvent être des groupes alkyle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, tel qu'un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle. Le substituant R_1 peut être au niveau de la position ortho, méta ou para.

Les composés préférés représentés par la formule générale (I), comprennent ceux dans lesquels R_2 , R_3 , R_4 , m et n ont les mêmes définitions que ci-dessus et R_1 représente un groupe $R_5R_6N^-$, $R_5O_2C(CH_2)_p^-$, $R_5R_6NCO(CH_2)_p^-$, $R_5CONH(CH_2)_p^-$, $R_5R_6NSO_2(CH_2)_p^-$ ou un groupe $R_7SO_2NH(CH_2)_p^-$, où R_5 et R_6 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , R_7 et p ont les mêmes définitions que ci-dessus.

Une classe préférée de composés représentés par la formule générale (I), consiste en celle dans

laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Dans les composés de formule générale (I), m peut être égal à zéro ou être un entier de 1 à 4, mais il est de préférence égal à 2.

Une autre classe préférée de composés de formule générale (I), consiste en celle dans laquelle R_3 et R_4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , par exemple un groupe méthyle ou éthyle.

Dans les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un groupe $R_5R_6N^-$, $R_5O_2C(CH_2)_p^-$, $R_5R_6NCO(CH_2)_p^-$, $R_5CONH(CH_2)_p^-$, ou un groupe $R_5R_6NSO_2(CH_2)_p^-$, R_5 et R_6 qui peuvent être identiques ou différents, représentent de préférence chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle. Lorsque R_5 et R_6 forment ensemble un cycle monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons, ce dernier est de préférence un cycle pyrrolidino.

Dans les composés de formule générale (I), dans laquelle R_1 représente le groupe $R_7SO_2NH(CH_2)_p^-$, R_7 représente de préférence un groupe méthyle.

Les substituants R_1 appropriés dans les composés de formule générale (I) comprennent par exemple les groupes $H_2NCOCH_2^-$, $CH_3SO_2NH^-$, H_2NCO^- , $(CH_3)_2N^-$, $CH_3O_2C^-$, pyrrolidino et $CH_3NHSO_2CH_2^-$.

Le substituant R_1 dans les composés de formule générale (I) est de préférence au niveau de la position méta ou para.

Un groupe particulièrement préféré de composés de formule générale (I), consiste en celui dans lequel R_2 représente un atome d'hydrogène ; R_3 et R_4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe

méthyle; m représente un entier égal à 2; R_1 représente le groupe H_2NCOCH_2- , CH_3SO_2NH- , CH_3CONH- , H_2NCO- , $(CH_3)_2N-$, CH_3O_2C- , $CH_3NHSO_2CH_2-$ ou un cycle pyrrolidino; et le substituant R_1 sur le cycle phényle est au niveau de la position méta ou para.

Les composés particulièrement préférés de formule générale (I) de ce groupe, comprennent ceux dans lesquels R_1 représente le groupe $(CH_3)_2N-$, CH_3O_2C- , H_2NCOCH_2- ou CH_3CONH- et dans lesquels le groupe R_1 est au niveau de la position para.

Les composés préférés de la présente invention, comprennent :

le 3-(2-aminoéthyl)-N-(2-4-(diméthylamino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide ;

le 4-(2-(((3-(2-aminoéthyl)-1H-indol-5-yl)carbonyl)amino)éthyl)-benzoate de méthyle ;

et leurs sels et leurs produits de solvatation (par exemple les hydrates) physiologiquement acceptables de ceux-ci.

Les sels appropriés physiologiquement acceptables des indoles de formule générale (I), comprennent les sels d'addition avec un acide formés avec des acides inorganiques ou organiques, par exemple les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les nitrates, les oxalates, les phosphates, les tartrates, les citrates, les fumarates, les maléates, les succinates et les sulfonates, par exemple les mésylates. D'autres sels peuvent être utiles dans la préparation des composés de formule (I), par exemple les produits d'addition de sulfate de créatinine.

On notera que la présente invention a également pour objet les autres composés physiologiquement acceptables équivalent aux composés de la présente invention, c'est-à-dire les composés physiolo-

giquement acceptables qui sont transformés in vivo en un composé apparenté. Des exemples de ces composés équivalents comprennent les dérivés à groupe N-acyle labile par métabolisme et physiologiquement acceptables.

Les composés de la présente invention resserrent de manière sélective le lit artériel de la carotide d'un chien anesthésié tout en ayant un effet négligeable sur la pression sanguine. L'action vasoconstrictive sélective des composés de la présente invention, a également été mise en évidence in vitro.

Les composés de la présente invention sont utiles pour le traitement d'une douleur due à la dilatation du système vasculaire crânien, en particulier une migraine et une céphalée vasculaire de Horton.

En conséquence, la présente invention fournit également une composition pharmaceutique adaptée pour être utilisée en médecine humaine, comprenant au moins un composé de formule (I), ou un sel ou un produit de solvation (par exemple un hydrate) physiologiquement acceptable de celui-ci, et préparée pour être administrée par une voie appropriée. Ces compositions peuvent être préparées de manière classique en utilisant au moins un véhicule ou au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention peuvent donc être préparés en vue d'une administration par voie orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme appropriée pour une administration par inhalation ou insufflation.

Pour une administration orale, les compositions pharmaceutiques peuvent être par exemple sous la forme de comprimés ou de gélules préparées par des

moyens classiques avec des excipients pharmaceutiquement acceptables, tels que des liants (par exemple de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, de la polyvinylpyrrolidone ou de l'hydroxypropyl méthylcellulose) ; des charges (par exemple du lactose, de la cellulose microcristalline ou du phosphate de calcium) ; des lubrifiants (par exemple du stéarate de magnésium, du talc ou de la silice) ; des agents de désintégration (par exemple de l'amidon de pomme de terre ou du glycolate d'amidon sodique) ; ou des agents mouillants (par exemple du lauryl sulfate de sodium). Les comprimés peuvent être enrobés selon des procédés connus dans la technique. Les préparations liquides pour administration orale, peuvent être par exemple sous la forme de solutions, de sirops ou de suspensions, ou elles peuvent être présentées sous la forme d'un produit sec destiné à être mélangé avec de l'eau ou un autre véhicule approprié avant utilisation. Ces préparations liquides peuvent être préparées par des moyens classiques avec des additifs pharmaceutiquement acceptables, tels que des agents de suspension (par exemple un sirop de sorbitol, de la méthylcellulose ou des graisses hydrogénées comestibles) ; des agents émulsifiants (par exemple de la lécithine ou de la gomme arabique) ; des véhicules non-aqueux (par exemple de l'huile d'amande, des esters d'huile ou de l'alcool éthylique) ; et des conservateurs (par exemple du p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle, ou de l'acide sorbique). Les préparations liquides peuvent également contenir lorsque cela est approprié, des tampons, des agents aromatisants, des agents colorants et des agents édulcorants classiques.

Pour une administration buccale, les compositions peuvent être sous la forme de comprimés ou de pastilles préparées de façon classique.

5 Les composés de la présente invention peuvent être préparés en vue d'une administration par voie parentérale par injection ou par perfusion continue. Les préparations pour injections peuvent être présentées sous une forme de préparation unitaire, par exemple dans des ampoules ou dans des récipients
10 à plusieurs doses en combinaison avec un conservateur.

Les compositions peuvent être sous des formes telles que des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules aqueux ou huileux et
15 elles peuvent contenir des agents de préparation, tels que des agents de suspension, de stabilisation et/ou de dispersion, et/ou des agents destinés à ajuster le pouvoir osmotique de la solution. En variante, l'ingrédient actif peut être sous la forme
20 d'une poudre destinée à être mélangée avant utilisation avec un véhicule approprié, par exemple de l'eau apyrogène stérile.

Les composés de la présente invention peuvent également être préparés sous la forme de compositions
25 pour voie rectale, telles que des suppositoires ou de lavements à garder, contenant par exemple des bases de suppositoire classiques tels que du beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Pour une administration par inhalation, les
30 composés de la présente invention, sont conditionnés sous la forme d'un aérosol pulvérisable dans des récipients sous pression en utilisant un propulseur approprié, par exemple du dichlorodifluorométhane, du trichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane,
35 du bioxyde de carbone ou un autre gaz approprié, ou

dans un nébuliseur. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose unitaire peut être déterminée en prévoyant un clapet afin de fournir une quantité mesurée. Les gélules et les cartouches par exemple de
5 gélatine destinées à être utilisées dans un inhalateur ou un insuflateur, peuvent être préparées en contenant un mélange de poudres d'un composé de la présente invention et d'un produit de base pulvérulent approprié tel que du lactose ou de
10 l'amidon.

Une dose proposée des composés de la présente invention pour le traitement de la migraine par voie orale, parentérale, buccale ou rectale chez l'homme (d'un poids corporel moyen de par exemple environ
15 70 kg), et de 0,1 à 100 mg d'ingrédient actif par dose unitaire destinée à être administrée par exemple jusqu'à 8 fois par jour, plus souvent de 1 à 4 fois par jour. On remarquera qu'il peut être nécessaire d'effectuer des modifications systématiques de la
20 posologie en fonction de l'âge et du poids du patient ainsi que de la gravité du mal traité.

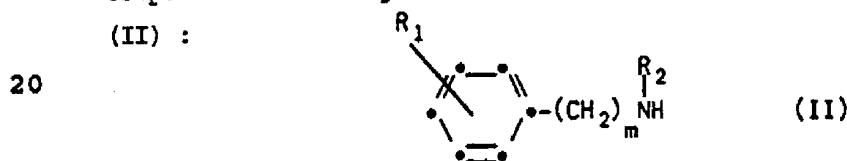
Pour une administration orale, une dose unitaire contient de préférence de 0,5 à 50 mg, par exemple de 2 à 40 mg de l'ingrédient actif. Une dose unitaire
25 pour une administration parentérale, contient de préférence de 0,2 à 5 mg de l'ingrédient actif.

Les préparations d'aérosol sont de préférence préparées de telle façon que chaque dose ou chaque
30 bouffée mesurée, fournie à partir d'un aérosol sous pression, contiennent de 0,2 à 2 mg d'un composé de la présente invention et que chaque dose administrée par l'intermédiaire de gélules ou de cartouches dans un inhalateur ou un insuflateur, contienne de 0,2 à 20 mg. La dose totale quotidienne par inhalation est
35 de 1 mg à 100 mg. L'administration peut être

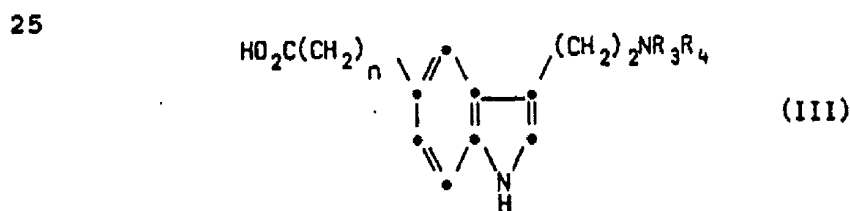
effectuée plusieurs fois par jour, par exemple de 2 à 8 fois en donnant par exemple 1, 2 ou 3 doses à chaque fois.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés si on le souhaite en combinaison avec au moins un autre agent thérapeutique, tel que des analgésiques, des agents anti-inflammatoires ou anti-nausées.

Conformément à un autre aspect de la présente invention, les composés de formule (I) ainsi que les sels et les produits de solvation (par exemple des hydrates) physiologiquement acceptables de ceux-ci, peuvent être préparés selon les procédés décrits ci-dessous. Dans les procédés suivants, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m et n sont tels que définis en référence à la formule générale (I) à moins que cela ne soit autrement spécifié : suivant un procédé général (A), on peut préparer un composé de formule générale (I) en condensant une amine de formule (II) :



avec un acide de formule générale (III) :



30 ou un agent d'acylation correspondant à celui-ci, ou un sel, par exemple un sel d'addition avec un acide organique ou inorganique, tel qu'un chlorhydrate, un bromhydrate, un sulfate ou un maléate, ou un produit

35

d'addition de sulfate de créatinine, ou un dérivé protégé de celui-ci.

La réaction de condensation de l'amine de formule (II) avec l'acide de formule générale (III) est de préférence réalisée en présence d'un agent de couplage, par exemple un carbonyl diimidazole ou un carbodiimide, tel que du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. La réaction de condensation peut être réalisée dans un milieu réactionnel adapté, de préférence un milieu anhydre, de manière appropriée à une température de -50 à +50°C, de préférence de -5 à +30°C. Les solvants appropriés comprennent les hydrocarbures halogénés, par exemple le dichlorométhane, les nitriles, par exemple l'acétonitrile, les amides, par exemple le N,N-diméthylformamide, et les éthers, par exemple le tétrahydrofuranne ainsi que les mélanges d'au moins deux de ces solvants. La réaction peut être également réalisée en l'absence d'un agent de couplage dans un milieu réactionnel adapté, tel qu'un hydrocarbure (par exemple du toluène ou du xylène) de manière appropriée à une température de 50 à 120°C.

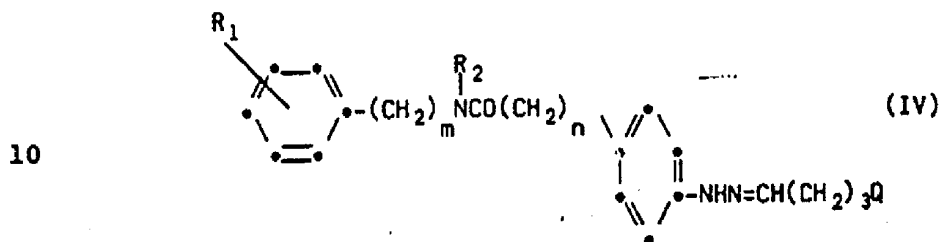
Les agents d'acylation correspondant à l'acide de formule générale (III) qui peuvent être utilisés dans la préparation des composés de formule (I) comprennent les halogénures d'acide, par exemple les chlorures d'acide. Ces agents d'acylation peuvent être préparés en faisant réagir un acide de formule générale (III), ou un sel ou un dérivé protégé de celui-ci, avec un agent d'halogénéation, tel que du pentachlorure de phosphore, du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle. Les autres agents d'acylation appropriés qui peuvent être utilisés dans la préparation des composés de formule (I), comprennent des esters alkyliques, tel que l'ester

méthyllique, les esters activés (par exemple le 2-(1-méthylpyridinyl) ester) et les mélanges d'anhydrides (par exemple ceux formés avec du chlorure de pivaloyle, un halogénure de sulfonyle, tel que du chlorure de méthanesulfonyle ou un haloformate, tel qu'un (alkyle inférieur) haloformate). Les acides de formule (III) peuvent eux-mêmes être préparés par exemple par cyclisation d'un composé d'hydrazine approprié d'une manière analogue à celle du procédé (B) décrit ci-après.

Quant on utilise un agent d'acylation correspondant à l'acide de formule générale (III), la réaction de condensation peut être réalisée dans un milieu réactionnel aqueux ou non-aqueux et de manière appropriée à une température de -70 à $+150^{\circ}\text{C}$. La réaction de condensation utilisant un halogénure d'acide, un anhydride ou un ester activé, peut donc être effectuée dans un milieu réactionnel approprié, tel qu'un amide, par exemple du N,N-diméthylformamide, un éther, par exemple du tétrahydrofuranne ou de l'éther diéthylique, un nitrile, par exemple de l'acétonitrile, un hydrocarbure halogéné, par exemple du dichlorométhane, ou un mélange de ceux-ci, éventuellement en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, par exemple de la triéthylamine ou de la pyridine, et de préférence à une température de -5 à $+25^{\circ}\text{C}$. La réaction de condensation utilisant un ester alkylrique, peut être réalisée dans un milieu réactionnel approprié, tel qu'un alcool, par exemple du méthanol, un amide, par exemple du diméthylformamide, un éther, par exemple du tétrahydrofuranne ou de l'éther diéthylique, ou des mélanges de ceux-ci, et de manière appropriée à une température de 0 à 100°C . Dans certains cas, l'amine

de formule (II) peut elle-même faire office de solvant pour la réaction.

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



15 dans laquelle Q représente le groupe NR_3R_4 ou un dérivé protégé de celui-ci, ou un atome ou un groupe partant, tel qu'un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore ou de brome), ou un groupe acyloxy (par exemple un groupe acyloxy carboxylique ou sulfonique, tel qu'un groupe acétoxy, chloroacétoxy, 20 dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, p-nitrobenzoyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy).

25 La réaction peut être réalisée de manière appropriée dans des milieux réactionnels aqueux ou non-aqueux et à des températures de 20 à 200°C, de préférence de 50 à 125°C.

Les modes de réalisations particulièrement appropriés du procédé général (B), sont décrit ci-dessous.

30 Quand Q représente le groupe NR_3R_4 ou un dérivé protégé de celui-ci, le procédé est de préférence réalisé en présence d'un ester de type polyphosphate dans un milieu réactionnel qui peut comprendre au moins un solvant organique, de préférence des hydrocarbures halogénés, tels que du chloroforme, du 35 dichlorométhane, du dichloroéthane, du dichlorodi-

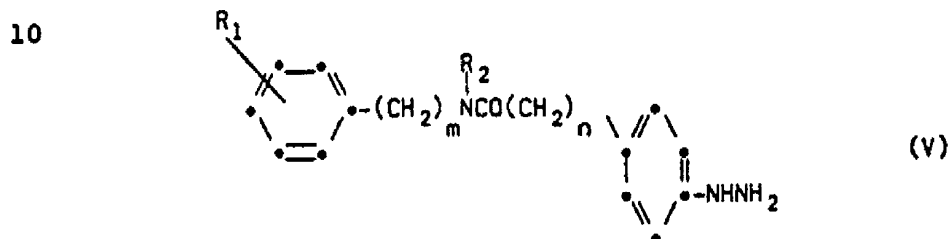
fluorométhane ou un mélange de ceux-ci. Un ester de type polyphosphate, consiste en un mélange d'ester qui peut être préparé à partir de pentoxyde de phosphore, d'éther diéthylique et de chloroforme conformément au procédé décrit dans "Reagents for Organic Synthesis", (Fieser and Fieser, John Wiley and Sons 1967).

En variante, la cyclisation peut être réalisée dans un milieu réactionnel aqueux ou non-aqueux en présence d'un catalyseur acide. Quand on utilise un milieu aqueux, celui-ci peut être un solvant organique aqueux, tel qu'un alcool aqueux (par exemple du méthanol, de l'éthanol ou de l'isopropanol) ou un éther aqueux (par exemple du dioxanne ou du tétrahydrofuranne) ainsi que des mélanges de ces solvants, et le catalyseur acide peut par exemple être un acide inorganique, tel que de l'acide chlorhydrique ou sulfurique concentré, ou un acide organique, tel que de l'acide acétique. Dans certains cas, le catalyseur acide peut également faire office de solvant pour la réaction. Dans un milieu réactionnel anhydre qui peut comprendre au moins un éther (par exemple tels que ceux précédemment décrits) ou au moins un ester (par exemple de l'acétate d'éthyle), le catalyseur acide peut en général être un acide de Lewis, tel que du trifluorure de bore, du chlorure de zinc ou du chlorure de magnésium.

Quand Q représente un groupe partant, tel qu'un atome de chlore ou de brome, la réaction peut être réalisée dans un solvant organique aqueux, tel qu'un alcool aqueux (par exemple du méthanol, de l'éthanol ou de l'isopropanol) ou un éther aqueux (par exemple du dioxanne ou du tétrahydrofuranne) en l'absence de catalyseur acide, de manière appropriée à une

température de 20 à 200°C, de préférence de 50 à 125°C. Ce procédé abouti à la formation d'un composé de formule (I) dans lequel R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène.

5 Conformément à un mode de réalisation particulier du procédé général (B), on peut préparer des composés de formule (I) en faisant réagir directement un composé de formule générale (V) :



ou un sel de celui-ci, avec un composé de formule (VI) :



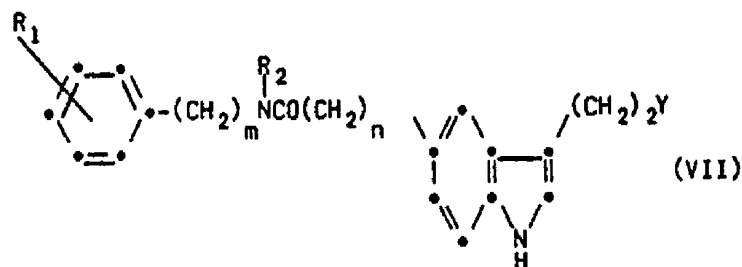
20 dans laquelle Q est tel que défini ci-dessus, ou un sel ou un dérivé protégé de celui-ci, tel qu'un acétal ou un cétal formé par exemple avec un orthoformate d'alkyle ou un diol approprié, ou
 25 protégé sous la forme d'un complexe d'addition de bisulfite, en utilisant les conditions appropriées décrites ci-dessus pour la cyclisation des composés de formule générale (IV). On remarquera que dans ce mode de réalisation du procédé de cyclisation (B), on
 30 forme un composé de formule générale (IV) en tant qu'intermédiaire, et on peut le faire réagir in situ pour obtenir le composé attendu de formule générale (I).

35 Les composés de formule générale (IV) peuvent être isolés si on le souhaite en tant

qu'intermédiaires au cours du procédé de préparation des composés de formule (I), dans lequel on fait réagir un composé de formule (V), ou un sel ou un dérivé protégé de celui-ci, avec un composé de formule (VI), ou un sel ou un dérivé protégé de celui-ci, dans un solvant approprié, tel qu'un alcool aqueux (par exemple du méthanol) à une température par exemple de 20 à 30°C. Si on utilise un acétal ou un cétal d'un composé de formule (VI), il peut être nécessaire de réaliser la réaction en présence d'un acide (par exemple de l'acide acétique ou chlorhydrique).

Les composés de formule générale (V) peuvent être par exemple préparés à partir des composés nitrés correspondants, en utilisant des procédés classiques.

Dans un autre procédé général (C) de préparation des composés de formule générale (I), on fait réagir un composé de formule générale (VII) :



dans laquelle Y est un groupe facilement mobile, ou un dérivé protégé de celui-ci, avec une amine de formule R₃R₄NH.

La réaction de substitution peut être réalisée de manière appropriée sur les composés de formule (VII) dans lesquels le groupe substituant Y, est un

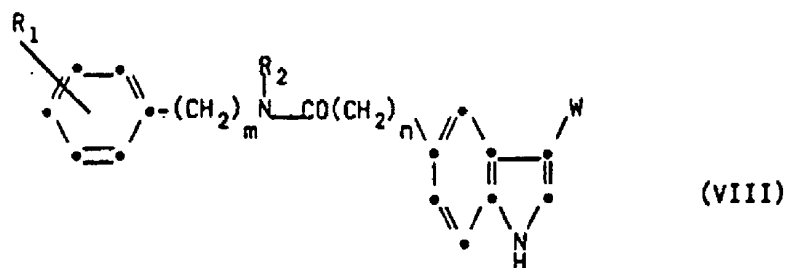
atome d'halogène (par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode) ou un groupe OR_g représentant par exemple un groupe acyloxy qui peut être dérivé d'un acide sulfonique ou carboxylique, tel qu'un groupe
5 acétoxy, chloroacétoxy, dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, p-nitrobenzoyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy.

La réaction de substitution peut être réalisée de manière appropriée dans un solvant organique
10 inerte (éventuellement en présence d'eau), des exemples de celui-ci, comprennent des alcools, par exemple l'éthanol; des éthers cycliques, par exemple du dioxanne ou du tétrahydrofuranne; des éthers acycliques, par exemple de l'éther diéthylique; des
15 esters, par exemple de l'acétate d'éthyle; des amides, par exemple du N,N-diméthylformamide; et des cétones, par exemple de l'acétone ou de la méthyléthyl cétone, à une température de -10 à $+150^{\circ}C$, de préférence de 20 à $50^{\circ}C$.

20 Les composés de formule générale (VII) dans lesquels Y est un atome d'halogène, peuvent être préparés en faisant réagir une hydrazine de formule générale (V) avec un aldéhyde ou une cétone (ou un dérivé protégé de celui-ci) de formule (VI) dans
25 lequel Q est un atome d'halogène, dans un alcool aqueux (par exemple du méthanol) contenant un acide (par exemple de l'acide acétique ou chlorhydrique). Les composés de formule (VII) dans lesquels Y représente le groupe OR_g , peuvent être préparés à
30 partir du composé correspondant dans lequel Y est un groupe hydroxyle, par acylation ou sulfonylation avec les produits activés appropriés (par exemple un anhydride ou du chlorure de sulfonyle) en utilisant des techniques classiques. L'alcool intermédiaire
35 peut être préparé par cyclisation d'un composé de

formule (IV) dans lequel Q est un groupe hydroxyle (ou un dérivé protégé de celui-ci) dans des conditions ordinaires.

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés suivant un autre procédé général (D) dans lequel on réduit un composé de formule générale (VIII) :



dans laquelle W est un groupe susceptible d'être réduit pour obtenir le groupe $-(CH_2)_2NR_3R_4$ attendu ou pour obtenir un dérivé protégé du groupe $-(CH_2)_2NR_3R_4$; ou un sel ou un dérivé protégé de celui-ci.

Les groupes $-(CH_2)_2-$ et $-NR_3R_4$ requis au niveau de la position 3, peuvent être formés par des étapes de réduction qui sont effectuées séparément ou en combinaison d'une manière quelconque appropriée.

Des exemples de groupes représentés par le substituant W, comprennent $-(CH_2)_2NO_2$, $-CH=CHNO_2$, $-(CH_2)_2N_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CHO$, $-COCH_2Z$, $-CH_2CH=NOH$, et $-CH(OH)CH_2NR_3R_4$, Z représentant un groupe azido, ou le groupe $-NR_3R_4$ ou un dérivé protégé de celui-ci.

Les groupes qui peuvent être réduits en le groupe $-(CH_2)_2-$ au niveau de la position 3, comprennent le groupe insaturé correspondant et les groupes correspondants contenant un groupe hydroxyle et une fonction carbonyle.

Les groupes qui peuvent être réduits en le
groupe $-NR_3R_4$ dans lequel R_3 et R_4 représentent
chacun un atome d'hydrogène, comprennent les groupes
nitro, azido, hydroxyimino et nitrile. Dans ce
5 dernier cas, la réduction donne le groupe $-CH_2NH_2$ et
il fournit ainsi un groupe méthylène du groupe
 $-(CH_2)_2$.

Le groupe $-NR_3R_4$ dans lequel R_3 et/ou R_4 ne
représentent pas un atome d'hydrogène, peut être
10 préparé par réduction d'un nitrile $-CH_2CN$ ou d'un
aldéhyde $-CH_2CHO$ en présence d'une amine R_3R_4NH .

Un procédé particulièrement approprié pour
préparer un composé de formule (I) dans lequel R_3
et/ou R_4 ne représentent pas un atome d'hydrogène,
15 consiste en une alkylation réductrice du composé
correspondant dans lequel R_3 et/ou R_4 représentent un
atome d'hydrogène avec un aldéhyde ou une cétone
approprié (par exemple du formaldéhyde ou de
l'acétone) en présence d'un agent réducteur
20 approprié. Dans certains cas (par exemple pour
l'introduction du ou des groupes R_3 et/ou R_4 lorsque
ceux-ci représentent un groupe méthyle), l'aldéhyde
(par exemple le formaldéhyde) peut être condensé avec
l'amine et l'intermédiaire ainsi formé peut ensuite
25 être réduit en utilisant un agent réducteur
approprié.

On remarquera que le choix de l'agent réducteur
et des conditions de réaction, dépend de la nature du
groupe W ainsi que des autres groupes déjà présents
30 sur la molécule.

Les agents réducteurs appropriés qui peuvent
être utilisés dans le procédé précité pour la
réduction des composés de formule (VIII) dans
lesquels W représente par exemple les groupes
35 $-(CH_2)_2NO_2$, $-CH=CHNO_2$, $-(CH_2)_2N_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH=NOH$,

et $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique, par exemple du nickel de Raney ou un catalyseur à base d'un métal noble, tel que du platine, de l'oxyde de platine, du palladium, de l'oxyde de palladium ou du rhodium qui peut être supporté par exemple sur du charbon, du kieselguhr ou de l'alumine. Dans le cas du nickel de Raney, on peut également utiliser de l'hydrazine comme source d'hydrogène. Ce procédé peut être réalisé de manière appropriée dans un solvant tel qu'un alcool, par exemple de l'éthanol, un éther, par exemple du dioxanne ou du tétrahydrofuranne, un amide, par exemple du diméthylformamide ou un ester, par exemple de l'acétate d'éthyle, et à une température de -10 à $+50^\circ\text{C}$, de préférence de -5 à $+30^\circ\text{C}$.

Le procédé de réduction peut également être réalisé sur des composés de formule (VIII) dans lesquels W représente par exemple les groupes $-(\text{CH}_2)_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{CHNO}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ ou $-\text{COCH}_2\text{Z}$ (où Z est tel que défini ci-dessus), en utilisant un borohydrure ou un cyanoborohydrure de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, par exemple un borohydrure ou un cyanoborohydrure de sodium ou de calcium, ce procédé pouvant être réalisé de manière appropriée dans un alcool tel que du propanol ou de l'éthanol, ou un nitrile tel que de 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 réalisée en présence de chlorure cobalteux.

L'alkylation réductrice d'un composé de formule (VIII) peut être réalisée en utilisant un borohydrure ou un cyanoborohydrure de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux. La réaction peut être effectuée

5 dans un milieu réactionnel aqueux ou non-aqueux, de manière appropriée dans un alcool (par exemple du méthanol ou de l'éthanol), ou dans un éther (par exemple du dioxanne ou du tétrahydrofuranne) éventuellement en présence d'eau. La réaction peut être effectuée de manière appropriée à une température de 0 à 100°C, de préférence de 5 à 50°C.

10 Un mode de réalisation particulier du procédé général (D), comprend la réduction d'un composé de formule (VIII) dans lequel W représente le groupe -CH₂CN, par exemple par réduction catalytique avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que du palladium sur charbon ou du rhodium sur alumine, éventuellement en présence d'une amine HNR₃R₄. La
15 réduction peut être réalisée dans un solvant approprié tel qu'un alcool, par exemple du méthanol ou de l'éthanol.

20 Un composé de formule générale (I) dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, peut être également préparé par hydrogénolyse d'un composé correspondant dans lequel R₄ représente un groupe benzyle, par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple du palladium sur charbon à 10 %.

25 Les produits de départ ou les composés intermédiaires de formule (VIII), dans lesquels W représente -(CH₂)₂NO₂, -CH=CHNO₂, -CH₂CN ou -COCH₂Z, peuvent être préparés selon les procédés analogues à ceux décrits dans la demande de brevet britannique publiée N° 2035310 et dans "A Chemistry
30 of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II", Chapitre IV, édité par W.J. Houlihan (1972) Wiley Interscience, New York.

35 Les composés de formule (VIII) dans lesquels W représente le groupe -CH₂CHO peuvent être préparés

par oxydation (par exemple avec le réactif de Jones)
d'un composé de formule (VII) dans lequel Y est un
groupe hydroxyle. Un composé de formule (VIII) dans
lequel W représente le groupe $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$, peut être
5 préparé par traitement de l'aldéhyde correspondant
avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en utilisant des
conditions standard.

Le composé intermédiaire de formule (VIII) dans
lequel W représente le groupe $-(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$, peut être
10 préparé à partir d'un composé de formule (VII) dans
lequel Y est un atome d'halogène en utilisant des
procédés classiques.

On peut utiliser des agents réducteurs
classiques, tels que du borohydrure de sodium pour
15 préparer un composé de formule (VIII) dans lequel W
représente le groupe $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, à partir du
composé correspondant de formule (VIII) dans lequel W
représente le groupe $-\text{COCH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$.

Conformément à un autre procédé général (E), on
20 peut transformer un composé de formule (I) de la
présente invention, ou un sel ou un dérivé protégé de
celui-ci en un autre composé de formule (I) en
utilisant des procédés classiques.

On peut par exemple préparer un composé de
25 formule générale (I) dans lequel au moins un des
groupes R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe alkyle, à
partir des composés correspondants de formule (I)
dans lesquels au moins un des groupes R_2 , R_3 et R_4
représente un atome d'hydrogène, par réaction avec un
30 agent d'alkylation approprié, tel qu'un composé de
formule $\text{R}_\text{x}\text{L}$, dans laquelle R_x représente le groupe
 R_2 , R_3 ou R_4 requis et L représente un groupe
partant, tel qu'un atome d'halogène ou un groupe
tosylate; ou avec un sulfate $(\text{R}_\text{x})_2\text{SO}_4$. L'agent
35 d'alkylation peut ainsi être par exemple un

halogénure d'alkyle (par exemple de l'iodure de méthyle ou d'éthyle), un tosylate d'alkyle (par exemple du tosylate de méthyle) ou un sulfate de dialkyle (par exemple du sulfate de diméthyle).

5 La réaction d'alkylation peut être réalisée de manière appropriée dans un solvant organique inerte, tel qu'un amide (par exemple du diméthylformamide), un éther (par exemple du tétrahydrofuranne) ou un hydrocarbure aromatique (par exemple du toluène), de
10 préférence en présence d'une base. Les bases appropriées comprennent par exemple, les hydrures de métal alcalin, tel que l'hydruire de sodium ou de potassium; les amidures de métal alcalin tel que
15 l'amidure de sodium; les carbonates de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium; les alcoolates de métal alcalin, tel que le méthylate, l'éthylate ou le tert-butylate de sodium ou de potassium; et le fluorure de tétrabutylammonium. Quand on utilise un
20 halogénure d'alkyle comme agent d'alkylation, la réaction peut également être effectuée en présence d'un agent de piégeage acide, tel que de l'oxyde de propylène ou d'éthylène. La réaction peut être effectuée de manière appropriée à une température de -20° à 100°C.

25 Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et/ou R_4 représentent un groupe propényle, peuvent être préparés de manière analogue en utilisant un composé approprié de formule R_XL ou $(R_X)_2SO_4$.

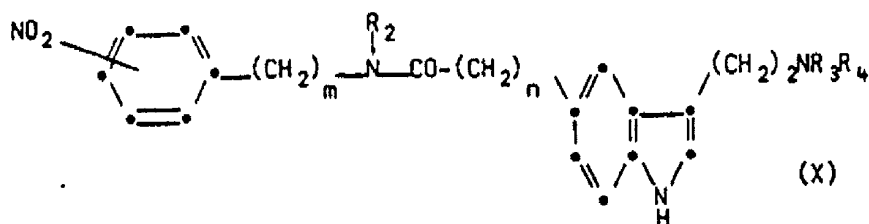
30 Conformément à un autre mode de réalisation du procédé général (E), on peut préparer des composés de formule générale (I) dans lesquels R_1 représente un groupe $R_5CONH(CH_2)_p^-$ ou un groupe $R_7SO_2N(CH_2)_p^-$ en faisant réagir un composé correspondant de formule
35 générale (I) dans lequel R_1 représente $H_2N(CH_2)_p^-$ avec un réactif servant à introduire le groupe R_5CO^-

ou $R_7SO_2^-$. Des réactifs appropriés comprennent les acides de formule R_5COOH et les dérivés acylants de ceux-ci ainsi que les agents de sulfonylation correspondants aux acides de formule R_7SO_3H .

5 Les dérivés des acides R_5COOH et R_7SO_3H qui peuvent être utilisés dans ce mode de réalisation du procédé général (E), comprennent les halogénures d'acide, par exemple les chlorures d'acide carboxylique et les chlorures de sulfonyle; les
10 mélanges d'anhydrides; les esters alkyliques; et les esters activés, par exemple le 2-(1-méthylpyridinyl) ester comme cela a été décrit ci-dessus pour le procédé général (A). La réaction d'acylation avec un acide de formule R_5COOH ou un dérivé acylant de
15 celui-ci, ou un agent de sulfonylation correspondant à l'acide R_7SO_3H , peut être réalisée en utilisant des conditions réactionnelles analogues à celles décrites ci-dessus pour le procédé général (A).

Suivant encore un autre mode de réalisation du
20 procédé général (E), on peut préparer des composés de formule générale (I) dans lesquels R_1 représente un groupe $R_5R_6NCO(CH_2)_p^-$ en faisant réagir un composé correspondant de formule générale (I) dans lequel R_1 représente $R_5O_2C(CH_2)_p^-$ avec une amine R_5R_6NH . La
25 réaction de substitution avec une amine de formule R_5R_6NH , peut être réalisée en utilisant des conditions réactionnelles analogues à celles décrites ci-dessus pour le procédé général (C).

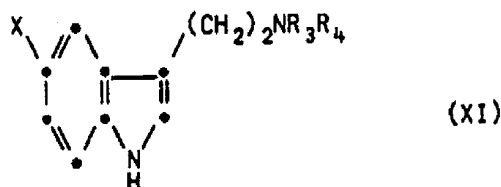
On peut également préparer des composés de
30 formule générale (I) dans lesquels R_1 représente H_2N - selon un autre procédé général (F), dans lequel on réduit un composé de formule générale (X) :



5

La réduction peut être effectuée par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique. Les catalyseurs qui peuvent être utilisés, comprennent le nickel de Raney, ou un catalyseur à base d'un métal noble, tel que du platine, de l'oxyde de platine, du palladium, de l'oxyde de palladium ou du rhodium, qui peut être supporté par exemple sur du charbon, du kieselguhr ou de l'alumine. Dans le cas du nickel de Raney, on peut également utiliser l'hydrazine comme source d'hydrogène. La réduction selon le procédé général (F) peut être effectuée de manière appropriée dans un solvant, tel qu'un alcool, par exemple de l'éthanol; un éther, par exemple du dioxanne ou du tétrahydrofuranne; un amide, par exemple du diméthylformamide; ou un ester, par exemple de l'acétate d'éthyle. La réduction peut être réalisée à une température de -10 à $+50^\circ\text{C}$, de préférence de -5 à $+30^\circ\text{C}$.

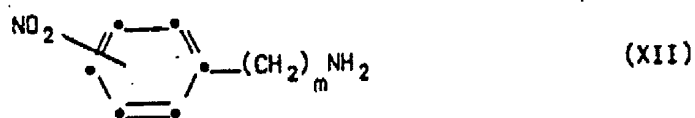
Les composés de formule générale (X) peuvent être préparés par cyclisation d'une hydrazone correspondante, comme cela est décrit dans le procédé (B). En variante, on peut préparer des composés de formule (X) dans lesquels n est égal à zéro, en faisant réagir un indole de formule générale (XI) :



35

5 dans laquelle X représente un atome ou un groupe partant, tel qu'un atome d'halogène, par exemple un atome de brome ou d'iode, avec un composé de formule (XII) :

10



15

en présence de monoxyde de carbone et d'un catalyseur à base de palladium.

La réaction peut également être effectuée en présence d'une base. Le catalyseur au palladium peut être par exemple un sel de palladium dérivé d'un
20 acide organique, par exemple un acétate, ou dérivé d'un acide inorganique, par exemple un chlorure ou un bromure; un complexe de palladium, tel qu'un complexe de triarylphosphine, par exemple un complexe de
25 triphénylphosphine ou de tri(2-méthylphényl)phosphine palladium, ou du palladium métallique finement divisé, tel que du palladium sur du charbon. Un complexe de triarylphosphine palladium, peut être préparé in situ en faisant réagir un sel de
30 palladium, par exemple de l'acétate de palladium ou du chlorure de palladium avec la triarylphosphine appropriée. La réaction peut être réalisée en présence ou en l'absence d'un solvant.

Les solvants appropriés, comprennent les
35 nitriles, par exemple l'acétonitrile; les alcools,

par exemple le méthanol ou l'éthanol; les amides, par exemple le diméthylformamide, la N-méthylpyrrolidone ou l'hexaméthylphosphoramide; et l'eau. La réaction peut être réalisée de manière appropriée à une

5

Suivant un autre procédé général (G), on peut préparer un composé de formule générale (I) de la présente invention ou un sel de celui-ci, en soumettant un dérivé protégé de formule générale (I)

10

ou un sel de celui-ci à une réaction destinée à éliminer le ou les groupes protecteurs.

Ainsi, à un stade précoce dans la suite de réactions pour la préparation d'un composé de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci, il peut

15

s'avérer nécessaire ou souhaitable de protéger au moins un groupe sensible dans la molécule afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Il peut par exemple être nécessaire de protéger le groupe NR_3R_4 dans lequel R_3 et/ou R_4 représentent un

20

atome d'hydrogène, par protonation ou avec un groupe facilement éliminable à la fin de la suite de réactions. Ces groupes peuvent comprendre par exemple, des groupes aralkyle, tel qu'un groupe benzyle, diphenylméthyle ou triphenylméthyle; ou des

25

groupes acyle, tel qu'un groupe N-benzyloxycarbonyle ou, tert-butoxycarbonyle ou phtaloyle.

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

30

La coupure ultérieure du ou des groupes protecteurs, peut être réalisée selon des procédés classiques. Un groupe aralkyle, tel que benzyle, peut donc être coupé par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur (par exemple du palladium sur charbon) ou

35

du sodium dans de l'ammoniac liquide; un groupe

acyle, tel que N-benzyloxycarbonyle, peut être éliminé par hydrolyse avec par exemple du bromure d'hydrogène dans de l'acide acétique ou par réduction par exemple à l'aide d'une hydrogénation catalytique.

5 Le groupe phtaloyle peut être éliminé par hydrazinolyse (par exemple par traitement avec de l'hydrate d'hydrazine) ou par traitement avec une amine primaire (par exemple de la méthylamine).

Ainsi qu'on le remarquera, dans certains des

10 procédés généraux (A) à (F) décrits précédemment, il peut être souhaitable ou nécessaire de protéger tous les groupes sensibles dans la molécule comme cela vient juste d'être décrit. Ainsi, on peut réaliser une étape réactionnelle de déprotection d'un dérivé

15 protégé de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci après n'importe lequel des procédés (A) à (F) décrits ci-dessus.

Conformément à un autre aspect de la présente invention, les réactions suivantes peuvent donc être

20 effectuées si cela est nécessaire et/ou souhaité dans n'importe quel ordre approprié après l'un quelconque des procédés (A) à (F) :

- (i) élimination de tout groupe protecteur; et
 - (ii) transformation d'un composé de formule générale
- 25 (I) ou d'un sel de celui-ci en un sel ou un produit de solvation physiologiquement acceptable (par exemple un hydrate) de celui-ci.

Quand on souhaite isoler un composé de la présente invention sous la forme d'un sel, par

30 exemple sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, ceci peut être effectué en traitant la base libre de formule générale (I) avec un acide approprié, de préférence avec une quantité équivalente ou avec du sulfate de créatinine dans un

35 solvant approprié (par exemple de l'éthanol aqueux).

Les produits de départ et les composés intermédiaires pour la préparation des composés de la présente invention, peuvent être préparés suivant des procédés analogues à ceux décrits dans le brevet britannique N° 2035310.

Bien qu'ils soient utilisés comme dernière étape principale dans la séquence préparatoire, les procédés généraux mentionnés ci-dessus pour la préparation des composés de la présente invention, peuvent également être utilisés pour introduire des groupes requis au niveau d'une étape intermédiaire dans la préparation des composés attendus. Ainsi, le groupe requis au niveau de la position 5 peut par exemple être introduit avant ou après la cyclisation pour former le cycle indolique. On remarquera en conséquence que dans de tels procédés à plusieurs étapes, la séquence de réactions doit être choisie de telle façon que les conditions réactionnelles n'affectent pas les groupes présents dans la molécule qui sont requis dans le produit final.

La présente invention va maintenant être illustrée plus en détail à l'aide des exemples suivants. Toutes les températures sont en °C.

On a effectué une chromatographie soit de façon classique en utilisant un gel de silice (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) ou par une chromatographie rapide sur silice (Merck 9385) et une chromatographie sur couche mince (CCM) de silice (Macherly-Nagel, Polygram) à moins que cela ne soit indiqué autrement.

Composé intermédiaire 1
3-(2-(Diméthylamino)éthyl)-N-(2-(4-nitrophényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a agité au reflux pendant 3,5 heures et à la température ambiante pendant une nuit (16h), une solution de 5-iodo-N,N-diméthyl-1H-indole-3-

éthylamine (100 mg), de p-nitrophénéthylamine (80 mg), de tributylamine (0,3 ml) et de dichlorobis (triphénylphosphine)palladium (II) (24 mg) dans de l'acétonitrile anhydre (5 ml) sous une atmosphère de monoxyde de carbone. Le solvant a été éliminé sous pression réduite en présence de gel de silice (Merck 9385). La silice imprégnée a été appliquée sous la forme d'un bouchon sur une colonne de silice (Merck 9385) et une élution avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et ammoniac (75:8:1), a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une huile (47 mg).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (75:8:1) : $R_f = 0,19$ (principal); détection u.v., alcool isopropylique, $KMnO_4$.

Composé intermédiaire 2

acide 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-acétique

On a chauffé à 80°C pendant 4 heures, une suspension de 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carbonitrile oxalate (5,6 g) dans de l'hydroxyde de sodium 2N (80 ml). Le mélange réactionnel a été neutralisé par addition goutte à goutte d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH de 7. et on a évaporé le mélange réactionnel sous vide. Le résidu a été extrait avec un mélange de chloroforme et de méthanol (1:10), filtré et concentré sous vide pour obtenir une mousse (4,0 g).

Analyse trouvée : C:66,1; H:8,0; N:10,3.

Calculée pour $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,2H_2O \cdot 0,3C_2H_6O$: C:66,5; H:7,7; N:10,6 %.

Analyse de H_2O : 1,5 % de H_2O P/P soit 0,2 mole de H_2O .

Exemple 1

N-(2-(4-Aminophényl)éthyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a agité sous une atmosphère d'hydrogène à la température ambiante et sous pression pendant 0,5 heure, une suspension de PdO/C à 10 % (34 mg d'une pâte à 50 % avec de l'eau) dans de l'éthanol absolu (10 ml). On a ajouté une solution du composé intermédiaire 1 (98 mg) dans de l'éthanol (7 ml) et on a agité le mélange pendant 4 heures. Après élimination du catalyseur par filtration, le filtrat a été concentré sous pression réduite pour obtenir une huile (environ 100 mg) qui a été purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merck Art 9385). L'élution avec un mélange d'alcool isopropylique, d'éther diéthylique, d'eau et d'ammoniac aqueux (20:20:8:1) a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (50 mg).

CCM sur silice avec un mélange d'alcool isopropylique, d'éther, d'eau et d'ammoniaque (20:20:8:1) : Rf = 0,30; détection u.v., alcool isopropylique (IPA).

RMN : (DMSO-d₆) : 2,30 (6-H, s, NMe₂); 2,60 (2H, t large, -CH₂ NMe₂); 2,70 (2H, t large, PhCH₂-); 2,90 (2H, t large, -CH₂CH₂NMe₂); 4,86 (s large, NH₂); 8,38 (1H, t large, NHCO) et 11,04 (1H s large, NH indolique).

Exemple 2

N-(2-(4-Acétylamino)phényl)éthyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a ajouté goutte à goutte en 10 minutes du chlorure d'acétyle (0,32 ml) dans une solution agitée du produit de l'exemple 1 (1,6 g) dans de la pyridine (10 ml) à 0°C sous une atmosphère d'azote. On a laissé la solution se réchauffer jusqu'à la

- température ambiante et on a poursuivi l'agitation pendant 17 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi brutalement en ajoutant de la glace et la solution résultante a été filtrée pendant 0,5 heure.
- 5 Le solvant a été éliminé sous pression réduite (les dernières traces d'eau ayant été éliminée par distillation azéotropique avec le toluène) et on a dissout le résidu dans du méthanol (20 ml). La concentration de la solution sous vide en présence
- 10 d'un gel de silice (Merck, Art 7734) a donné une poudre qui a été appliquée sous la forme d'un bouchon sur une colonne de silice (Merck, Art 9385). L'élution avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'ammoniac aqueux (50:8:1) a donné le
- 15 composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (634 mg) qui a ensuite été purifiée par chromatographie liquide à haute performance pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (174 mg).
- 20 CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'ammoniac aqueux (25:8:1) : $R_f = 0,38$; détection : u.v., IPA.
- Analyse trouvée : C:66,9; H:7,2; N:13,2.
Calculée pour $C_{23}H_{28}N_4O_2 \cdot 0,3C_2H_6O \cdot 0,8H_2O$: C:67,4; H:7,5; N:13,3 %.
- 25

Exemple 3

3-(2-(Diméthylamino)éthyl)-N-(2-(4-((méthylsulfonyl)amino)phényle)-éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

- On a ajouté dans une solution agitée froide
- 30 (environ 10°C) du produit de l'exemple 1 (694 mg) dans de la pyridine (15 ml), du chlorure de méthanesulfonyle (0,28 ml) sous une atmosphère d'azote. L'agitation a été poursuivie à température ambiante pendant 26 heures. Le solvant a été éliminé
- 35 sous vide et le résidu a été dissous dans de

1'éthanol (environ 20 ml). On a ajouté de l'eau (environ 10 ml) dans la solution suivie par du carbonate de potassium solide jusqu'à ce que l'on observe deux phases. la phase aqueuse a été extraite avec de l'éthanol (2x10 ml), et les phases organiques combinées ont ensuite été concentrées sous pression réduite pour obtenir une huile (environ 1,5 g). La purification par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée, en utilisant un mélange d'alcool isopropylique, d'éther diéthylique, d'eau et d'ammoniac aqueux (65:120:16:2) comme éluant, a donné le composé mentionné dans le titre impur sous la forme d'une huile (364 mg) et du composé mentionné dans le titre pur sous la forme d'une huile qui par trituration avec de l'éther anhydre, a donné un solide (150 mg) avec un point de fusion de 106 à 109°C (déc).

CCM sur alumine avec un mélange d'alcool isopropylique, d'éther diéthylique, d'eau et d'ammoniaque (65:120:16:2) : Rf = 0,7; détection : u.v., IPA.

Analyse trouvée : C:58,6; H:6,7; N:12,0

Calculée pour $C_{22}H_{28}N_4O_3S \cdot 0,5C_2H_6O \cdot 0,95 H_2O$: C:59,0; H:7,0; N:12,0 %

Exemple 4

Méthyl-4-(2-(((3-(2-aminoéthyl)-1H-indol-5-yl)-carbonyl)amino)éthyl)-benzoate hemisuccinate hydrate de méthyle (4:2:3)

(i) 4-(2-(((3-(2-((phénylméthoxy)carbonyl)amino)éthyl)-1H-indole-5-yl)carbonyl)amino)éthyl)benzoate de méthyle

On a traité une solution d'acide 3-(2-((phénylméthoxy) carbonyl)amino)éthyl)-1H-indole-5-carboxylique avec du 1,1'-carbonyldiimidazole (0,324 g) et on l'a agitée à la température ambiante pendant

2 heures (solution A). On a traité une suspension de 4-(2-aminoéthyl)benzoate de méthyle sous la forme d'un chlorhydrate (0,435 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 ml) avec de la triéthylamine (0,28 ml) et on l'a agitée à la température ambiante pendant 1 heure (suspension B).

On a ajouté la suspension (B) dans la solution (A) et on les a agitées à la température ambiante pendant 48 heures. Le mélange a été filtré et le filtrat a été évaporé sous pression réduite pour obtenir une gomme (environ 1,3 g) qui a été chromatographiée sur gel de silice (Merck 7734) et élevée avec de l'acétate d'isopropyle. On a recueilli le produit qui se séparait des fractions appropriées sous la forme de cristaux et on l'a séché pour obtenir le composé mentionné dans le titre (0,34 g) avec un point de fusion de 151 à 153°C.

(ii) Méthyl-4-(2-((3-(2-aminoéthyl)-1H-indol-5-yl)carbonyl)amino)éthyl)-benzoate hémisuccinate hydrate
(4:2:3)

On a réduit préalablement une solution d'oxyde de palladium sur carbone à 10 % (0,35 g d'une pâte à 50 % avec de l'eau) dans de l'éthanol en agitant sous une atmosphère d'hydrogène pendant 0,5 heure. On a ajouté une solution du produit de l'étape (i) (0,333 g) dans de l'éthanol (25 ml) dans la suspension de catalyseur et on a agité le mélange sous une atmosphère d'hydrogène pendant 0,75 heure jusqu'à ce que cesse la prise d'hydrogène (18 ml). On a éliminé le catalyseur et le solvant respectivement par filtration et à l'aide d'un évaporateur rotatif pour obtenir la base libre sous la forme d'une gomme (0,22 g). La base libre (0,22 g) a été traitée dans de l'isopropanol chaud (2 ml) avec une solution chaude d'acide succinique (0,037 g) dans de

1'isopropanol chaud (2 ml). Après élimination du solvant (par évaporation sous pression réduite), on a trituré le résidu avec de l'éther anhydre pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une poudre (0,225 g) avec un point de fusion de 170 à 175°C.

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'hydroxyde d'ammonium (35:8:1) : Rf = 0,4; détection : u.v./IPA.

Analyse trouvée : C:63,0; H:6,05; N:8,99
Calculée pour $C_{21}H_{23}N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_6O_4 \cdot 0,75H_2O$: C:63,07; H:6,33; N:9,59 %

Exemple 5

3-(2-Aminoéthyl)-N-(2-(4-(diméthylamino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide sous la forme d'un dichlorhydrate

(1) Hémihydrate de (2-(5-((2-(4-diméthylamino-phényl)éthyl)amino)carbonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl) carbamate de phénylméthyle

On a traité une solution d'acide 3-(2-(((phénylméthoxy)carbonyl)amino)éthyl)-1H-indole-5-carboxylique (1,69 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (25 ml) avec du N,N'-carbonyldiimidazole (0,89 g) et on l'a chauffée au reflux tout en agitant pendant 1 heure. On a ajouté dans la solution, une solution de 2-(4-diméthylaminophényl)éthylamine (0,82 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml) et on a agité le mélange à la température ambiante pendant 20 heures. La solution a été évaporée sous pression réduite jusqu'à siccité, et le résidu a été mélangé avec de l'eau (150 ml) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (4 x 40 ml). Les extraits organiques combinés ont été lavés avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 8 % (3 x 30 ml), séché ($MgSO_4$) et évaporé pour obtenir une gomme

(2,5 g). Ce produit a été chromatographié sur gel de silice (200 g, Merck 7734) et élué avec un mélange d'acétate d'isopropyle et d'éther de pétrole (E : 60-80°C) (1:1) suivi par de l'acétate d'isopropyle. L'évaporation des fractions appropriées a donné un solide (2,3 g) qui a été trituré avec de l'éther anhydre pour donner le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une poudre (1,86 g) avec un point de fusion de 139 à 142°C.

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'hydroxyde d'ammonium à 0,88 % (100:8:1) : $R_f = 0,45$; détection : u.v., IPA.

(ii) 3-(2-Aminoéthyl)-N-(2-(4-(diméthylamino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide sous la forme d'un dichlorhydrate

On a réduit préalablement une suspension d'oxyde de palladium sur carbone à 10 % (1,0 g d'une pâte à 50 % avec de l'eau) dans de l'éthanol (50 ml) en agitant dans une atmosphère d'hydrogène pendant 0,5 heure. On a ajouté le produit de l'étape (i) (1,0 g) dans de l'éthanol (100 ml) dans le catalyseur préalablement réduit, et on a agité le mélange sous hydrogène pendant 1,5 heure jusqu'à ce que cesse la prise d'hydrogène (60 ml). On a éliminé le catalyseur et le solvant respectivement par filtration et à l'aide d'un évaporateur rotatif pour obtenir une gomme (0,9 g) qui a été chromatographiée sur une colonne de gel de silice (100 g de Merck 7734), éluee avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'hydroxyde d'ammonium à 0,88% (50:8:1). L'évaporation des fractions appropriées, a donné la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une gomme (0,65 g). Ce produit (0,65 g) a été dissous dans de l'éthanol chaud (20 ml), traité avec un excès de chlorure d'hydrogène dans de l'éther et

dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 ml). La solution a été concentrée jusqu'à ce qu'elle se trouble et on l'a laissé refroidir grâce à quoi un solide a cristallisé. Après avoir recueilli le solide par filtration, on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et séché pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une poudre (0,415 g) avec un point de fusion de 210 à 212°C.

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'hydroxyde d'ammonium à 0,88 % (25:8:1) : Rf = 0,45; Détection : u.v., IPA.

Analyse trouvée : C:55,83; H:6,34; N:12,01; Cl:18,64.

Calculée pour $C_{21}H_{26}N_4O \cdot 0,2HCl \cdot 0,6H_2O \cdot 0,4HCl$: C:56,20; H:6,65; N:12,48; Cl:18,95 %.

Exemple 6

Hemisuccinate de 3-(2-aminoéthyl)-N-((4-(1-pyrrolidinyl)phényl)méthyl)-1H-indole-5-carboxamide

(i) 2-(5-(((4-(1-pyrrolidinyl)phényl)méthyl) amino) carbonyl)-1H-indol-3-yl)éthyl)carbamate de phénylméthyle

On a traité une solution d'acide 3-(2-(((phénylméthoxy)carbonyl)amino)éthyl)-1H-indole-5-carboxylique (1,69 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (25 ml) avec du 1,1-carbonyldiimidazole (0,89 g) et on l'a chauffée au reflux pendant 1 heure. On a ajouté une solution de 4-(1-pyrrolidinyl)phénylméthylamine (0,88 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml), et on a agité la solution résultante à la température ambiante pendant 48 heures. Le mélange a été évaporé jusqu'à siccité sous pression réduite pour obtenir une mousse (2,4 g) qui a été purifiée par chromatographie en éluant avec de l'éther de pétrole (E: 60-80°C) et avec un mélange d'éther de pétrole (E: 60-80°C) et d'acétate

d'isopropyle (1:1). L'évaporation des fractions appropriées a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une poudre (0,85 g) avec un point de fusion de 154 à 157°C.

5 (ii) Hemisuccinate de 3-(2-aminoéthyl)-N-((4-(1-pyrrolidinyl)phényl)méthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a agité une suspension d'oxyde de palladium sur carbone à 10 % (0,8 g d'une pâte à 50 % avec de l'eau) dans de l'éthanol (25 ml) sous une atmosphère d'hydrogène pendant une 1/2 heure. On a ajouté une solution du produit de l'étape (i) (0,75 g) dans de l'éthanol (100 ml), dans la suspension de catalyseur préalablement réduit et on a agité le mélange réactionnel sous une atmosphère d'hydrogène pendant 4 heures. La suspension a été filtrée et le filtrat a été évaporé sous pression réduite pour obtenir une gomme (0,35 g) qui a été chromatographiée sur une colonne de gel de silice et éluee avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'hydroxyde d'ammonium à 0,88 % (200:8:1-25:8:1). L'évaporation des fractions appropriées a donné la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une gomme qui a été solidifiée en un solide (0,079 g). La base libre (0,079 g) a été dissoute dans un mélange chaud d'isopropanol (2 ml) et de méthanol (3 ml) et traitée avec une solution chaude d'acide succinique (0,0134 g) dans de l'isopropanol (2 ml).

La concentration et le refroidissement ultérieurs de la solution ont provoqué la cristallisation du sel mentionné dans le titre sous la forme d'un solide (0,056 g) avec un point de fusion de 234 à 238°C.

Analyse trouvée : C:67,99; H:7,08; N:13,03;

Calculée pour:

$C_{22}H_{26}N_4O \cdot C_2H_3O_2$: C:68,39; H:6,93; N:13,29 %.

35 Exemple 7

oxalate de N-(2-(4-(2-amino-2-oxoéthyl)phényl)éthyl)-
3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

(i) Acide 4-(cyanométhyl)benzèneacétique

On a refroidit en dessous de 15°C, une
5 suspension d'acide 4-((aminocarbonyl)méthyl)benzène-
acétique (1,58 g) dans du dioxanne anhydre (50 ml) et
on l'a traitée avec de la pyridine anhydre (1,3 ml)
et ensuite avec de l'anhydride de l'acide
trifluoroacétique (2,31 ml). La solution résultante a
10 été agitée sous une atmosphère d'azote en dessous de
15°C pendant 1,5 heure. On a ajouté de l'eau (10 ml)
dans la solution et on a éliminé le solvant sous
vide. Le résidu a été extrait dans de l'eau (100 ml)
et de l'acétate d'éthyle (100 ml), et la phase
15 aqueuse a été séparée et extraite avec de l'acétate
d'éthyle (100 ml). Les extraits combinés ont été
séchés (MgSO₄) et concentrés sous pression réduite
pour obtenir un solide (environ 3 g) qui a été
purifié par une chromatographie rapide. L'élution
20 avec de l'acide acétique à 1 % avec dichlorométhane a
donné deux échantillons du composé mentionné dans le
titre (200 mg) avec un point de fusion de 116 à
117°C, (500 mg) avec un point de fusion de 115 à
117°C sous la forme de solides cristallins.

25 (ii) 4-(cyanométhyl)benzèneacétamide

Dans une suspension fine et agitée du produit de
l'étape (i) (115 mg) dans du tétrahydrofuranne
anhydre, on a ajouté de la triéthylamine (0,175 ml)
et ensuite du diphenylphosphoryl azide (0,28 ml) sous
30 une atmosphère d'azote à la température ambiante. On
a ajouté une solution saturée d'ammoniac dans du
tétrahydrofuranne anhydre (10 ml), dans le mélange
réactionnel et on a poursuivi l'agitation pendant 5
heures. Le solvant a été éliminé sous vide et on a
35 purifié le résidu par une chromatographie rapide en

éluant avec une solution à 10 % d'acide acétique dans du dichlorométhane pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme d'un solide (environ 30 mg) avec un point de fusion de 158 à 160°C (déc.).

5 (iii) chlorhydrate de 4-(2-aminoéthyl)benzène-acétamide

On a hydrogéné le produit de l'étape (ii) (136 mg) dans du chlorure d'hydrogène en solution en solution dans l'éthanol (10 ml) avec de l'oxyde de palladium sur charbon à 10 % (150 mg d'une pâte à 10 50 % avec de l'eau) dans de l'éthanol absolu (10 ml) sous une atmosphère d'hydrogène à la température ambiante pendant 30 heures. Le catalyseur a été éliminé par filtration et le filtrat a été évaporé sous vide pour obtenir le composé mentionné dans le titre impur sous la forme d'un solide (environ 40 mg). Le catalyseur a été lavé avec de l'éthanol chaud (100 ml) et la solution dans l'éthanol a été concentrée sous vide pour obtenir ensuite le composé mentionné dans le titre pur sous la forme d'un solide cristallin (133 mg).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'acide acétique (150:8:1) : RF = 0,08; détection : u.v., IPA.

25 (iv) oxalate de N-(2-(4-(2-amino-2-oxéthyl)phényl)éthyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a ajouté du diphenylphosphorylazide (0,27 ml) dans une suspension agitée d'acide 3-((2-diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-indole-5-carboxy-lique (144 mg) et du produit de l'étape (iii) (133 mg) dans de la triéthylamine (0,2 ml) et du diméthylformamide anhydre (10 ml) à 0°C sous une atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a été chauffé lentement jusqu'à température ambiante et

agité pendant 25,5 heures. La solution résultante a été concentrée sous vide (jusqu'à environ 1,5 ml) et appliquée directement sur une colonne de gel de silice (Merck, Art 9385; 2,5 cm de diamètre).
 5 L'élution avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (25:8:1) a donné la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (179 mg).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (25:8:1): Rf = 0,31; détection : u.v., IPA.
 10

La mousse (169 mg) a été dissoute dans de l'alcool absolu (1 ml) et ajouté dans une solution d'acide oxalique (39 mg) dans de l'éthanol (0,5 ml).

On a ajouté de l'éther (30 ml) dans le précipité résultant. On a fait décanter le solvant et le solide a été lavé à l'éther (30 ml) et séché à la température ambiante sous vide pendant 30 heures pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la
 15 forme d'une poudre fine (202 mg, 97 %) avec un point de fusion de 70 à 72°C (expansion en mousse).
 20

Analyse trouvée : C:60,3; H:6,4; N:10,9.

Calculée pour $C_{23}H_{28}N_4O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,68 H_2O$: C:60,7; H:6,4; N:11,3 %.

25 Analyse de H_2O : 2,46 % de H_2O p/p soit 0,68 mole.

Exemple 8

oxalate de 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-N-(2-(4-((méthylsulfonyl)amino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-acétamide

On a ajouté du diphenylphosphorylazide (1,73 ml) dans une solution refroidie (bain de glace) du composé intermédiaire 2 (1,0 g) et de N-(4-(2-aminoéthyl)phényl)méthanesulfonamide (0,87 g) dans du diméthylformamide (140 ml) et de la triéthylamine (1,13 ml), et le mélange a été agité pendant 62
 30
 35

heures. La solution résultante a été évaporée jusqu'à
siccité sous vide et le résidu a été préalablement
adsorbé sur de la silice (7734; 5 g). Une
purification par chromatographie rapide en éluant
5 avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et
d'ammoniac aqueux (100:8:1) a donné la base libre du
composé mentionné dans le titre sous la forme d'une
huile (1,0 g) qui a été dissoute dans de l'éthanol
chaud (7 ml) et on a ajouté une solution d'acide
10 oxalique (0,25 g, $2,78 \times 10^{-3}$ mole) dans de l'éthanol
(2 ml). Le solvant a été évaporé sous vide pour
obtenir une mousse qui a été triturée avec de l'éther
(50 ml) pour obtenir le composé mentionné dans le
titre sous la forme d'une mousse (0,92 g).

15 CCM sur silice avec un mélange de
dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux
(50:8:1): $R_f = 0,5$; détection: u.v. + IPA.

Analyse trouvée : C:54,8; H:6,1; N:9,9.

Calculée pour $C_{23}H_{30}N_4O_3S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,7H_2O$: C:55,1;
20 H:6,2; N:10,3 %.

Analyse de H_2O : on a trouvé 1,83 % de H_2O p/p soit
0,55 équivalent en mole de H_2O .

Exemple 9

25 oxalate de 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-N-
(4-(((méthylamino) sulfonyl)méthyl)phényl)-1H-indole-
5-acétamide

On a ajouté du chlrore de
triméthylacétyle (0,27 ml) dans une
suspension refroidie (5°C) du composé intermédiaire 2
30 (0,5 g) dans du dichlorométhane (100 ml) et de la
triéthylamine (0,71 ml), et on a agité le mélange
pendant 30 minutes. On a ajouté du chlorhydrate de 4-
amino-N-méthyl-benzèneméthanesulfonamide (0,48 g) et
on a agité le mélange pendant une nuit. On a ajouté
35 du méthanol (50 ml) dans la solution résultante et le

mélange a été agité pendant 10 minutes. Les solvants ont été évaporés sous vide et le résidu a été préalablement adsorbé sur de la silice (7734; 5 g). Une purification par chromatographie rapide en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'ammoniac aqueux (75:8:1) a donné la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une huile incolore (0,6 g) qui a été dissoute dans de l'éthanol chaud (20 ml) et on a ajouté une solution d'acide oxalique (0,13 g) dans de l'éthanol (3 ml). Au moment du refroidissement, le composé mentionné dans le titre à précipiter par cristallisation dans la solution sous la forme d'un solide (0,59 g) avec un point de fusion de 210 à 213°C (expansion en mousse).

Analyse trouvée : C:55,2; H:6,0; N:10,5;

Calculée pour $C_{22}H_{28}N_4O_3S \cdot C_2H_2O_4$: C:55,6; H:5,8; N:10,8 %.

Exemple 10

chlorhydrate de N-(2-(4-(Acétylamino)phényl)éthyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-acétamide
(i) chlorhydrate de 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-N-(2-(4-nitrophényl)éthyl)-1H-indole-5-acétamide

On a ajouté du diphénylphosphoryl azide (2,1 ml) dans une solution refroidie (bain de glace) du composé intermédiaire 2 (1,2 g) et de chlorhydrate de 4-nitrophénéthylamine (1,0 g) dans du diméthylformamide (200 ml) et de la triéthylamine (1,4 ml) et on a agité le mélange pendant une heure. On a laissé la solution se réchauffer jusqu'à la température ambiante et on a ensuite poursuivi l'agitation pendant deux autres heures. La solution résultante a été évaporée sous vide jusqu'à siccité et le résidu a été préalablement adsorbé sur de la silice (9385; 3 g). La purification par chromatographie sur

colonne (silice 7747, 125 g) en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) a donné la base libre impure du composé mentionné dans le titre. Une élution sur une
5 deuxième colonne (silice 7747, 50 g) avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (100:8:1) a donné la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une huile (0,8 g) dont une partie (0,20 g) a été dissoute dans un mélange
10 d'éthanol (1 ml) et d'isopropanol (8 ml).

On a ajouté du chlorure d'hydrogène dans de l'éther pour obtenir un pH de 1. L'addition d'éther diéthylique a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (0,20 g).

15 CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) : Rf = 0,5; Détection : u.v. + IPA.

(ii) Chlorhydrate de N-(2-(4-(acéthylamino)phényl)éthyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-
20 acétamide

On a hydrogéné à la température ambiante et sous la pression atmosphérique pendant 30 minutes sur du palladium sur charbon à 10 % (une pâte à 50 % avec de l'eau, 0,5 g), une solution de la base libre du
25 produit de l'étape (i) (0,5 g) dans de l'éthanol (35 ml) et du chlorure d'hydrogène dans l'éthanol (6 ml). Le catalyseur a été séparé par filtration et lavé avec du méthanol (20 ml). Les filtrats combinés ont été évaporés sous vide jusqu'à siccité et le
30 résidu a été préalablement adsorbé sur de la silice (7734; 2 g). Une purification par chromatographie en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) a donné du N-(2-(4-aminophényl)éthyl)-3-(2-diméthylamino)éthyl)-1H-
35 indole-5-acétamide (0,39 g). On a ajouté du chlorure

d'acétyle (0,087 ml) dans une solution de cette amine (0,37 g) et de triéthylamine (0,17 ml) dans du dichlorométhane (40 ml) et on a agité le mélange pendant 30 minutes. On a ajouté une autre quantité de chlorure d'acétyle (0,02 ml) et on a poursuivi l'agitation pendant 30 minutes. On a ajouté du méthanol (20 ml) dans le mélange qui a ensuite été agité pendant 10 minutes. La solution a été évaporée sous vide jusqu'à siccité et le résidu a été préalablement adsorbé sur de la silice (7734; 1 g). La purification par chromatographie en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) a donné la base libre pure du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une huile (0,35 g) qui a été dissoute dans un mélange d'éthanol (3 ml) et d'isopropanol (10 ml). On a ajouté du chlorure d'hydrogène dans de l'éther pour obtenir un pH de 1, et l'addition d'éther diéthylique a fait précipiter le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (0,27 g).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1): $R_f = 0,2$; Détection: u.v. + IPA.
Analyse trouvée : C:62,4; H:7,2; N:12,1.
Calculée pour $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 0,9H_2O$: C:62,8; H:7,2; N:12,2 %.
Analyse de H_2O : on a trouvé 3,70 % d' H_2O p/p soit 0,9 équivalent en moles de H_2O .

Exemple 11

oxalate de N-(3-(4-(Aminocarbonyl)phényl)propyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-5-carboxamide
(i) oxalate de 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-N-(2-propynyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a dissous de l'acide 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carboxylique

(2,0 g) dans un mélange de pyridine anhydre (130 ml) et de diméthylformamide anhydre (20 ml) sous une atmosphère d'azote (le chauffage était nécessaire pour obtenir une dissolution totale). La solution a
5 été refroidie dans un bain de glace et on a ajouté goutte à goutte du chlorure de thionyle (1,25 ml). Le mélange a été agité à la température ambiante pendant 4 heures et une CCM sur... silice (éther diéthylique/alcool isopropylique/eau/ammoniac aqueux;
10 20:20:8:1) a révélé une réaction incomplète. Le mélange réactionnel a été refroidi à nouveau sur un bain de glace et on a encore ajouté du chlorure de thionyle (0,3 ml), puis du chlorhydrate de propargylamine (2,36 g). La solution résultante a été
15 agitée à la température ambiante pendant 16 heures. Une CCM en utilisant le même système de solvant que ci-dessus, a révélé qu'un peu de produit de départ était présent et on a ensuite ajouté du chlorure de thionyle (0,3 ml) et du chlorhydrate de propargylamine
20 (0,4 g). Le mélange a été agité à la température ambiante pendant 20 heures. Les solvants ont été évaporés sous vide pour obtenir une huile visqueuse qui a été mélangée avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux
25 (50:8:1) et appliquée sur une colonne de silice. Une élution rapide utilisant le même système de solvant a donné 880 mg de la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme de mousse. On a également obtenu un autre échantillon moins pur de la base
30 libre du composé mentionné dans le titre (0,214 g). On a dissous une portion de la base libre du composant mentionné dans le titre (50 mg) dans du méthanol (0,5 ml) et on a ajouté de l'acide oxalique (16,5 mg) sous la forme d'un solide. On a ajouté de
35 l'éther diéthylique (10 ml) pour obtenir un précipité

gommeux. On a retiré les gros amas gommeux en utilisant une spatule, et on a agité le produit restant à la température ambiante pendant 6 heures pour obtenir un précipité. Le précipité a été séparé
5 par filtration, mais il a immédiatement formé une gomme. La gomme a été séchée sous vide à 60°C pendant 10 heures pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme de 20 mg d'une-mousse.

Analyse trouvée : C:59,4; H:6,2; N:11,2.

10 Calculée pour $C_{16}H_{19}N_3O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,2H_2O$: C:59,6; H:5,9; N:11,6 %.

(ii) Oxalate de 4-(3-(((3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-yl)carbonyl)-amino)-2-propynyl)benzoate de méthyle

15 On a dissous du 4-iodobenzoate de méthyle (731 mg), la base libre du produit de l'étape (i) (826 mg) et du bichlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (63 mg) dans un mélange de diéthylamine (50 ml) et de tétrahydroduranne (50 ml). On a ajouté
20 de l'iodure de cuivre (I) (38 mg), et on agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 18 heures. Les solvants ont été évaporés sous vide pour obtenir une huile qui a été dissoute dans un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac
25 aqueux (75:8:1) et appliquée sur une colonne de silice (Merck, Art 9355). Une élution rapide en utilisant le même système de solvant a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (998 mg) dont on a dissous une portion
30 (104 mg) dans du méthanol (3,5 ml) et on a ajouté une solution d'acide oxalique (23 mg) dans du méthanol (0,5 ml). On a ajouté de l'éther diéthylique (100 ml) et on a isolé le composé mentionné dans le titre sous la forme d'un solide (97 mg) avec un point de fusion
35 de 163 à 167°C (déc.).

(iii) oxalate de 4-(3-(((3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-yl)carbonyl)amino)propyl)benzoate de méthyle

- 5 On a ajouté le produit du stade (ii) sous la forme de la base libre (173 mg) dans du méthanol (40 ml), et on a ajouté du charbon activé (150 mg). On a chauffé le mélange au reflux pendant 2 heures et on a éliminé le charbon de la solution chaude par
- 10 filtration à travers de la ouate de coton. Le filtrat froid (température ambiante) a été ajouté dans une suspension préalablement réduite d'oxyde de palladium sur charbon à 10 % (pâte aqueuse à 50 %, 80 mg) dans de l'éthanol (40 ml). Le mélange a été hydrogéné sous
- 15 une atmosphère d'hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur a été éliminé par filtration à travers du "hyflo" et le solvant a été évaporé sous vide pour donner une gomme qui a été dissoute dans un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) et appliquée sur une colonne de silice
- 20 (Merk, Art 9385). Une élution rapide en utilisant le même système de solvant a donné la base libre du composé mentionné dans le titre (111 mg) sous la forme d'une mousse. Une partie (99 mg) de la base libre mentionnée dans le titre a été dissoute dans du
- 25 méthanol (3 ml), et on a ajouté une solution d'acide oxalique (22 mg) dans du méthanol (0,5 ml). On a ajouté de l'éther diéthylique (50 ml) pour obtenir une suspension qui a été agitée à la température ambiante pendant 6 heures. Le composé mentionné dans
- 30 le titre a été isolé par filtration sous la forme d'un solide gommeux et on l'a séché sous vide à 60°C pendant 20 heures pour obtenir une mousse (94 mg).
Analyse trouvée : C:63,0; H:6,6; N:8,7.
Calculée pour $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot C_2H_2O_4$: C:62,8; H:6,3;
35 N:8,5 %.

(iv) oxalate de N-(3-(4-(aminocarbonyl)phényl)propyl)-3-(2-(diméthylamino)éthyl)-1H²-indole-5-carboxamide

On a dissous dans du méthanol (30 ml) le produit de l'étape (iii) sous la forme de la base libre (560 mg) et la solution a été saturée avec de l'ammoniac gazeux. Le mélange a été chauffé dans un autoclave à 110°C pendant 72 heures. Le solvant a été évaporé sous vide pour donner une huile qui a été dissoute dans un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) et appliquée sur une colonne de silice (Merck, Art 9385, 4 cm de diamètre x 15,24 cm). Une élution rapide en utilisant le même système de solvant a donné 261 mg du produit de départ et 218 mg de la base libre du composé mentionné dans le titre, une partie de celle-ci (207 mg) a été dissoute dans du méthanol (2 ml) et on ajouté une solution d'acide oxalique (47,5 mg, 0,53 mmole) dans du méthanol (0,5 ml). On a ajouté de l'éther diéthylique (50 ml) et on a agité le précipité gommeux résultant à la température ambiante pendant 6 heures pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme d'un solide (215 mg) avec un point de formation de mousse de 70°C et un point de fusion de 133 à 143°C.

Analyse trouvée : C:62,0; H:6,6; N:11,2.

Calculée pour $C_{23}H_{28}N_4O_2H_2O_4$: C:62,2; H:6,3; N:11,6 %.

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux (50:8:1) : $R_f = 0,007$.

Exemple 12

oxalate de 3-(2-(Diméthylamino)éthyl)-N-(2-(3-(méthylsulfonyl)amino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

(i) 3-(2-(Diméthylamino)éthyl)-N-(2-(3-nitrophényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a traité une suspension d'acide 3-((2-diméthylamino)éthyl)-1H-indole-5-carboxylique (0,15 g) dans de la pyridine anhydre (7 ml) à -12°C (température d'un bain de refroidissement) avec du chlorure de thionyle (0,052 ml) et on l'a agitée à environ -12°C pendant 0,5 heure. On a laissé le mélange résultant se réchauffer jusqu'à environ 0°C pendant environ 1,5 heure. On a refroidi à nouveau la suspension jusqu'à environ -12°C et on l'a traitée avec une solution de m-nitrophénéthylamine (0,107 g) dans de la pyridine anhydre (1 ml). Après agitation à -12°C pendant 0,5 heure, on a laissé la solution résultante atteindre la température ambiante en environ 1,5 heure et on l'a ensuite agitée à la température ambiante pendant 18 heures. On a ajouté deux autres portions de chlorure de thionyle (0,02 ml et 0,052 ml) à environ -12°C pendant une période de 4 heures. On a ensuite poursuivi l'agitation à la température ambiante pendant trois jours. Le solvant a été éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif et le résidu a été purifié par chromatographie rapide en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (100:8:1). L'évaporation dans un évaporateur rotatif des fractions appropriées a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une gomme (0,4 g). CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (100:8:1) : Rf = 0,2; uv/IPA.

(ii) Dichlorhydrate de N-(2-(3-Aminophényl)éthyl)-3-(2-diméthylaminoéthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a hydrogéné une solution du produit de l'étape (i) (0,26 g) dans de l'éthanol (15 ml) en

présence d'oxyde de palladium sur charbon à 10 % (0,4 g d'une pâte à 50 % dans l'eau, préalablement réduite dans de l'éthanol (15 ml)) jusqu'à ce que cesse la prise d'hydrogène. Le catalyseur et le solvant ont
5 été éliminés pour obtenir une gomme (0,3 g) qui a été purifiée par chromatographie rapide en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (50:8:1).

10 L'évaporation à l'aide d'un évaporateur rotatif des fractions appropriées a donné la base libre sous la forme d'une mousse (0,13 g).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (25:8:1) : Rf = 0,6; Détection: uv/IPA.

15 On a traité une solution de la base libre (0,12 g) dans de l'éthanol (10 ml) avec un excès de chlorure d'hydrogène dans de l'éther et on a évaporé la solution résultante jusqu'à siccité pour obtenir le composé mentionné dans le titre sous la forme
20 d'une mousse hygroscopique ((0,115 g).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (25:8:1) : Rf = 0,6. Détection : uv/IPA.

25 (iii) oxalate (1:1) de 3-(2-(diméthylamino)éthyl)-N-(2-(3-((méthylsulfonyl)amino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide

On a traité une solution froide (-15°C) et agitée de la base libre du produit de l'étape (ii) (0,23 g) dans de la pyridine anhydre (9 ml), avec du chlorure de méthanesulfonyle (0,05 ml) et on a laissé la
30 solution résultante atteindre la température ambiante en environ 2 heures. Après agitation à la température ambiante pendant environ 24 heures, la solution a été refroidie jusqu'à environ 11°C et traitée encore avec
35 du chlorure de méthanesulfonyle (0,05 ml) et on a

poursuivi l'agitation à la température ambiante pendant 20 heures. Le solvant a été éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif et la gomme résiduelle a été purifiée par chromatographie rapide en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (50:8:1). L'évaporation à l'aide d'un évaporateur rotatif des fractions appropriées a donné la base libre du composé mentionné dans le titre sous la forme d'une gomme (0,155 g).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (25:8:1) : $R_f = 0,6$; uv/IPA.

On a traité une solution chaude de la base libre (0,155 g) dans de l'alcool absolu (2 ml) avec une solution chaude d'acide oxalique (0,0325 g) dans de l'alcool absolu chaud (2 ml). On a ajouté du méthanol (5 ml) pour redissoudre le sel gommeux précipité. L'évaporation du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif a donné le composé mentionné dans le titre sous la forme d'une mousse (0,12 g) avec un point de fusion de 140 à 150°C (rétraction à 80°C).

CCM sur silice avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac aqueux à 0,88 % (25:8:1) : $R_f = 0,6$; uv/IPA.

Analyse trouvée : C:55,1; H:5,9; N:10,5

Calculée pour $C_{22}H_{28}N_4O_3S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,1H_2O$: C:55,4; H:5,8; N:10,8 %.

L'exemple suivant illustre une préparation pharmaceutique de la présente invention, contenant du dichlorhydrate de 3-(2-aminoéthyl)-N-(2-(4-(diméthyl-amino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide comme ingrédient actif. Les autres composés de la présente invention peuvent être préparés de façon analogue.

Comprimés pour administration orale

		mg/comprimé
	Ingrédient actif	10
	Stéarate de magnésium BP (pharmacopée britannique)	0,5
	Lactose anhydre	99

- 5 L'ingrédient actif a été tamisé et mélangé avec le lactose anhydre et le stéarate de magnésium. Le mélange a ensuite été comprimé pour former des comprimés en utilisant une machine de préparation de comprimés de type Manasty F₃ équipée avec des poinçons concaves de 8,0 mm.

10 Injection pour administration intraveineuse

		mg/ml
	Ingrédient actif	0,6 mg
	Chlorure de sodium BP	en fonction des besoins
15	Eau pour l'injection BP	1,0 ml

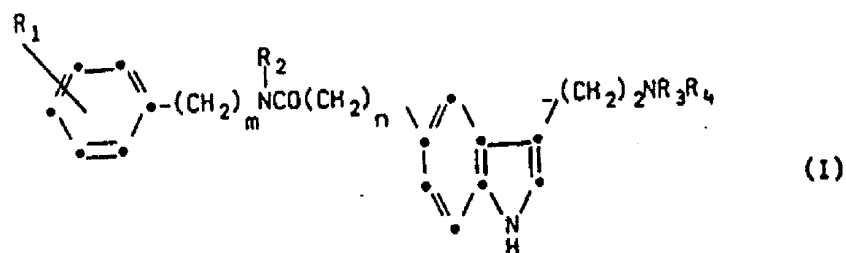
- 20 Du chlorure de sodium peut être ajouté pour ajuster le pouvoir osmotique de la solution et le pH peut être ajusté en utilisant un acide ou une base jusqu'à la stabilité optimum et/ou pour faciliter la dissolution de l'ingrédient actif. En variante, on peut utiliser des sels tampons appropriés.

- 25 La solution a été préparée, clarifiée et on a rempli des ampoules d'une taille appropriée que l'on a scellé par fusion du verre. La préparation injectable a été stérilisée par chauffage dans un autoclave en utilisant un des cycles de traitement appropriés.

- 30 En variante, la solution peut être stérilisée par filtration et on peut remplir des ampoules stériles dans des conditions aseptiques. La solution peut être conditionnée sous une atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz approprié.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) :



dans laquelle

15 R_1 représente un groupe R_5R_6N- , un groupe $R_5O_2C(CH_2)_p-$, un groupe $R_5R_6NCO(CH_2)_p-$, un groupe $R_5CONH(CH_2)_p-$, un groupe $R_5R_6NSO_2(CH_2)_p-$ ou un groupe $R_7SO_2NH(CH_2)_p-$, R_5 et R_6 qui peuvent être identiques ou différents, représentant chacun un atome

20 d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , ou R_5 et R_6 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés formant un cycle monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons et R_7 représentant un groupe alkyle en C_1-C_3 et p est égal à zéro ou un ; R_2 représente un atome

25 d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , R_3 et R_4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 ou un groupe 2-propényle ;

30 m est égal à zéro ou est un entier de 1 à 4 ; et n est égal à zéro ou un à condition que m et n ne soient pas chacun égal à zéro ; et les sels et les produits de solvation physiologiquement acceptables de celui-ci.

2. Composé suivant la revendication 1,

35 caractérisé en ce que R_1 représente un groupe R_5R_6N- ,

$R_5O_2C(CH_2)_p-$, $R_5R_6NCO(CH_2)_p-$, $R_5CONH(CH_2)_p-$,
 $R_5R_6NSO_2(CH_2)_p-$ ou un groupe $R_7SO_2NH(CH_2)_p-$, dans
 lequel R_5 et R_6 qui peuvent être identiques ou
 différents, représentent chacun un atome d'hydrogène
 5 ou un groupe alkyle en C_1-C_3 .

3. Composé suivant la revendication 1,
 caractérisé en ce que R_1 représente un groupe R_5R_6N- ,
 $R_5O_2C(CH_2)_p-$, $R_5R_6NCO(CH_2)_p-$, $R_5CONH(CH_2)_p-$, ou
 10 $R_5R_6NSO_2(CH_2)_p-$, R_5 et R_6 qui peuvent être identiques
 ou différents, représentant chacun un atome
 d'hydrogène ou un groupe méthyle.

4. Composé suivant la revendication 1,
 caractérisé en ce que R_1 représente un groupe choisi
 15 parmi les groupes H_2NCOCH_2- , CH_3SO_2NH- , H_2NCO- ,
 $(CH_3)_2N-$, CH_3O_2C- , pyrrolidino et $CH_3NHSO_2CH_2-$.

5. Composé suivant l'une quelconque des
 revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R_2
 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

6. Composé suivant l'une quelconque des
 20 revendications 1 à 5, caractérisé en ce que m est
 égal à 2.

7. Composé suivant l'une quelconque des
 revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 et R_4
 qui peuvent être identiques ou différents,
 25 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe
 alkyle en C_1-C_3 .

8. Composé suivant la revendication 1,
 caractérisé en ce que R_2 représente un atome
 d'hydrogène ; R_3 et R_4 qui peuvent être identiques ou
 30 différents, représentent chacun un atome d'hydrogène
 ou un groupe méthyle ; m représente un entier égal à
 2 ; R_1 représente le groupe H_2NCOCH_2- , CH_3SO_2NH- ,
 CH_3CONH- , H_2NCO- , $(CH_3)_2N-$, CH_3O_2C- , $CH_3NHSO_2CH_2-$ ou
 un cycle pyrrolidino ; et le substituant R_1 sur le

cycle phényle est au niveau de la position méta ou para.

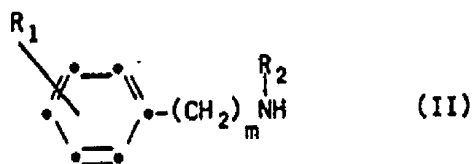
9. Composé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que R_1 représente le groupe
5 $(CH_3)_2N-$, CH_3O_2C- , H_2NCOCH_2- ou CH_3CONH- et le groupe R_1 est au niveau de la position para.

10. 3-(2-aminoéthyl)-N-(2-4-(diméthylamino)phényl)éthyl)-1H-indole-5-carboxamide; 4-(2-(((3-(2-aminoéthyl)-1H-indol-yl)carbonyl)amino)éthyl)-benzoate de méthyle ;
10 et les sels et les produits de solvatation physiologiquement acceptables de ceux-ci.

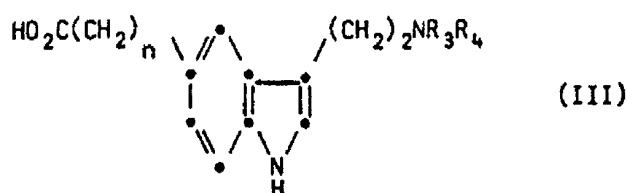
11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule
15 (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un sel ou un produit de solvatation physiologiquement acceptable de celui-ci en combinaison avec au moins un véhicule ou au moins un diluant physiologiquement acceptable.

20 12. Procédé pour la préparation d'un composé de formule générale (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou d'un sel ou d'un produit de solvatation physiologiquement acceptable de celui-ci, caractérisé en ce que :

25 (A) on condense une amine de formule générale (II) :



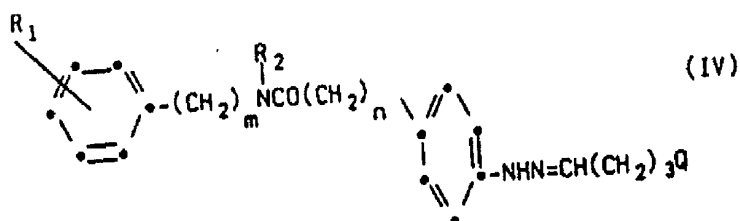
avec un acide de formule générale (III) :



5

ou un agent d'acylation correspondant à celui-ci, ou
un sel ou un dérivé protégé de celui-ci; ou
(B) on cyclise un composé de formule générale (IV) :

10

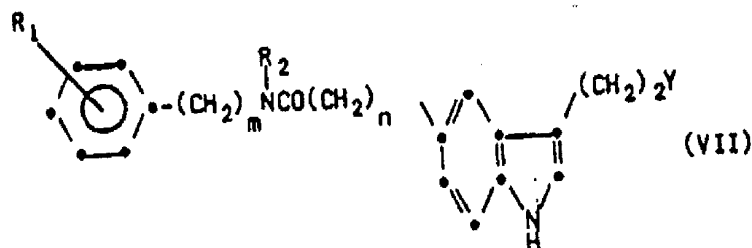


15

dans laquelle Q représente le groupe NR_3R_4 ou un
dérivé protégé de celui-ci, ou un atome ou un groupe
partant; ou

20 (C) on fait réagir un composé de formule générale
(VII) :

25



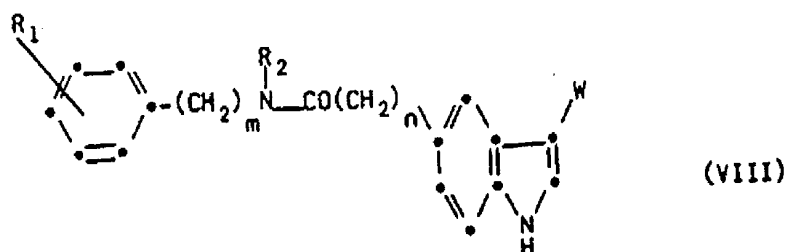
30

dans laquelle Y est un groupe facilement mobile ou un
dérivé protégé de celui-ci, avec une amine de formule
 $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$; ou

35

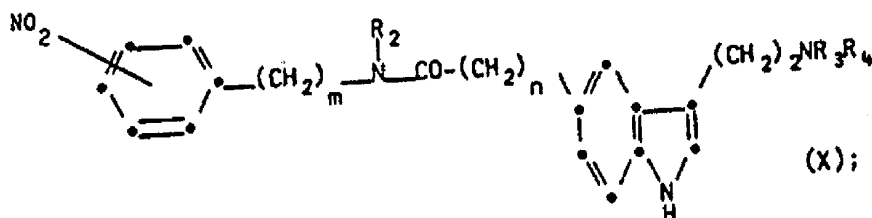
(D) on réduit un composé de formule générale (VIII) :

5



- 10 dans laquelle W est un groupe susceptible d'être
réduit pour donner le groupe $-(CH_2)_2NR_3R_4$ requis ou
pour donner un dérivé protégé du groupe $-(CH_2)_2NR_3R_4$
ou un sel ou un dérivé protégé de celui-ci; ou
(E) pour la préparation d'un composé de formule
15 générale (I), on soumet un autre composé de formule
générale (I), ou un sel ou un dérivé protégé de
celui-ci à une réaction d'interconversion; ou
(F) pour la préparation d'un composé de formule
générale (I) dans lequel R_1 représente H_2N- , on
20 réduit un composé de formule générale (X) :

25



- 30 ou (G) on soumet un dérivé protégé de composé de formule
générale (I) ou un sel de celui-ci à une réaction
pour éliminer au moins un groupe protecteur; et si
cela est nécessaire ou souhaité, on soumet le composé
résultant de l'une quelconque des étapes (A) à (F) à
35 au moins deux autres réactions dans lesquelles :

(H) (i) on élimine tout groupe protecteur; et
(ii) on transforme un composé de formule
générale (I) ou un sel de celui-ci en un sel ou
un produit de solvation physiologiquement ac-
ceptable de celui-ci.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8700648

BO 467

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
D, A	GB-A-2 082 175 (GLAXO GROUP LTD) * En entier * ---	1-12	C 07 D 209/14 A 61 K 31/40
A	GB-A-2 168 347 (GLAXO GROUP LTD) * En entier * ---	1-12	
A	DE-A-2 940 687 (GLAXO GROUP LTD) * Revendications * -----	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 209/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
06-06-1988		MAISONNEUVE J.A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul V : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8700648

BO 467

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14/06/88.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A- 2082175	03-03-82	FR-A, B 2488607	19-02-82
		DE-A- 3131728	11-03-82
		NL-A- 8103769	01-03-82
		JP-A- 57064669	19-04-82
		AU-A- 7399481	18-02-82
		SE-A- 8104781	13-02-82
		CA-A- 1169428	19-06-84
		CH-B- 651551	30-09-85
		AU-B- 548467	12-12-85
		US-A- 4650810	17-03-87
GB-A- 2168347	18-06-86	DE-A- 3543982	19-06-86
		AU-A- 5115185	19-06-86
		SE-A- 8505887	14-06-86
		JP-A- 61151172	09-07-86
		FR-A- 2574793	20-06-86
DE-A- 2940687	30-04-80	NL-A- 8503424	01-07-86
		BE-A- 879381	01-02-80
		NL-A- 7907583	15-04-80
		FR-A, B 2438651	09-05-80
		US-A- 4252803	24-02-81
		GB-A, B 2035310	18-06-80
		AU-A- 5165779	17-04-80
		CH-A- 646151	15-11-84
		SE-B- 448628	09-03-87