

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 574 077

②1 N° d'enregistrement national :

85 17858

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 209/14; A 61 K 31/40.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 3 décembre 1985.

③0 Priorité : GB, 4 décembre 1984, n° 8430624,
n° 8430625 et n° 8430626; 5 décembre 1984,
n° 8430773.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 23 du 6 juin 1986.

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

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

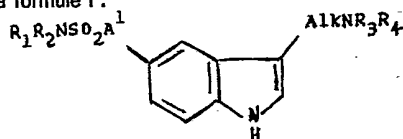
⑦2 Inventeur(s) : Brian Evans, Alexander William Oxford et
Darko Butina.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin,
Schrumpf, Warcoïn et Ahner.

⑤4 Dérivés d'indoles, leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

⑤7 L'invention a pour objet des dérivés d'indoles. Ils répon-
dent à la formule I :



dans laquelle R₁ = H, alkyle ou alcényle; R₂ = H, alkyle
alcényle, cycloalkyle, phényle ou phénylalkyle, le noyau phényle
étant facultativement substitué par halogène, alkyle, alcoxy
hydroxyle ou par un groupe —NR_aR_b ou —CONR_aR_b, dans
lequel R_a, R_b sont H, alkyle, alcényle ou avec un atome d'azote;
R₃ et R₄ sont H, alkyle ou propényle ou forment ensemble un
radical aralkylidène; Alk = chaîne alkyle en C₂₋₃ facultative-
ment substituée par un ou deux radicaux alkyle; et A¹ repré-
sente une chaîne alcényle en C₂₋₅ et leurs sels et solvates.

Les composés ont une activité vasoconstrictrice et sont
utiles contre la douleur provenant de la dilatation du système
vasculaire crânien en particulier de la migraine.

FR 2 574 077 - A1

D

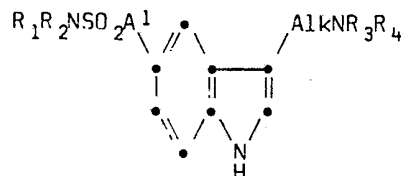
La présente invention concerne des dérivés d'indoles, des procédés pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine et, plus particulièrement, des composés et compositions servant au traitement de la migraine.

La douleur due à la migraine est associée à une dilatation excessive du système vasculaire et parmi les traitements connus contre la migraine, il faut citer l'administration de composés possédant des propriétés vasoconstrictrices tels que l'ergotamine. Cependant, l'ergotamine est un vasoconstricteur non sélectif qui resserre les vaisseaux sanguins dans le corps tout entier et présente des effets secondaires indésirables et parfois dangereux. On peut également traiter la migraine par administration d'analgésiques, habituellement en combinaison avec un anti-émétique, mais de tels traitements ont une valeur limitée.

Il existe donc un besoin pour un médicament sûr et efficace de traitement de la migraine qu'on peut utiliser soit par voie prophylactique soit pour soulager un mal de tête déjà établi, un composé possédant une activité vasoconstrictrice sélective devant pouvoir remplir un tel rôle.

On a maintenant trouvé un groupe de dérivés d'indoles possédant une activité vasoconstrictrice puissante et sélective.

La présente invention concerne des indoles de formule générale (I) :



(I)

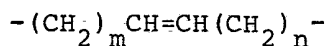
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} ou alcényle en C_{3-6} ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_{1-3} , alcényle en C_{3-6} ou cycloalkyle en C_{5-7} , ou un radical phényle ou phénylalkyle en C_{1-4} dans lequel le noyau phényle peut être non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un radical alkyle en C_{1-3} , alcoxy en C_{1-3} ou hydroxyle ou par un groupe $-NR_aR_b$ ou $-CONR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou alcényle en C_{3-6} ou bien, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, ils forment un noyau monocyclique saturé de 5 à 7 éléments qui peut contenir une hétéro-fonction supplémentaire par exemple un atome d'oxygène ou un groupe NR_5 (dans lequel R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur) ; R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou propényle ou bien R_3 et R_4 forment ensemble un groupe aralkylidène ; Alk représente une chaîne alkylique de 2 à 3 atomes de carbone qui peut être non substituée ou substituée par un maximum de 2 radicaux alkyle ; et A^1 représente une chaîne alcényle de 2 à 5 atomes de carbone ; et les sels et solvates de ceux-ci.

Tous les isomères optiques des composés de formule (I) et leurs mélanges, notamment les mélanges racémiques, sont englobés par l'invention. Celle-ci englobe également dans son cadre les isomères géométriques des composés (I) et des mélanges de tels isomères.

En se référant à la formule générale (I), les radicaux alkyle et les fragments alkyle des radicaux alcoxy peuvent être à chaîne droite ou ramifiée et contenir 1 à 3 atomes de carbone ou, dans le cas de R_1 , de 1 à 6 et, de

préférence, de 1 à 3 atomes de carbone. Parmi les radicaux alkyle, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle et isopropyle. Les radicaux alcényle contiennent de préférence 3 ou 4 atomes de carbone et, sont par exemple, des radicaux propényle et butényle. Les radicaux cycloalkyle contiennent avantageusement 5 ou 6 atomes de carbone et sont notamment des radicaux cyclopentyle et cyclohexyle. Les fragments alkyle des radicaux phénylalkyle contiennent, de préférence, 1 ou 2 atomes de carbones comme par exemple dans les radicaux benzyle et phényléthyle. Avantageusement, le groupe aralkylidène est un radical arylméthylidène tel que benzylidène. Quand R_2 représente un groupe phényle ou phénylalkyle (C_{1-4}) le substituant peut être en position ortho, méta, ou para. Un substituant halogène sur un noyau phényle dans la formule générale (I) peut être, par exemple, un atome de fluor, de chlore ou de brome.

La chaîne alcényle A^1 peut être, par exemple, représentée par la formule :



dans laquelle m est 0 ou un nombre entier de 1 à 3 et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 3, de façon que la somme $m+n$ ne dépasse pas 3.

Quand R_2 représente un radical phényle ou phénylalkyle (C_{1-4}) substitué, m et n représentent chacun avantageusement 0, 1 ou 2 de façon que la somme $m+n$ ne dépasse pas 2.

On conçoit que les composés de formule (I) peuvent exister en configuration E ou Z par rapport à la double liaison dans la chaîne alcényle $-(CH_2)_m CH=CH(CH_2)_n -$.

(dans laquelle R_1 à R_4 , Alk et m sont comme précédemment définis) et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables (par exemple leurs hydrates).

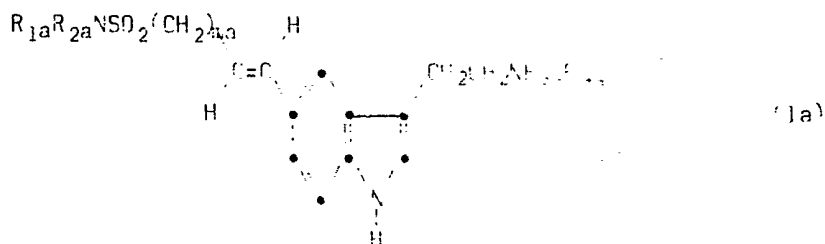
Dans les composés de formules générales (I) et (I'), Alk représente de préférence une chaîne alkyle non substituée en particulier une chaîne alkyle non substituée contenant 2 atomes de carbone.

De préférence, R_1 est un atome d'hydrogène ou radical alkyle en C_{1-6} et R_2 est un atome d'hydrogène un radical alkyle en C_{1-3} , cycloalkyle en C_{5-7} ou un radical phényle ou phénylalkyle en C_{1-4} substitué ou non substitué. On préfère particulièrement que l'un des radicaux R_1 ou R_2 soit un atome d'hydrogène. Quand R_2 est un radical phényle ou phénylalkyle en C_{1-4} substitué, on préfère que R_1 soit un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} .

Les substituants préférés sur le radical phényle ou phénylalkyle en C_{1-4} représenté par R_2 sont des radicaux alcoxy et des radicaux de formule $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ dans laquelle R_a et R_b , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} .

R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent de préférence chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} .

Une catégorie particulièrement préférée de composés selon l'invention est celle répondant à la formule (Ia) :



dans laquelle R_{1a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} (par exemple méthyle) ; R_{2a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_{1-3} (méthyle ou éthyle, par exemple) ou un radical phényle ou phénylalkyle (C_{1-2}) dans lequel le noyau phénylique est non substitué ou substitué par un radical alcoxy en C_{1-3} (par exemple méthoxy) ou par le groupe $-CONH_2$; R_{3a} et R_{4a} représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} (par exemple méthyle) et m est 0 ou 1 ; et les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables (par exemple les hydrates) de ces composés.

Dans les composés de formule (Ia) on préfère que le nombre total d'atomes de carbone dans R_{3a} et R_{4a} ne dépasse pas 2 et, de façon particulièrement préférée, R_{3a} et R_{4a} représentent chacun un radical méthyle. Dans les composés préférés (Ia), m est avantageusement 0.

Les composés préférés selon l'invention sont notamment :

- 20 . (E)-2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-N-méthyléthènesulfonamide ;
- . (E)-2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-N-(2-phényléthyl)-éthènesulfonamide ;
- . (E)-2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-N-[(4-méthoxyphényl)-méthyl]-éthènesulfonamide ; et
- 25 . les sels et solvates (hydrates) physiologiquement acceptables de ces composés.

Les sels appropriés physiologiquement acceptables des indoles (I) sont notamment les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, tartrates, citrates, fumarates, maléates, succinates et sulfonates, par exemple mésylates. Parmi les autres sels des indoles (I), on peut citer les oxalates et les produits d'addition avec les sulfates de créatinine.

On conçoit que l'invention englobe d'autres équivalents physiologiquement acceptables des composés indiqués, c'est-à-dire des composés physiologiquement acceptables qui sont convertis in vivo en composé apparenté. Comme exemples de tels équivalents, on peut citer les dérivés N-acyliques métaboliquement labiles et physiologiquement acceptables.

Les composés de l'invention resserrent sélectivement le lit artériel carotidien d'un chien anesthésié, tout en n'ayant qu'un effet négligeable sur la tension artérielle. L'action vasoconstrictrice sélective des composés selon l'invention a été démontrée in vitro.

Les composés de formule (I) sont utiles pour le traitement et/ou la prévention de la douleur provenant de la dilatation du système vasculaire crânien, en particulier de la migraine et des troubles associés tels que la céphalée en faisceau.

Les composés (I') sont préférés en raison de leur activité vasoconstrictrice.

L'invention fournit également une composition pharmaceutique destinée à servir en médecine qui comprend au moins un composé selon l'invention ou un sel physiologiquement acceptable et solvate (par exemple hydrate) de celui-ci et qu'on prépare en vue d'une administration par une voie commode quelconque. On peut préparer ces compositions d'une façon classique en utilisant un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être formulés pour administration par voie orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme permettant l'administration par inhalation ou insufflation.

Pour administration par voie orale, les compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple,

des comprimés ou des gélules qu'on prépare par des moyens classiques avec des excipients pharmaceutiquement acceptables tels que les agents liants, (par exemple l'amidon de maïs pré-gélatinisé, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose) ; les charges (par exemple le lactose, la cellulose microcristalline ou le phosphate de calcium) ; les lubrifiants, par exemple le stéarate de magnésium, le talc ou la silice ; les désintégrants (par exemple l'amidon de pomme de terre ou le glycolate d'amidon sodique) ou les agents mouillants (par exemple le laurylsulfate de sodium). Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés connus. Les préparations liquides pour administration orale peuvent être des solutions, des sirops ou des suspensions, ou bien ils peuvent être présentés comme un produit sec pour dilution dans l'eau ou autre véhicule approprié avant emploi. De tels compositions liquides peuvent être préparées par des moyens classiques avec des additifs pharmaceutiquement acceptables tels que les agents de suspension (par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose ou une graisse comestible hydrogénée) ; les agents émulsifiants (par exemple la lécithine ou l'acacia) ; les véhicules non aqueux (par exemple l'huile d'amande, les esters huileux ou l'alcool éthylique) ; et les conservateurs (par exemple les p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique). Les préparations liquides peuvent également contenir des tampons, agents de saveur, colorants et édulcorants usuels, selon les besoins.

Pour administration par voie bucale, les compositions peuvent être des comprimés ou des tablettes préparés de façon classique.

Les compositions de l'invention peuvent être préparées pour administration parentérale par injection

ou infusion continue. Les compositions pour injection peuvent être présentées en doses unitaires, par exemple en ampoules ou en flacons multidoses contenant un conservateur.

5 Les compositions peuvent être également sous forme de suspensions, solutions ou émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de formulation tels que des agents de suspension, stabilisation et/ou dispersion et/ou des agents servant
10 à régler la tonicité de la solution. En variante, l'ingrédient actif peut être une poudre qui sera combinée avec un véhicule convenable, par exemple l'eau stérile exempte de pyrogène, avant l'emploi.

Les composés selon l'invention peuvent
15 également être des compositions pour administration par voie rectale, comme des suppositoires ou des lavements de rétention, par exemple contenant des bases classiques de suppositoires, telles que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

20 Pour administration par inhalation, les composés selon l'invention peuvent être commodément livrés dans des trousse comprimées pour pulvérisation par aérosol, en utilisant un gaz propulseur convenable tel que le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluorétane, l'anhydride carbonique ou un autre gaz approprié, ou à l'aide d'un
25 vaporisateur.

Dans le cas d'un aérosol pressurisé, l'unité de dosage peut être déterminée à l'aide d'une soupape qui
30 débite une quantité dosée. Les capsules et cartouches, par exemple de gélatine, pour emploi dans un inhalateur et insufflateur peuvent être formulées à partir d'un mélange pulvérulent d'un composé de l'invention et d'une poudre de base convenable comme le lactose ou l'amidon.

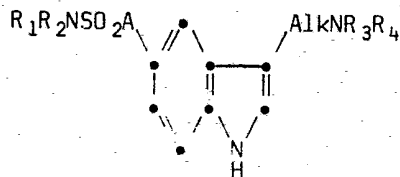
Une dose proposée des composés de l'invention pour administration orale, parentérale, buccale ou rectale à l'homme (d'un poids moyen de, par exemple, 70 kg) pour le traitement de la migraine est de 0,1 à 100 mg de l'ingrédient actif par dose unitaire qu'on peut administrer jusqu'à, par exemple, 8 fois par jour, mais le plus souvent de 1 à 4 fois par jour. On conçoit qu'il peut être nécessaire d'apporter des variations de routine aux dosages selon l'âge et le poids du patient ainsi que la sévérité de l'état à traiter.

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

On règle en général les compositions d'aérosol de manière que chaque dose ou "bouffée" réglée provenant d'un aérosol sous pression contiennent de 0,2 à 2 mg d'un composé selon l'invention et on administre chaque dose par des capsules ou cartouches dans un inhalateur ou insufflateur, la dose contenant de 0,2 à 20 mg. La dose journalière totale d'inhalation est de 1 à 100 mg. L'administration peut se faire plusieurs fois par jour, par exemple de 2 à 8 fois en dosant à chaque fois 1, 2 ou 3 doses.

On peut éventuellement administrer les composés de l'invention en combinaison avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques tels que des analgésiques, des anti-inflammatoires et des anti-nausées.

Outre leur activité vasoconstrictrice, les composés (I) sont également utiles comme intermédiaires pour la préparation d'autres dérivés d'indoles. Ainsi, on peut réduire les composés (I) pour obtenir les composés de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_1 à R_4 et Alk sont tels que précédemment définis et A représente une chaîne alkyle de 2 à 5 atomes de carbone.

Les composés de formule (II) dans laquelle R_2 est un radical phényle substitué ou phénylalkyle en C_{1-4} substitué sont décrits dans la demande de brevet européen publiée au nom de la Demanderesse n° 147.107. Les composés de formule (II) dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_{1-3} , alcényle en C_{3-6} ou cycloalkyle en C_{5-7} ou un groupe phényle ou phénylalkyle (C_{1-4}) non substitué sont décrits dans la demande publiée de brevet britannique 2.150.932A au nom de la même Demanderesse.

La réduction des composés de formule (I) en composés de formule (II) peut se faire par des procédés bien connus.

Ainsi par exemple, on peut réduire un composé (I) par hydrogénation catalytique en utilisant un catalyseur hétérogène ou homogène. Parmi les catalyseurs hétérogènes utilisables, on peut citer le nickel Raney ; le nickel réduit avec du borohydrure de sodium ; et des métaux nobles pour catalyseurs tels que le platine, l'oxyde de platine, le palladium, l'oxyde de palladium, le rhodium ou le ruthénium sur un support tel que le charbon de bois, le kieselguhr ou l'alumine. Dans le cas du nickel Raney, on peut aussi utiliser une

hydrazine comme source d'hydrogène. Comme exemples de catalyseurs homogènes, on peut citer le chlorotris-(triphenylphosphine)-rhodium et le pentacyanocobaltate. On peut commodément effectuer l'hydrogénation catalytique dans un solvant tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol, un éther, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ; un amide, par exemple le diméthylformamide ; ou un ester, par exemple l'acétate d'éthyle, à une température de -10 à +50°C, de préférence de -5 à +30°C. On peut commodément effectuer la réaction sous pression atmosphérique mais on peut également utiliser des pressions plus élevées jusqu'à 5 bars.

On peut également réduire les composés de l'invention avec d'autres agents réducteurs tels que le sodium dans l'éthanol ou le sodium et l'alcool t-butylique dans l'hexaméthylphosphoramide, à une température de 0 à 120°C.

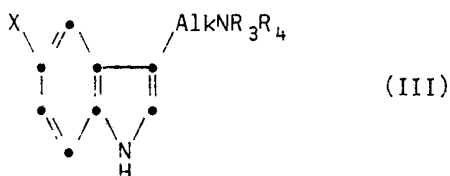
Les composés suivants de formule (II) qu'on peut préparer à partir des composés correspondants (I) selon le procédé décrit sont des composés nouveaux et constituent une autre caractéristique de l'invention :

- . 3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-propanesulfonamide ;
- . 3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-N,N-diméthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide ;
- . 3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-N-(2-phényléthyl)-1H-indole-5-éthanesulfonamide ;
- . 3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-N-(1-méthyléthyl)-1H-indole-5-éthanesulfonamide ;
- . 3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-N-éthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide ;
- . 3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-N-phényl-1H-indole-5-éthanesulfonamide ; et

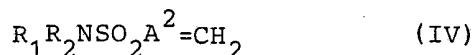
. N-cyclopentyl-3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

Selon un autre aspect de l'invention, on peut préparer les composés (I) et leurs sels et solvates par les procédés généraux indiqués ci-après. Dans les procédés suivants, les radicaux R_1 à R_4 , A^1 , Alk, m et n sont tels que définis à propos de la formule (I) sauf stipulation contraire.

Selon le procédé général (A), les composés de formule (I) peuvent être préparés par réaction d'un indole de formule générale (III) :



(dans laquelle X représente un atome ou groupe fugace tel qu'un atome d'halogène par exemple de brome ou d'iode) avec un alcène de formule (IV) :



dans laquelle $-A^2=CH_2$ représente une chaîne alcényle en C_{2-5} .

On effectue en général la réaction en présence d'un catalyseur palladié et d'une base. Le catalyseur peut être, par exemple, le charbon de bois palladié ou un sel de palladium. Parmi les sels de palladium utilisables comme catalyseurs, on peut citer les sels d'acides orga-

5 niques, (acétate, etc.) et les sels d'acides minéraux
(chlorures, bromures, etc.). La base peut être notamment
une base d'azote tertiaire, telle que la triéthylamine ou
la tri-n-butylamine ou un carbonate de métal alcalin, par
exemple le carbonate de sodium. Facultativement, on effec-
tue la réaction en présence d'une phosphine par exemple une
triarylphosphine telle que la triphénylphosphine ou la
tri-o-tolylphosphine. Une phosphine doit être présente
10 quand on effectue le procédé avec un composé (III) dans
lequel X est un atome de brome. On effectue commodément la
réaction en utilisant un petit excès d'alcène (V) par rap-
port à l'indole (III).

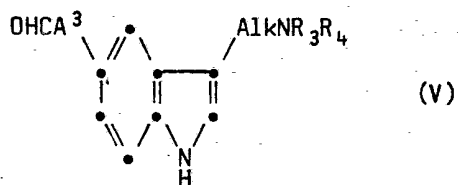
On préfère en général qu'un excès de la base
(par exemple 3 éq. environ) et, le cas échéant, un excès
15 de phosphine (par exemple 2 éq. environ) soient également
employés.

On peut effectuer le procédé général (A) en
présence ou en l'absence d'un solvant. On peut employer
un milieu de réaction anhydre ou aqueux comprenant un ou
20 plusieurs solvants. Les solvants appropriés sont notam-
ment les nitriles tels que l'acétonitrile ; les alcools
(méthanol, éthanol, etc.) ; les amides (diméthylformamide,
N-méthylpyrrolidone, hexaméthylphosphoramide, etc.) ; et
l'eau. On peut commodément effectuer la réaction entre 25
et 200°C, de préférence, entre 75 et 150°C.

Dans les composés de formule (IV), le fragment
 $-A^2=CH_2$ représente avantageusement le groupe $-(CH_2)_m=CH_2$
dans lequel m est 0 ou un nombre entier de 1 à 3.

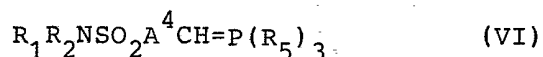
On conçoit que les composés de formule (I)
30 préparés par le procédé (A) sont ceux dans lequel m est 0.

Selon un autre procédé général (B), on peut
préparer les composés (II) en faisant réagir un aldéhyde
de formule (V) :

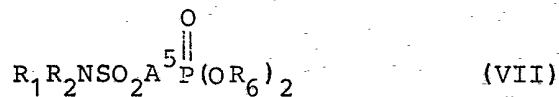


(dans lequel A³ représente une liaison ou une chaîne alkyle en C₁₋₃) avec un réactif servant à former le groupe R₁R₂NSO₂A¹-.

5 Un réactif convenable servant à former le groupe ci-dessus peut être, par exemple, un ylde de phosphore de formule générale (VI) :



10 dans laquelle A⁴ représente une liaison ou une chaîne alkyle en C₁₋₃ telle que le nombre total d'atomes de carbone dans A³ et A⁴ ne dépasse pas 3, et R₅ est un radical alkyle (par exemple méthyle) ou aryle (par exemple phényle ou tolyle) ou un phosphonate de formule générale (VII) :



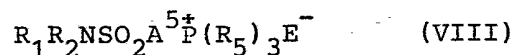
15 dans laquelle A⁵ représente une chaîne alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, telle que le nombre total d'atomes de carbone dans A³ et A⁵ ne dépasse pas 4 et R₆ représente

un radical alkyle (méthyle), aryle (par exemple phényle) ou aralkyle (par exemple benzyle).

On peut effectuer commodément la réaction avec un ylide de formule (VI) dans un milieu anhydre pouvant comprendre un ou plusieurs solvants organiques. Les solvants qu'on peut utiliser sont des amides (diméthylformamide), des éthers (éthers acycliques, tels que l'éther diéthylique et éthers cycliques comme le tétrahydrofurane) et les hydrocarbures (xylène ou toluène). On effectue commodément la réaction à une température de -70 à +150°C.

On fait avantageusement réagir un phosphonate de formule (VII) avec un aldéhyde (V) en présence d'une base, par exemple un hydrure métallique tel que l'hydrure de sodium ou de potassium ; un amide métallique tel que l'amide de sodium ; un alcoolate de métal alcalin tel que le t-butylate de potassium ou une base d'organo-lithium tel que le butyl-lithium. On peut commodément effectuer la réaction dans un milieu organique pouvant comprendre un ou plusieurs solvants et à une température de -70 à +150°C. Les solvants appropriés sont notamment les amides, les éthers et les hydrocarbures tels que ceux mentionnés à propos de la réaction d'un ylide de formule (VI).

On peut préparer les ylides de phosphore de formule (VI) par réaction du sel de phosphonium correspondant de formule (VIII) :

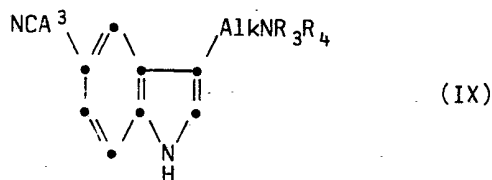


(dans laquelle A^5 et R_5 sont comme précédemment définis et E^- représente un anion tel qu'un ion halogénure, par exemple

un ion chlorure, bromure ou iodure ; ou un anion sulfonate, par exemple le méthane-sulfonate ou le p-toluène-sulfonate) avec une base. Les bases qu'on peut utiliser sont notamment les composés d'organo-lithium, par exemple le n-butyl-
 5 lithium et phényl-lithium ; les hydrures métalliques, par exemple l'hydrure de sodium ; les amides métalliques par exemple l'amide de sodium ; les alcoolates de métaux alcalins, par exemple le méthylate, éthylate ou t-butylate de sodium ou de potassium ; et les carbonates de métaux
 10 alcalins tels que le carbonate de sodium. On peut effectuer la formation de l'ylide de phosphore dans un solvant ou mélange de solvants organiques, par exemple comme décrit dans le procédé général (B).

Dans un mode de réalisation particulier du
 15 procédé (B), on peut faire réagir un aldéhyde (V) directement avec un sel de phosphonium (VIII) en présence d'une base en utilisant les conditions de réaction décrites plus haut pour la réaction de l'aldéhyde (V) avec un ylide (VI).

On peut préparer les composés (V) par réaction
 20 d'un nitrile correspondant (IX) :



(dans lequel A³ est tel que défini dans la formule (V)) avec un agent réducteur tel que l'hydrure de diisobutylaluminium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, qu'on fait suivre d'une hydrolyse effectuée par exemple par addition
 25 d'eau. On exécute la réaction à une température de -60 à +30°C.

l'éthylate ou le t-butylate de sodium ou de potassium ; un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium ; ou une base d'amine tertiaire, par exemple la triéthylamine. La réaction avec une base
5 peut se faire dans un milieu de réaction organique à une température de -10 à +150°C. Parmi les solvants utilisables, il faut citer les alcools (éthanol ou t-butanol), les amides (diméthylformamide), les sulfoxydes (diméthylsulfoxyde), les hydrocarbures halogénés (chlorure de
10 méthylène), les cétones (acétone) et les esters (acétate d'éthyle) ainsi que les mélanges de tels solvants.

Quand X¹ représente un groupe hydroxy, on peut chauffer les composés (X) avec un acide tel que l'acide sulfurique ou phosphorique pour obtenir un composé de
15 formule (I).

On peut préparer les composés (X) dans lesquels X¹ représente un radical acyloxy en faisant, par exemple, réagir le composé correspondant dans lequel X est un radical hydroxyle avec un agent approprié d'acylation tel qu'un
20 halogénure d'acide par exemple le chlorure de méthane-sulfonyle. On peut aussi utiliser les composés (X) dans lesquels X¹ est un radical hydroxyle pour préparer les composés correspondants dans lesquels X¹ est un atome d'halogène, par exemple par réaction avec le trihalogénure
25 de phosphore approprié.

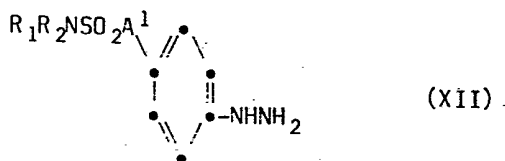
Les composés (X) dans lesquels X¹ représente un radical hydroxyle peuvent être eux-mêmes préparés par condensation d'un aldéhyde (V) avec un alcane-sulfonamide approprié en présence d'une base telle que le n-butyl-
30 lithium ou le di-isopropylamide de lithium à une température de -80 à -10°C.

Un autre procédé (D) pour préparer les composés (I) comprend la cyclisation d'un composé (XI) :

En variante, on peut effectuer la cyclisation dans un milieu aqueux ou non aqueux de réaction en présence d'un catalyseur acide. Quand on emploie un milieu aqueux, celui-ci peut être un solvant organique aqueux tel qu'un alcool aqueux (méthanol, éthanol, isopropanol, etc.) ou un éther aqueux (dioxanne, tétrahydrofuranne, etc.) ainsi que des mélanges de tels solvants, et le catalyseur solide peut être un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou sulfurique concentré ou un acide organique tel que l'acide acétique. (Dans certains cas, le catalyseur acide peut agir aussi comme solvant de réaction). Dans un milieu de réaction anhydre, qui peut comprendre un ou plusieurs éthers (par exemple comme précédemment décrit) ou esters (par exemple l'acétate d'éthyle), le catalyseur acide est en général un acide de Lewis tel que le trifluorure de bore, le chlorure de zinc ou le chlorure de magnésium.

Quand Q est un atome ou groupe fugace tel qu'un atome de chlore ou de brome, la réaction peut se faire dans un solvant organique aqueux tel qu'un alcool aqueux (méthanol, éthanol ou isopropanol) ou un éther aqueux (dioxanne ou tétrahydrofuranne) en l'absence d'un catalyseur acide commodément à une température de 20 à 200°C, de préférence 50 à 125°C. Ce procédé donne un composé (I) dans lequel R_3 et R_4 sont tous deux des atomes d'hydrogène.

Selon un mode de mise en oeuvre particulier de ce procédé, on peut préparer les composés (I) directement par réaction d'un composé de formule (XII) :



ou d'un sel de celui-ci, avec un composé de formule (XIII) :



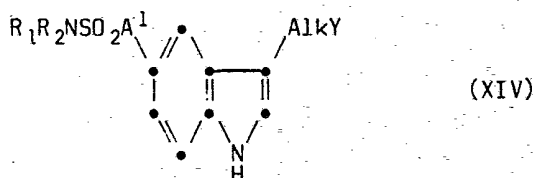
dans lequel Q est tel que défini plus haut, ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci (tel qu'un acétal ou cétal formé, par exemple, avec un orthoformiate d'alkyle ou diol approprié ou protégé sous forme d'un complexe d'addition avec un bisulfite) en utilisant les conditions appropriées telles que décrites plus haut pour la cyclisation de composés de formule générale (XI). On conçoit que dans cette forme de mise en oeuvre du procédé de cyclisation (D), on obtienne un composé (XI) à titre d'intermédiaire et on peut le faire réagir in situ pour former le composé (I) désiré.

Eventuellement, on peut isoler les composés (XI) comme intermédiaires pendant le procédé de préparation de composés (I), selon lequel on fait réagir un composé de formule (XII) ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci avec un composé (XIII) ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci, dans un solvant convenable tel qu'un alcool aqueux, par exemple le méthanol à une température de 20 à 30°C. Si l'on utilise un acétal ou cétal d'un composé (XIII), il peut être nécessaire d'opérer

en présence d'un acide (par exemple acétique ou chlorhydrique).

On peut préparer les composés (XII) par exemple à partir des composés nitro correspondants en utilisant des procédés classiques.

Un autre procédé général (E) pour préparer des composés (I) consiste à faire réagir un composé de formule générale (XIV) :



(dans laquelle Y est un atome ou groupe facilement déplaçable) ou un dérivé protégé de celui-ci avec une amine de formule R_3R_4NH .

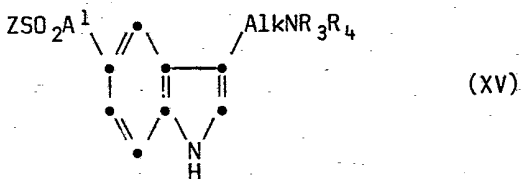
On peut commodément effectuer la réaction de déplacement dans les composés (XIV) où le substituant Y est un atome ou groupe fugace tel qu'un atome d'halogène (chlore, brome ou iode) ou un groupe OR_7 dans lequel R_7 est par exemple un groupe acyloxy qui peut être dérivé d'un acide carboxylique ou sulfonique tel qu'un groupe acétoxy, chloracétoxy, dichloracétoxy, trifluoracétoxy, p-nitrobenzoyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy.

On peut effectuer commodément la réaction de déplacement dans un solvant organique inerte (facultativement en présence d'eau) dont les exemples sont notamment des alcools, par exemple l'éthanol ; des éthers cycliques, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofurane ; des éthers acyliques comme l'éther diéthylique ; les esters

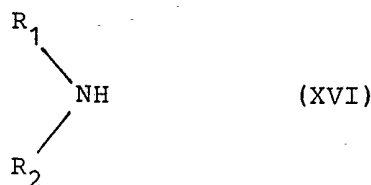
comme l'acétate d'éthyle ; les amides comme le N,N-diméthylformamide ; et les cétones telles que l'acétone et la méthyléthylcétone, à une température de -10 à +150°C, de préférence 20 à 50°C.

5 On peut préparer les composés (XIV) dans
 lesquels Y est un atome d'halogène par des procédés
 classiques dans lesquels on fait réagir une hydrazine
 (XII) avec un aldéhyde ou une cétone (ou un dérivé
 protégé) de formule (XIII) dans laquelle Q est un atome
 10 d'halogène, dans un alcool aqueux (par exemple le
 méthanol) contenant un acide (par exemple acide acétique
 ou chlorhydrique). On peut préparer les composés (XIV)
 dans lesquels Y est un radical hydroxyle par acylation
 avec un produit activé convenable (par exemple un
 15 anhydride ou un chlorure de sulfonyle) par des techniques
 classiques. On peut préparer l'alcool intermédiaire par
 cyclisation d'un composé (XI) dans lequel Q est un
 radical hydroxyle (ou son dérivé protégé) dans des
 conditions normalisées.

20 On peut aussi préparer les composés (I) par
 un autre procédé général (F) qui consiste à faire réagir
 un indole de formule générale (XV) :



dans laquelle Z représente un atome ou groupe fugace avec
 un composé de formule (XVI) :



Parmi les atomes ou groupes fugaces (Z) dans le composé de formule (XVI), on citera notamment un atome d'halogène (par exemple de fluor, de chlore ou de brome) ou un groupe OR_8 dans lequel R_8 est un groupe hydrocarbyle tel qu'un groupe aryle, par exemple phényle.

5 Le groupe aryle peut être non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants tels que des atomes d'halogène ou des groupes nitro, cyano, amino, alkyle par exemple méthyle, alcoxy, par exemple méthoxy, acyle par

10 exemple acétyle et alcoxycarbone par exemple éthoxycarbone. Le groupe fugace (Z) est, de préférence, un groupe phénoxy.

On effectue commodément la réaction en présence d'un solvant et on peut opérer dans un milieu

15 de réaction aqueux ou non aqueux.

Le milieu de réaction peut donc comprendre un ou plusieurs solvants organiques tels que des éthers (dioxanne, tétrahydrofuranne, etc.), des amides (N,N-diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone, etc.), des

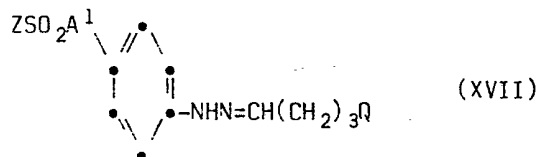
20 alcools (méthanol, éthanol, etc.), des esters, (acétate d'éthyle, etc.), des nitriles (acétonitrile, etc.), des hydrocarbures halogénés (dichlorométhane, etc.) et des amines tertiaires (triéthylamine, pyridine, etc.) facultativement en présence d'eau. Dans certains cas,

25 l'ami e (X elle-même peut servir de solvant.

Eventuellement, on peut effectuer l'amino-lyse en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, triéthylamine, pyridine, etc., un alcoolate (t-butylate de potassium, etc.), un hydrure (hydrure de sodium, etc.)
 5 ou un carbonate de métal alcalin (carbonate de sodium).

On peut commodément effectuer la réaction entre -20 et $+150^{\circ}\text{C}$.

Des matières de départ de formule (XV) peuvent être préparées par exemple par cyclisation d'un composé
 10 (XVII) :



dans laquelle Z et Q sont tels que précédemment définis.

On peut effectuer la cyclisation de façon analogue à celle du procédé (B) décrit plus haut.

Selon un autre procédé général (G), on peut
 15 convertir un composé (I) selon l'invention ou son sel ou dérivé protégé en un autre composé de formule (I) en utilisant des procédés classiques.

Par exemple, on peut préparer un composé (I)
 20 dans lequel un ou plusieurs des radicaux R_1 à R_4 est ou sont des radicaux alkyle à partir des composés correspondants de formule (I) dans lesquels un ou plusieurs des radicaux R_1 à R_4 sont des atomes d'hydrogène, par réaction avec un agent d'alkylation convenable tel qu'un composé de formule R_xL (dans laquelle R_x représente le
 25 radical R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 désiré et L représente un atome ou groupe fugace tel qu'un atome d'halogène ou un tosylate)

ou sulfate $(R_x)_2SO_4$. Ainsi, l'agent d'alkylation peut être un halogénure d'alkyle (par exemple l'iodure d'éthyle ou de méthyle), un tosylate d'alkyle (par exemple le tosylate de méthyle) ou un sulfate de dialkyle (par exemple le sulfate de diméthyle).

On peut effectuer commodément l'alkylation dans un solvant organique inerte tel qu'un amide (diméthylformamide, etc.), un éther (tétrahydrofurane, etc.) ou un hydrocarbure aromatique (toluène, etc.) de préférence en présence d'une base. Les bases appropriées sont notamment les hydrures de métaux alcalins comme l'hydrure de sodium ou de potassium ; les amides de métaux alcalins comme l'amide de sodium, les carbonates de métaux alcalins tels que le carbonate de sodium ; les alcoolates de métaux alcalins tels que le méthylate, éthylate ou t-butylate de sodium et de potassium et le fluorure de tétrabutylammonium. Quand on utilise un halogénure alkylique comme agent d'alkylation, on peut effectuer la réaction en présence d'un agent acide de purification tel que l'oxyde de propylène ou d'éthylène. On peut commodément effectuer la réaction à une température entre -20 et $+100^\circ C$.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_1 est un radical alcényle, R_2 est un radical alcényle, phénylalkyle ou cycloalkyle et/ou l'un ou les deux radicaux R_3 et R_4 représente(nt) des radicaux propényle, peuvent être préparés de façon similaire en utilisant un composé approprié de formule R_xL ou $(R_x)_2SO_4$.

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

Ainsi, à un stade précoce de la séquence de réaction pour la préparation d'un composé (I) ou d'un sel de celui-ci. Il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger un ou plusieurs groupes sensibles dans la molécule afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Il peut être par exemple nécessaire de protéger le groupe NR_3R_4 dans lequel R_3 et/ou R_4 représentent l'hydrogène, par protonation ou avec un groupe facile à enlever à l'achèvement de la séquence de réaction. Ces groupes peuvent être, par exemple, des groupes aralkyle tels que diphénylméthyle ou triphénylméthyle ; ou des radicaux acyle tels que N-benzyloxy-carbonyl, t-butoxycarbonyl ou phtaloyle.

Le clivage ultérieur du ou des groupes de protection peut se faire par des techniques classiques. Ainsi, un radical aralkyle tel que triphénylméthyle peut être clivé par traitement avec un acide dilué, par exemple HCl dilué ; et un groupe acyle tel que N-benzyloxy-carbonyl peut être enlevé par hydrolyse avec l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, par exemple.

Le groupe phtaloyle peut être enlevé par une hydrazinolyse (par exemple par traitement avec une hydrazine hydratée) ou par traitement avec une amine primaire (par exemple la méthylamine).

On conçoit que dans certains des procédés généraux (A) à (G) qui ont été décrits, il puisse être nécessaire ou désirable de protéger des groupes sensibles éventuels dans la molécule comme on vient de le décrire. Ainsi, un stade de réaction comportant l'enlèvement de la protection d'un dérivé protégé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci peut être exécuté après l'un quelconque des procédés décrits (A) à (G).

Ainsi, selon un autre aspect de la présente invention, on peut effectuer les réactions suivantes dans un ordre approprié quelconque si nécessaire et/ou souhaitable après l'un quelconque des procédés (A) à (G).

- 5 (a) l'enlèvement du groupe de protection ; et
(b) conversion d'un composé de formule (I) ou de son sel en un sel physiologiquement acceptable ou solvate (par exemple hydraté) de celui-ci.

10 Quand on désire isoler un composé selon l'invention sous forme d'un sel, par exemple d'un sel d'addition avec un acide, on peut le faire en traitant la base libre de formule (I) avec un acide approprié, de préférence avec une quantité équivalente ou avec du sulfate de créatinine dans un solvant approprié (par exemple dans
15 l'éthanol aqueux).

Les matières de départ ou les composés intermédiaires pour la préparation des composés selon la présente invention, peuvent être préparés, par exemple, par des procédés analogues à ceux décrits dans les
20 brevets GB 2.035.310 et 2.124.210.

En dehors de son emploi comme dernier stade principal de la séquence de préparation, les procédés généraux indiqués plus haut pour la préparation des composés de l'invention peuvent également servir pour
25 l'introduction des groupes désirés à un stade intermédiaire de la préparation du composé requis. C'est ainsi que l'on peut introduire le groupe requis en position 5 avant ou après la cyclisation pour former le noyau d'indole. On conçoit donc que dans de tels procédés à
30 stades multiples, on doit choisir la séquence des réactions de façon que les conditions de réaction n'influent pas sur les groupes présents dans la molécule que l'on désire préserver dans le produit final.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention. On effectue la chromatographie sur le mode usuel avec du gel de silice (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) soit par chromatographie par détente (W.C. Still, 5 M. Kahn et A. Mitra, J. Org. Chem. 2933, 43, 1978) sur de la silice (Merck 9385) soit par chromatographie en couche mince (c.c.m) sur la silice (Macherly-Nagel, Polygram) sauf stipulation contraire. Les abréviations suivantes définissent l'éluant servant à la chromatographie et à la c.c.m.

10	(A) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniac-0,88	50:8:1
	(B) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniac-0,88	100:8:1
	(C) Chlorure de méthylène-éther	1:1
	(D) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniac-0,88	200:8:1
15	(E) Cyclohexane-éther	2:1
	(F) Cyclohexane-éther	1:1

On vérifie par voie routinière la pureté des intermédiaires par c.c.m en utilisant la lumière U.V. pour détection et des réactifs de pulvérisation tels que le permanganate de potassium (KMnO_4). En outre, on détecte 20 les intermédiaires indoliques par pulvérisation avec du sulfate cérique aqueux (Ce^{IV}) et des tryptamines en pulvérisant avec une solution d'acide iodoplatinique (IPA) ou le sulfate cérique.

25 On obtient des spectres de résistance magnétique nucléaire (RMN) de protons (^1H) soit à 90 MHz en utilisant un instrument varian EM 390 soit à 250 MHz en utilisant un instrument Bruker ou WM 250. s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet et q = quartet.

30 Les fioles de réaction sont des fioles en verre de 4 ml à parois robustes avec un capuchon fileté et un disque revêtu de Teflon, fournies par Pierce and Warriner UK Ltd.

PREPARATION 1N-METHYL-2-PROPENESULFONAMIDE

On fait barboter la méthylamine gazeuse sèche à travers
une solution de 5,24 g de chlorure de 2-propènesulfonyle
5 dans 50 ml d'éther sec tout en maintenant la température
interne à -78°C . Après 30 minutes, on arrête le courant
de méthylamine et on agite le mélange de réaction à -78°C
pendant 45 minutes de plus. Tout en laissant revenir à
la température ambiante, on ajoute 100 ml d'eau et on
10 acidifie le mélange de réaction avec du HCl penta-normal
à pH 1. On sépare la couche étherée et on extrait la
phase aqueuse avec 5 x 100 ml de dichlorométhane. On
sèche les extraits organiques combinés sur du sulfate de
sodium et on concentre sous vide pour obtenir 1,41 g du
15 composé du titre sous forme d'une huile.

c.c.m. (C) Rf 0,65

R.M.N. δ (CDCl_3) 2,80 (3H,d, SO_2NHMe), 3,72 (2H,d, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$),
5,3-6,2 (3H,m, $\text{CH}_2=\text{CH}$).

PREPARATION 220 N-(2-PHENYLETHYL)-ETHENESULFONAMIDE

On dissout 8,15 g de 2-chloréthanesulfonyle dans 30 ml de
benzène, on refroidit la solution à 5°C , on agite intensé-
ment et on traite avec 20 g de 2-phényléthylamine dans
12,5 ml de benzène. On agite le mélange pendant 1 heure de
25 plus, puis on lave avec 25 ml d'acide chlorhydrique dilué
et 50 ml d'hydrogénocarbonate de sodium (8 %) et on sèche
pour obtenir 10,3 g d'huile. On distille cette huile pour
obtenir le produit sous forme de 2,2 g d'huile que l'on
purifie encore plus par chromatographie à détente pour
30 obtenir 1,63 g du composé du titre sous forme d'une huile.

c.c.m. (F) Rf 0,3 (KMnO_4).

PREPARATION 3N-CYCLOPENTYLETHENESULFONAMIDE

On ajoute goutte à goutte en 6,5 heures un mélange de 8,5 g de cyclopentylamine et 27,8 ml de triéthylamine dans 50 ml d'éther à une solution agitée de 16,2 g de chlorure de 2-chloréthanesulfonyle dans 200 ml d'éther anhydre à une température d'environ -65°C. On laisse le mélange revenir à 15°C au cours de 1 heure, on filtre la suspension et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir 10,5 g d'une huile qu'on purifie par chromatographie (dichlorométhane). On distille une portion de 1,5 g de l'huile résultante à 135°C/6 mm Hg pour obtenir 1,2 g du composé du titre sous forme d'une huile.

c.c.m. (dichlorométhane) Rf 0,5 (KMnO₄).

15 PREPARATION 4N-[(4-METHOXYPHENYL)-METHYL]-ETHENESULFONAMIDE

On transfère sous azote une solution froide de 2 g de 4-méthoxybenzylamine et 2,8 ml de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane sec à -78°C à une solution de 4,9 g de chlorure de 2-chloréthanesulfonyle dans 20 ml de dichlorométhane sec à -78°C. On agite le mélange pendant 4 heures tout en chauffant jusqu'à température ambiante et ensuite on réfrigère pendant 16 heures. On ajoute environ 100 ml d'eau et on sépare la couche organique. On la lave avec 50 ml de HCl binormal, 50 ml d'eau et 50 ml de saumure, on sèche sur MgSO₄ et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie (dichlorométhane) et on obtient 2 g du composé du titre sous forme d'une poudre.

30 Pf 68-69°C.

PREPARATION 54-[(ETHENESULFONYL)-AMINO]-METHYL-BENZAMIDE

On ajoute une solution de 0,58 g de 4-aminométhylbenzamide
et 1,1 ml de triéthylamine dans 6 ml de diméthylformamide
5 (DMF) à une solution de 0,63 g de chlorure de 2-chlor-
éthane-sulfonyle dans 4 ml de DMF à -60°C sous azote
pendant 30 minutes. On laisse le mélange revenir à la
température ambiante et on agite pendant 18 heures. On
évapore le mélange pour obtenir 2,78 g d'un semi-solide
10 qu'on purifie par chromatographie sur colonne (D) pour
obtenir 0,54 g du composé du titre sous forme d'un
produit solide, Pf 142-144°C.

Trouvé au titrage : C:50,0 ; H:5,3 ; N:11,5

$C_{10}H_{12}N_2O_3S$ exige : C:50,0 ; H:5,0 ; N:11,7%

15 PREPARATION 6OXALATE DE 5-IODO-N,N-DIMETHYL-1H-INDOLE-3-ETHANAMINE(a) 4-(DIMETHYLAMINO)-BUTANONE-(4-IODOPHENYL)-HYDRAZONE

On agite à température ambiante une solution de 2 g de
4-iodophénylhydrazine dans 70 ml d'eau et 4 ml de HCL
20 binormal avec du 4-diméthylaminobutanal, 2,6 g de
diéthylacétal pendant 3 heures. On partage la solution
résultante entre 50 ml de bicarbonate de sodium et 2 x 50ml
d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques com-
binés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir 2,3 g
25 d'une huile qu'on emploie directement au stade suivant.

c.c.m. (B) Rf 0,3.

(b) OXALATE DE 5-IODO-N,N-DIMETHYL-1H-INDOLE-3-ETHANAMINE

On soumet au reflux pendant 5 minutes une solution de 2,3 g
du produit du stade (a) et 40 g de polyphosphate dans 80 ml
30 de chloroforme. On ajoute la solution à 300 g de glace, on
agite pendant 20 minutes, on verse dans 100 ml de carbonate

de sodium aqueux binormal et on extrait avec 2 x 100 ml de chloroforme. On sèche les extraits organiques combinés sur du sulfate de sodium et on évapore sous vide. On purifie l'huile résultante par chromatographie par détente (B) et on obtient une base libre pure sous forme d'un solide. On ajoute une solution de 0,92 g de la base dans 200 ml d'éthanol à 0,28 g d'acide oxalique dans 5 ml de méthanol et le composé du titre précipite. Pf 176-177°C.

c.c.m. (B) Rf 0,3.

10 Analyse trouvée : C : 41,6 ; H : 4,2 ; N : 6,9
 $C_{12}H_{15}N_2 \cdot C_2H_2O_4$ exige : C : 41,3 ; H : 4,1 ; N : 6,55%

EXEMPLE 1

OXALATE DE (E)-3-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-METHYL-2-PROPENESULFONAMIDE

15 On chauffe dans une "fiolle de réaction" à 105-110°C pendant 24 heures un mélange de 247 mg du produit de la préparation 1, 650 mg d'oxalate de 5-bromo-N,N-diméthyl-1H-indole-3-éthanamine, 8,3 mg d'acétate de palladium, 26,3 mg de tri-o-tolylphosphine et 1,05 ml de triéthylamine dans 3 ml d'acétonitrile. Pendant le refroidissement à la température ambiante, on verse le mélange de réaction dans 20 ml d'eau et on extrait l'émulsion avec 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques combinés sur du sulfate de sodium et on concentre sous vide. La chromatographie par détente (B) du résidu donne la base libre sous forme de 283 mg de mousse. On ajoute une solution filtrée de 272,5 mg de base libre dans 0,5 ml d'éthanol absolu à une solution de 76,3 mg d'acide oxalique dans 0,75 ml d'éthanol absolu d'où une matière solide se dépose au grattage. On sépare par filtration 240 mg de sel, on lave avec 20 ml d'éther, on sèche et on

on recristallise dans 20 ml d'éthanol pour obtenir
98 mg du composé du titre sous forme d'une poudre.
Pf 93-95°C.

- Analyse trouvée : C : 52,4 ; H : 6,5 ; N : 10,2
5 $C_{16}H_{23}N_3O_2S.C_2H_2O_4$ exige : C : 52,5 ; H : 6,1 ; N : 10,2%
- R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) comprend 2,66 (3H, s, SO_2NHMe), 2,81 (6H, s, NMe_2), 3,05-3,3 (4H, m, CH_2CH_2N), 3,96 (2H, d, $SO_2CH_2CH=CH$); 6,15 (1H, dt, $CH_2CH=CH$), 6,88 (1H, d, $CH_2CH=CH$), 7,2-7,7 (4H, m, aromatique).

10 EXEMPLE 2

On prépare les composés suivants par un procédé similaire à celui de l'Exemple 1, l'alcènesulfonamide approprié, les conditions opératoires étant indiquées dans le Tableau 1.

15 (a) OXALATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-ETHENESULFONAMIDE

Pf 192°C (déc.)

- Analyse trouvée : C : 49,4 ; H : 5,5 ; N : 10,5
20 $C_{14}H_{19}N_3O_2S.C_2H_2O_4.0,44H_2O$ exige : C : 49,1 ; H : 5,6 ; N : 10,7%
- R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,85 (6H, s, NMe_2), 3,1-3,35 (4H, m, CH_2CH_2N), 7,15 (1H, d, $SO_2CH=CH$), 7,43 (1H, d, $SO_2CH=CH$), 7,3-8,0 (4H, m, aromatique)

(b) OXALATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-METHYLETHENESULFONAMIDE

Pf 189-190°C.

- 25 Analyse trouvée : C : 50,95 ; H : 6,2 ; N : 10,45
 $C_{15}H_{21}N_3O_2S.C_2H_2O_4.0,21H_2O$ exige : C : 50,9 ; H : 5,9 ; N : 10,5%
- R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,83 (6H, s, NMe_2) 3,05-3,35 (4H, m, CH_2CH_2N), 7,01 (1H, d, $SO_2CH=CH$), 7,45 (1H, d, $SO_2CH=CH$), 7,3-8,0 (5H, m, aromatique + $NHSO_2$).

(c) OXALATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N,N-DIMETHYLETHENESULFONAMIDE

Pf 136-138°C.

Analyse trouvée : C:51,6;H:6,0;N:9,5

5 $C_{16}H_{23}N_3O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,53H_2O \cdot 0,33C_2H_6O$: C:51,4;H:6,4;N:9,6%

R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,75 (6H,s, SO_2NMe_2), 2,84 (6H,s, NMe_2), 3,05-3,35 (4H,m, $\underline{CH_2CH_2N}$), 7,15 (1H,d, $SO_2\underline{CH=CH}$), 7,51 (1H,d, $SO_2\underline{CH=CH}$), 7,3-8,05 (4H,m,aromatique).

(d) HEMIFUMARATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-(2-PHENYLETHYL)-ETHENESULFONAMIDE

10

Pf 186-189°C.

Analyse trouvée : C:62,6 ; H:6,4 ; N:9,0

$C_{22}H_{27}N_3O_2S \cdot 0,5C_4H_4O_4 \cdot 0,013H_2O$: C:62,9 ; H:6,4 ; N:9,2%

15 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,27 (6H,s, NMe_2), 2,56 (2H,m, $\underline{CH_2NMe_2}$), 2,75-2,9 (4H,m, $\underline{CH_2CH_2N}$ et $Ph\underline{CH_2CH_2}$), 3,16 (2H,m, $\underline{CH_2NHSO_2}$), 6,9 (1H,d, $SO_2\underline{CH=CH}$), 7,15-7,9 (10H,m,aromatique + $\underline{NHSO_2CH=CH}$).

(e) OXALATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-(1-METHYLETHYL)-ETHENESULFONAMIDE

20

Pf 125-129°C.

Analyse trouvée : C:53,1 ; H:6,5 ; N:9,8

$C_{17}H_{25}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,12H_2O$ exige : C:53,4 ; H:6,4 ; N:9,8%

25 R.M.N. δ (CD_2SOCD_3) 1,12 (6H,d, $\underline{CHMe_2}$), 2,79 (6H,s, NMe_2) 3,05-3,2 (4H,m, $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,37 (1H,m, $\underline{CHMe_2}$), 7,02 (1H,d, $SO_2\underline{CH=CH}$), 7,3-8,0 (5H,m,aromatique + $SO_2\underline{CH=CH}$).

(f) HEMIFUMARATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-ETHYLETHENESULFONAMIDE

Pf 200-201°C

Analyse trouvée : C:56,3 ; H:6,7 ; N:10,7
 5 $C_{16}H_{23}N_3O_2S \cdot 0,5C_4H_4O_4 \cdot 0,15H_2O$ exige : C:56,6 ; H:6,6 ; N:11,0%
 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 1,10 (3H,t, $SO_2NHCH_2CH_3$), 2,40 (6H,s, NMe_2), 2,7-3,0 (6H,m, CH_2CH_2N et $SO_2NHCH_2CH_3$), 7,01 (1H,d, $SO_2CH=CH$), 7,25-7,95 (5H,m,aromatique + $SO_2CH=CH$).

(g) OXALATE DE (E)-N-CYCLOPENTYL-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-ETHENESULFONAMIDE

10

Pf 202-203°C

Analyse trouvée : C:55,1 ; H:6,5 ; N:9,1
 $C_{19}H_{27}N_3O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,27H_2O$ exige : C:55,3 ; H:6,4 ; N:9,2%
 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 1,4-1,9 (8H,m,protons cyclopentyl-méthylène), 2,83 (6H,s, NMe_2) 3,05-3,35 (4H,m, CH_2CH_2N), 3,55 (1H,m, SO_2NHCH), 7,02 (1H,d, $SO_2CH=CH$), 7,3-8,0 (5H,m,aromatiques + $SO_2CH=CH$).

15

(h) HEMIOXALATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-PHENYLETHENESULFONAMIDE

20 Pf 203-205°C (d)

Analyse trouvée : C:59,4;H:5,7;N:9,4
 $C_{20}H_{23}N_3O_2S \cdot 0,5C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,25EtOH$ exige:C:59,1;H:6,1;N:9,6%
 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,53 (6H,s, NMe_2), 2,8-3,0 (4H,m, CH_2CH_2N), 7,0-8,0 (12H,m,aromatique + $SO_2CH=CH$ + 2NH).

(i) OXALATE DE (E)-2-[3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-N-[4-METHOXYPHENYL]-METHYL]-ETHENESULFONAMIDE

25

Pf 166-169°C

Analyse trouvée : C : 57,1 ; H : 6,0 ; N : 8,2
 $C_{22}H_{27}N_3O_3S \cdot C_2H_4O_4$ exige : C : 57,2 ; H : 5,8 ; N : 8,3 %

TABLEAU I

Exemple 2

Composé	FORMATION DE LA BASE				FORMATION DU SEL				
	sulfonamide (g)	Indole (g)	Temp. (°C)	Durée (h)	Production (g)	Base (g)	Acide (g)	Solvant	Production (g)
a	0,196	0,65	100-110	24	0,237	0,211	oxalique 0,065	EtOH	0,18
b	0,40	1,0	100	66	0,8	0,3	oxalique 0,09	EtOH	0,1
c	0,44	1,17	100	24	0,39	0,16	oxalique 0,045	EtOH	0,04
d	0,69	0,8	100	24	0,45	0,10	fumarique 0,015	EtOAc	0,056
e	0,65	0,273	120	17	0,43	0,153	oxalique 0,041	EtOH	0,147
f	0,44	1,17	100	24	0,66	0,10	fumarique 0,018	EtOAc	0,093
g	0,57	1,17	100	24	0,55	0,11	oxalique 0,027	EtOAc	0,075
h	0,74	0,74	110	16	0,38	0,097	oxalique 0,024	EtOH	0,025
i	0,25	0,39	100	24	0,16	0,16	oxalique 0,036	EtOAc	0,175

EtOH = Ethanol
EtOAc = Acétate d'éthyle

EXEMPLE 3

OXALATE DE 4-[[[2-3-2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-YL]-ETHENYL]-SULFONYL]-AMINO]-METHYL]-BENZAMIDE

On chauffe dans une "fioule de réactivation" de 5 ml à 100°C pendant 22 heures un mélange de 0,65 g d'oxalate de 5-iodo-N,N-diméthyl-1H-indole-3-éthanamine, 0,40 g de 4-[[[éthényl-sulfonyl)-amino]-méthyl]-benzamide, 16 mg d'acétate de palladium et 0,7 ml de triéthylamine dans 4 ml de méthanol. On évapore le mélange et on obtient 1,65 g d'une huile qu'on purifie par chromatographie sur colonne (B) pour obtenir 245 mg d'un solide. On le dissout dans 2 ml de méthanol et on ajoute une solution de 52 mg d'acide oxalique dans 2 ml de méthanol. On évapore le mélange et on obtient 288 mg d'une mousse qu'on recristallise dans un mélange d'éthanol et de toluène et qu'on combine avec une matière pareillement préparée pour obtenir 312 mg du composé du titre sous forme d'un solide. Pf 145-150°C.

Analyse trouvée : C : 56,4 ; H : 5,4 ; N : 9,7

$C_{24}H_{28}N_4O_7S \cdot 0,10 \text{ EtOH}$.

0,32 mole toluène exige : C : 57,65 ; H : 5,8 ; N : 10,2%.

EXEMPLE 4

OXALATE DE 3-2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-METHYL-1H-INDOLE-5-PROPANESULFONAMIDE

On hydrogène une solution de 237,5 mg du produit de l'Exemple 1 dans 20 ml d'éthanol absolu sur de l'oxyde palladié à 10 % pré-réduit (450 mg, pâte aqueuse à 50 %) à température ambiante et sous pression atmosphérique pendant 24 heures. On filtre le mélange de réaction à travers un tampon de sable et celite qu'on lave soigneusement avec 100 ml d'éthanol et on concentre les filtrats combinés sous vide. La chromatographie par détente (A)

du résidu donne le produit sous forme de 184,5 mg d'une huile qu'on dissout dans 1 ml d'éthanol absolu et qu'on filtre à travers un tampon de coton hydrophile. A cette solution, on ajoute une solution de 51,4 mg d'acide oxalique anhydre dans 0,50 ml d'éthanol absolu et, lors du grattage, une matière cristalline solide se dépose. On sépare le sel par filtration, on sèche et on recristallise dans 5 ml d'éthanol absolu pour obtenir 80 mg du composé du titre sous forme d'une poudre amorphe.

10 Pf 141-143°C (ramollissement 131°C)

Analyse trouvée : C : 52,1 ; H : 6,6 ; N : 9,95
 $C_{16}H_{25}N_3O_2S \cdot C_2H_2O_4$ exige : C : 52,3 ; H : 6,6 ; N : 10,2%

R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 1,98 (2H,m, $\underline{CH_2CH_2CH_2SO_2NH}$), 2,53 (d, $\underline{MeNHSO_2}$), 2,83 (6H,s, $\underline{NMe_2}$), 2,7-3,35 (8H,m, $\underline{CH_2CH_2NMe_2}$ et $\underline{CH_2CH_2CH_2SO_2NH}$), 6,85-7,45 (5H,m,aromatique + $\underline{NHSO_2}$).

15

EXEMPLE 5

On prépare les composés suivants par les procédés de l'Exemple 4 en utilisant les matières de départ et les conditions opératoires indiqués dans le Tableau II.

20 (a) OXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

Pf 176-178°C

Analyse trouvée : C:49,45 ; H:5,9 ; N:10,6
 $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,32H_2O$ exige : C:49,1 ; H:6,1 ; N:10,7%

25 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,86 (6H,s, $\underline{NMe_2}$), 3,0-3,4 (8H,m, $\underline{CH_2CH_2SO_2NH_2}$ et $\underline{CH_2CH_2NMe_2}$), 6,85-7,55 (6H,m,aromatique + $\underline{SO_2NH_2}$).

(b) 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-METHYL-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

5 R.M.N. δ (CD₃OD) 2,42 (6H,s,NMe₂), 2,74 (5H,s,MeNHSO₂ et m,CH₂CH₂NMe₂), 2,98 (2H,CH₂CH₂NMe₂), 3,16-3,44 (4H,m,CH₂CH₂SO₂NHMe), 7,0-7,5 (4H,m,aromatique).

(c) OXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N,N'-DIMETHYL-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

Pf 130-135°C.

10 Analyse trouvée : C:51,4 ; H:6,8 ; N:9,8
 C₁₆H₂₅N₃O₂S.C₂H₂O₄.0,26H₂O exige : C:51,7 ; H:6,6 ; N:10,05%
 R.M.N. δ (CD₃SOCD₃) 2,81 (12H,s,Me₂NSO₂ et CH₂NMe₂), 3,0-3,4 (8H,m,Me₂NSO₂CH₂CH₂ et CH₂CH₂NMe₂), 7,0-7,55 (4H,m,aromatique).

(d) OXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-(2-PHENYLETHYL)-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

15 Pf 155-156°C

20 Analyse trouvée : C:58,5 ; H:6,4 ; N:8,3
 C₂₂H₂₉N₃O₂S.C₂H₂O₄.0,08H₂O exige : C:58,7 ; H:6,4 ; N:8,6%
 R.M.N. δ (CD₃SOCD₃) 2,82 (6H,s,NMe₂), 2,75-3,35 (12H,m,-CH₂CH₂NMe₂ et -CH₂CH₂NHSO₂CH₂CH₂-), 6,95-7,5 (10H,m,aromatique + NHSO₂)

(e) OXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-(1-METHYL-ETHYL)-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

Pf 168-170°C

25 Analyse trouvée : C:53,3 ; H:6,8 ; N:9,6
 C₁₇H₂₇N₃O₂S.C₂H₂O₄.0,1H₂O exige : C:53,2 ; H:6,8 ; N:9,8%
 R.M.N. δ (CD₃SOCD₃) 1,16 (6H,d,CHMe₂), 2,82 (6H,s,NMe₂), 3,0-3,35 (8H,m,CH₂CH₂NMe₂ et NHSO₂CH₂CH₂), 6,98-7,5 (5H,aromatique + NHSO₂).

(f) OXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-ETHYL-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

Pf 158-159°C

Analyse trouvée : C:52,1 ; H:6,5 ; N:10,5
 5. $C_{16}H_{25}N_3O_2S.C_2H_2O_4.0,03H_2O$ exige : C:52,2 ; H:6,6 ; N:10,1%
 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 1,12 (3H,t, $\underline{MeCH_2NHSO_2}$), 2,95-3,35 (10H,m, $\underline{MeCH_2NHSO_2CH_2CH_2}$ et $\underline{CH_2CH_2NMe_2}$), 7,0-7,55 (5H,m,aromatique + $\underline{NHSO_2}$).

10 (g) OXALATE DE N-CYCLOPENTYL-3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

Pf 181-182°C

Analyse trouvée : C : 55,4 ; H : 7,0 ; N : 8,9
 $C_{19}H_{29}N_3O_2S.C_2H_2O_4$ exige : C : 55,5 ; H : 6,9 ; N : 9,2 %
 15 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 1,4-1,96 (8H,m,cyclopentyl $\underline{CH_2}$ x 4), 2,83 (6H,s, $\underline{NMe_2}$), 3,0-3,36 (8H,m, $\underline{SO_2CH_2CH_2}$ et $\underline{CH_2CH_2NMe_2}$), 3,65 (1H,m, $\underline{SO_2NHCH}$), 6,98-7,52 (4H,m,aromatiques).

20 (h) OXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-[4-METHOXY-PHENYL]-METHYL]-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

Pf 142-144°C

Analyse trouvée : C:55,9 ; H:6,2 ; N:8,0
 $C_{22}H_{29}N_3O_3S.C_2H_4O_4.0,5H_2O$ exige : C:56,0 ; H:6,3 ; N:8,2%
 25 R.M.N. δ (CD_3SOCD_3) 2,83 (6H,s, $\underline{NMe_2}$), 2,9-3,35 (8H,m, $\underline{CH_2CH_2SO_2NH}$ et $\underline{CH_2CH_2NMe_2}$), 3,75 (3H,s, \underline{OMe}), 4,15 (2H,d, $\underline{CH_2NHSO_2}$), 6,8-7,45 (8H,m,aromatique)

TABLEAU II

Exemple 5

Composé	Matière de départ		Hydrogénation			Formation de sel		
	Produit de l'ex. N°	Poids (g)	Pd0/C (g)	Durée (h)	Production de la base (g)	Acide oxalique (g)	Solvant	Production (g)
a	2a	0,14	0,28	14	0,085	0,026	EtOH	0,053
b	2b	0,056	0,11	6	0,045	-	-	-
c	2c	0,25	0,95	18	0,22	0,010	EtOAc	0,040
d	2d	0,31	0,60	18	0,137	0,031	(1) EtOAc (2) EtOH	0,040
e	2e	0,755	2,0	19	0,255	0,068	EtOH	0,274
f	2f	0,56	0,9	18	0,20	0,030 (x2)	EtOH+MeOH	0,221
g	2g	0,40	0,8	6h	0,234	0,051	EtOH	0,080
h	2i	0,59	0,6	-	0,45	0,10	(1) EtOAc+MeOH +E (2) EtOH	0,25

EtOH = Ethanol
 EtOAc = Acétate d'éthyle
 MeOH = Méthanol
 E = Ether diéthylique

EXEMPLE 6HEMIOXALATE DE 3-[2-(DIMETHYLAMINO)-ETHYL]-N-PHENYL-1H-INDOLE-5-ETHANESULFONAMIDE

On hydrogène une solution de 283 mg du produit de
 5 l'Exemple 2 (h) dans 30 ml d'alcool absolu sur de l'oxyde
 de palladium à 10 % pré-réduit sur 740 mg de charbon de
 bois (pâte aqueuse à 50 % pré-réduite dans 20 ml d'éthanol)
 pendant 18 heures à température ambiante et pression atmos-
 phérique. On filtre le mélange à travers un tampon de sable
 10 et celite qu'on lave soigneusement avec 150 ml d'éthanol.
 On concentre le filtrat sous vide et on reprend le résidu
 dans 30 ml d'éthanol et on le traite avec environ 50 mg
 de nickel Raney pendant 30 minutes. On enlève le nickel
 Raney par filtration et on rehydrogène le filtrat pendant
 15 18 heures de plus. On élimine le catalyseur par filtration
 à travers un tampon de sable et celite et on concentre le
 filtrat sous vide. La chromatographie par détente (A) du
 résidu donne le produit sous forme de 103 mg d'un solide
 à bas point de fusion. On ajoute une solution filtrée du
 20 solide dans 2 ml d'éthanol absolu tiède à une solution
 éthanolique de 25 mg d'acide oxalique anhydre dans 1 ml
 d'éthanol. Au grattage, un solide amorphe se dépose,
 qu'on sépare par filtration, qu'on sèche à l'air pendant
 1 heure et qu'on recristallise dans 30 ml d'éthanol pour
 25 obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre amorphe.
 Pf 144-146°C.

Analyse trouvée

:C:58,9;H:6,6;N:9,0

$$C_{20}H_{25}N_3O_2S \cdot 0,5C_2H_2O_4 \cdot 0,4C_2H_6O \cdot 0,7H_2O$$
 exige: C:58,5;H:6,5;N:9,4%

R.M.N. δ (CD₃SOCD₃) 2,63 (6H,s,NMe₂) 2,98 (4H,m;CH₂CH₂NMe₂), 3,06
 30 (2H,m,SO₂CH₂CH₂), 3,38 (2H,m,SO₂CH₂CH₂), 6,8-7,5 (9H,m,
 aromatiques).

Les exemples suivants décrivent des compositions pharmaceutiques selon l'invention contenant, à titre d'ingrédient actif, de l'oxalate de (E)-2-[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1H-indole-5-yl]-N-[(4-méthoxyphényl)-méthyl]-éthènesulfonamide. D'autres composés de l'invention peuvent être formulés d'une façon très similaire

COMPRIMES POUR ADMINISTRATION ORALE

COMPRESSION DIRECTE

	<u>mg/comprimé</u>
Ingrédient actif	2,4
10 Hydrogénophosphate de calcium	95,10
Codex * GB	
Croscarmellose sodique Codex US	2,00
Stéarate de magnésium, Codex GB	<u>0,50</u>
Poids de compression	100 mg
15 * d'une qualité convenant à la compression directe.	

On tamise l'ingrédient actif avant l'emploi. On pèse dans un sac propre en polythène, l'hydrogénophosphate de calcium, la croscarmellose sodique et l'ingrédient actif. On mélange les poudres en les secouant vigoureusement puis on pèse et on ajoute le stéarate de magnésium à ce mélange que l'on homogénéise. On comprime le mélange en utilisant une machine à comprimés (Manesty F3) équipée de poinçons plats de 5,5 mm avec des bords biseautés pour former des comprimés ayant un poids de compression objectif de 100 mg.

On peut aussi préparer les comprimés par d'autres procédés classiques tels que la granulation à l'état humide.

On peut préparer des comprimés ayant d'autres résistances si l'on modifie le rapport de l'ingrédient actif au lactose ou le poids de compression et en utilisant des poinçons appropriés.

On peut enrober les comprimés par des matières filmogènes convenables telles que l'hydroxypropylméthylcellulose en utilisant des techniques normalisées. En variante, on peut enrober les comprimés de sucre.

<u>GELULE</u>		<u>MG/GELULE</u>
	Ingrédient actif	2,4
	Amidon 1500*	196,6
	Stéarate de magnésium - Codex	1,00
5	Poids du remplissage	200,00

* Un amidon du type directement compressible

On tamise l'ingrédient actif et on le mélange avec les excipients. On remplit avec ce mélange des gélules en gélatine dure (dimension n° 2) à l'aide d'appareils appropriés. On peut préparer d'autres doses en modifiant le poids du remplissage et en changeant si nécessaire le format de la gélule.

<u>SIROP</u>		<u>MG/DOSE DE 5 ML</u>
	Ingrédient actif	2,4
15	Tampon	} selon les besoins
	Agent de saveur	
	Colorant	
	Conservateur	
	Epaississeur	
20	Edulcorant	
	Eau purifiée q.s.p.	5,00 ml

On dissout dans un peu d'eau l'ingrédient actif, le tampon, l'agent de saveur, le colorant, le conservateur, l'épaississeur et l'édulcorant, on règle la solution au volume nécessaire et on mélange. On clarifie le sirop obtenu par filtration.

SUPPOSITOIRES POUR ADMINISTRATION RECTALE

	Ingrédient actif	2,4 mg
	Witepsol H15 (marque déposée de Adeps Solidus Ph Eur) q.s.p.	1,0 g

On prépare une suspension de l'ingrédient actif dans le Witepsol fondu et on remplit à l'aide d'appareils appropriés des moules de la grandeur des suppositoires.

INJECTION POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

10	Ingrédient actif	0,6 mg/ml
	Chlorure de sodium Codex GB	selon les besoins
	Eau pour injection Codex GB	q.s.p. 1,0 ml

On ajoute le chlorure de sodium éventuellement pour régler la tonicité de la solution et on peut régler le pH avec un acide ou un alcali à celui donnant la stabilité optimale et/ou pour faciliter la solution de l'ingrédient actif. En variante, on peut utiliser des sels tampons appropriés.

On prépare la solution, on clarifie et on remplit des ampoules de dimensions appropriées qu'on scelle par fusion du verre. On stérilise l'injection en chauffant dans un autoclave en utilisant l'un des cycles acceptables. En variante, on peut stériliser la solution par filtration et remplir des ampoules stériles dans des conditions aseptiques. On peut conditionner la solution sous atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz approprié.

TESTS BIOLOGIQUESDETERMINATION DE VALEUR CE₅₀ ET DES RAPPORTS DE
CONCENTRATIONS EQUIPOTENTES

- 5 On détermine les valeurs CE₅₀ (concentration molaire du composé nécessaire pour produire 50 % de son effet maximal) et les rapports de concentration par rapport à la 5-hydroxytryptamine pour les composés de l'invention par contraction de la veine saphène isolée du chien, conformément au
- 10 procédé décrit par W. Feniuk, P.P.A. Humpfrey, M.J. Perren et A.D. Watts, dans Br. J. Pharmacol. 1985, 86, 697-704.
- On obtient les résultats suivants :

Composé de l'ex. n°	CE ₅₀ (µM)	Rapport de concentrations équipotentes (5-hydroxytryptamine = 1)
2b	1,8 x 10 ⁻⁶	12
2d	3,9 x 10 ⁻⁷	3,8
2f	2,3 x 10 ⁻⁶	36
2i	1,1 x 10 ^{-7*}	0,43*
4	1,1 x 10 ⁻⁷	1,3
5d	1,3 x 10 ^{-6**}	7,9**
5e	1,1 x 10 ⁻⁶	14

* moyenne de deux résultats

** moyenne de quatre résultats

DETERMINATION DE DC₅₀ PAR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

- 15 On détermine la valeur DC₅₀ (c'est-à-dire la dose cumulée nécessaire pour produire 50 % de l'augmentation maximale de la résistance vasculaire des carotides) pour le composé de l'Exemple 2(i) par administration intraveineuse

du composé à des chiens batarde anesthésiés à des intervalles de 15 minutes en débutant avec une dose de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et en administrant des doses progressivement plus élevées jusqu'à une dose cumulative de 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
5 On mesure le débit sanguin dans les carotides à l'aide d'une sonde électromagnétique du débit et on enregistre l'augmentation de pointe de la résistance vasculaire des carotides pour chaque dose.

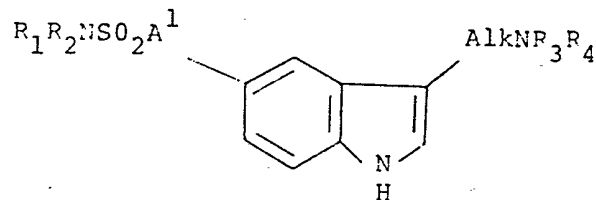
On calcule la résistance vasculaire comme
10 décrit par Saxena (Eur. J. Pharmac. (1974), 27, 99-105) et on trouve que la DC_{50} est supérieure à 43 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (moyenne de deux résultats).

On enregistre également la tension artérielle des chiens pendant le test ci-dessus. Le composé de
15 l'Exemple 2(i) ne fait preuve d'aucun effet notable sur la tension artérielle à des doses jusqu'à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

REVENDEICATIONS

1. Indoles, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :

5



(I)

10

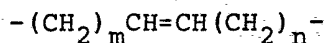
- 15 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} ou alcényle en C_{3-6} ;
 R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_{1-3} , alcényle en C_{3-6} ou cycloalkyle en C_{5-7} , ou un radical phényle ou phényl-alkyle en C_{1-4} dans
 20 lequel le noyau phényle peut être non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un radical alkyle en C_{1-3} , alcoxy en C_{1-3} ou hydroxyle ou par un groupe $-NR_aR_b$ ou $-CONR_aR_b$ dans lequel R_a et R_b , qui peuvent être identiques ou différents représentent chacun un
 25 atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou alcényle en C_{3-6} ou bien, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, ils forment un noyau monocyclique saturé de 5 à 7 éléments qui peut contenir une hétéro-fonction supplémentaire ;
 30 R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical

alkyle en C_{1-3} ou propényle ou bien R_3 et R_4 forment ensemble un groupe aralkylidène ;

Alk représente une chaîne alkylique de 2 à 3 atomes de carbone qui peut être non substituée ou substituée par un maximum de 2 radicaux alkyle ; et

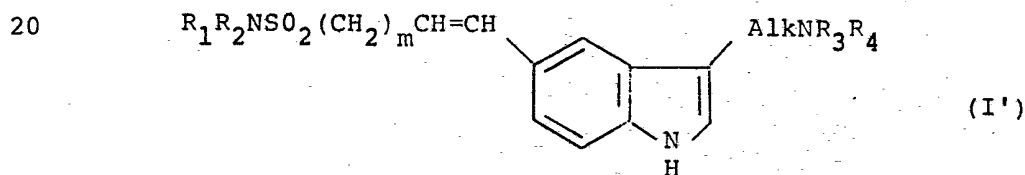
A^1 représente une chaîne alcényle de 2 à 5 atomes de carbone, et les sels et solvates de ceux-ci.

2. Indoles selon la revendication 1, caractérisés en ce que A^1 représente un groupe :



dans lequel m est 0 ou un nombre entier de 1 à 3 et n est 0 ou un nombre entier de 1 à 3, la somme $m + n$ ne dépassant pas 3.

3. Indoles selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I') :



25

dans laquelle R_1 à R_4 et Alk sont tels que définis pour la formule (I) et m est 0 ou un nombre entier de 1 à 3, et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

4. Indoles selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Alk représente une chaîne alkyle non substituée contenant 2 atomes de carbone.

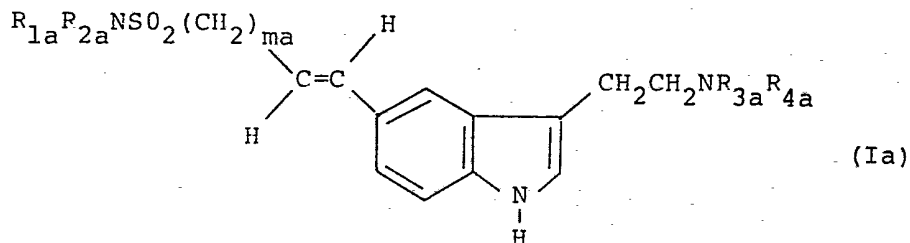
5

5. Indoles selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils sont de configuration E par rapport à la double liaison dans le substituant en 5.

10

6. Indoles selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale Ia :

15



20

dans laquelle R_{1a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ; R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou un radical phényle ou phényl-alkyle en C_{1-2} dans lequel le noyau phénylique est non substitué ou substitué par un radical alcoxy en C_{1-3} ou par le groupe $-CONH_2$; R_{3a} et R_{4a} représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} et m_a est 0 ou 1 ; et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

30

7. Indoles selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les

(E)-2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]-N-méthylethènesulfonamide ;

5 (E)-2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]-N-(2-phényléthyl)éthènesulfonamide ;

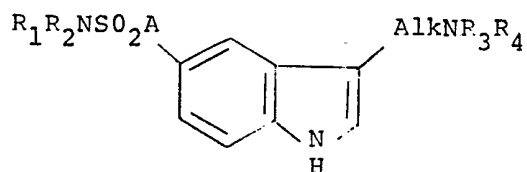
(E)-2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]-N-[4-méthoxyphényl)méthyl]éthènesulfonamide

et leurs sels et solvates physiologiquement acceptables.

10 8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre d'ingrédient actif, une quantité efficace d'au moins un indole de formule générale I selon la revendication 1 ou un sel ou solvate physiologiquement acceptable de celui-ci ensemble avec
15 un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule générale II :

20



(II)

25

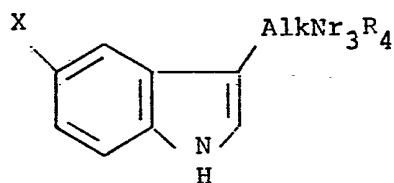
30 dans laquelle R_1 à R_4 et Alk sont tels que définis dans la revendication 1 et A représente une chaîne alkyle de 2 à 5 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on réduit un indole de formule générale I défini dans la revendication 1.

10. Composés de formule générale II définis dans la revendication 9, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les :

- 3- $\overline{2}$ -(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-
 5 propanesulfonamide ;
 3- $\overline{2}$ -diméthylamino)éthyl]-N,N-diméthyl-1H-indole-5-
 éthanesulfonamide ;
 3- $\overline{2}$ -(diméthylamino)éthyl]-N-(2-phényléthyl)-1H-indole-
 5-éthanesulfonamide ;
 10 3- $\overline{2}$ -(diméthylamino)éthyl]-N-(1-méthyléthyl)-1H-indole-
 5-éthanesulfonamide ;
 3- $\overline{2}$ -(diméthylamino)éthyl]-N-éthyl-1H-indole-5-
 éthanesulfonamide ;
 3- $\overline{2}$ -(diméthylamino)éthyl]-N-phényl-1H-indole-5-
 15 éthanesulfonamide ; et
 N-cyclopentyl-3- $\overline{2}$ -(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-
 éthanesulfonamide.

11. Procédé de préparation d'un indole de
 20 formule générale I selon la revendication 1 ou d'un sel
 ou solvate de celui-ci, caractérisé en ce qu'il consiste :
 (A) à faire réagir un indole de formule générale III :

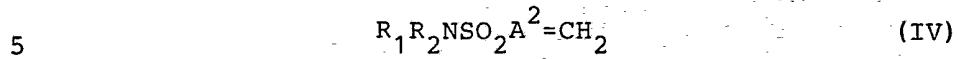
25



(III)

30

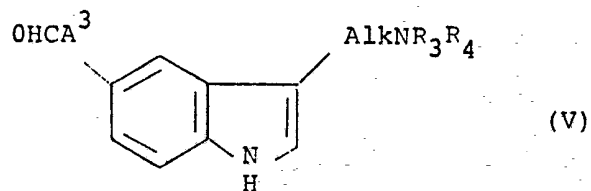
dans laquelle X représente un atome ou groupe fuge et Alk, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, avec un alcène de formule IV :



dans laquelle -A²=CH₂ représente une chaîne alcényle en C₂₋₅ et R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou

(B) à faire réagir un aldéhyde de formule V :

10

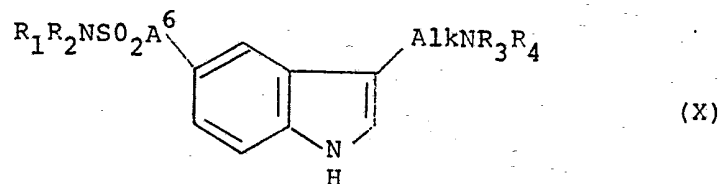


dans laquelle A³ représente une liaison directe ou une chaîne alkyle en C₁₋₃, alors que Alk, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou

20

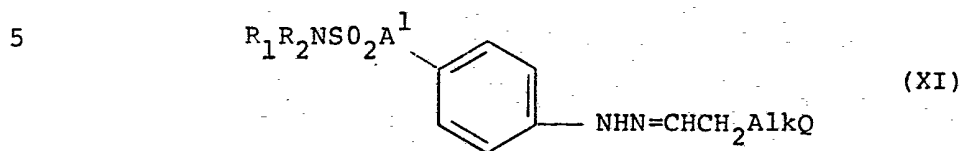
(C) à soumettre un composé de formule X :

25

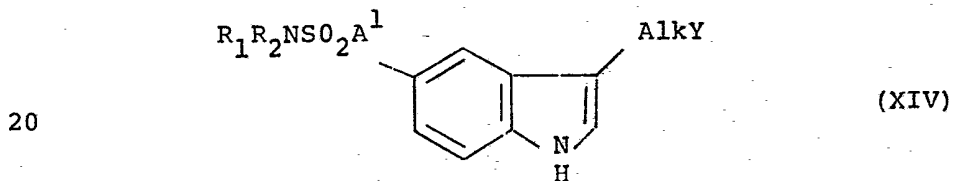


dans laquelle R₁ à R₄ et Alk sont tels que définis dans la revendication 1 et A⁶ représente une chaîne alkyle

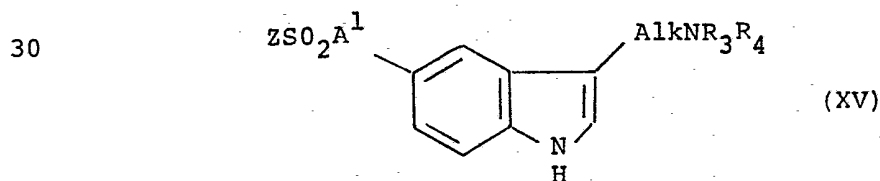
en C₂₋₅ substituée par un atome ou groupe fugace X¹
 à une réaction pour éliminer HX¹ ; ou
 (D) à cycliser un composé de formule générale XI :



10 dans laquelle R₁, R₂, Alk et A¹ sont comme dans la
 revendication 1 et Q représente le groupe NR₃R₄ dans
 lequel R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1 ou son dérivé protégé ou un atome ou groupe
 15 fugace ; ou
 (E) à faire réagir un composé de formule générale XIV :



25 dans laquelle R₁, R₂, A¹ et Alk sont comme dans la
 revendication 1 et Y est un atome ou groupe facilement
 déplaçable ou son dérivé protégé avec une amine de
 formule R₃R₄NH dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que
 définis dans la revendication 1 ; ou
 (F) à faire réagir un composé de formule générale XV :



dans laquelle A^1 , Alk, R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et Z est un atome ou groupe fugace avec un composé de formule générale XVI :

5



10 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1 ; ou

(G) à convertir un composé de formule I selon la revendication 1 ou son sel ou dérivé protégé en un autre composé de formule I ; ou

15 (H) à soumettre un dérivé protégé de formule I selon la revendication 1 ou un sel de celui-ci à une réaction pour éliminer le ou les groupe(s) de protection ; et si nécessaire et/ou souhaitable à effectuer une ou deux réactions supplémentaires après l'un quelconque des procédés (A) à (G), consistant à :

20 (a) éliminer les ou les groupes de protection ; et
(b) à convertir un composé de formule I ou un sel de celui-ci en un sel ou solvate physiologiquement acceptable de celui-ci.