

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 543 952

②1 N° d'enregistrement national :

83 13793

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 401/12; A 61 K 31/44; C 07 D 209/12,
405/12, 413/12.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26 août 1983.

③0 Priorité : US, 3 septembre 1982, n° 414 748.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 41 du 12 octobre 1984.

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

⑦1 Demandeur(s) : BRISTOL-MYERS COMPANY. — US.

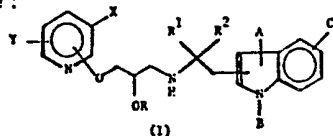
⑦2 Inventeur(s) : William E. Kreighbaum.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Marc-Roger Hirsch.

⑤4 Composés hydrocarbonés hétérocycliques appartenant aux séries indoliques et leur application pharmacologique.

⑤7 A titre de produit industriel nouveau, un composé présen-
tant la formule :



ainsi que ses sels d'addition d'acides dans laquelle :
X est choisi dans le groupe comprenant —CHO, —CN, —CF₃,
—CONR^aR^b, ou —CO₂R^c avec R_a et R_b indépendamment l'un
de l'autre consistant en hydrogène ou R^c; R^c pouvant être un
radical alkyle inférieur comprenant 1 à 4 atomes de carbone,
aryle, ou (alkyle inférieur) aryle;
Y est un deuxième substituant de ce noyau pyridine et
consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical
alkoxy inférieur en C₁ à C₄, (alkoxy inférieur) aryle, hydroxy, ou

C=O—O—alkyle dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 6
atomes de carbone.

Application pharmacologique de ces composés.

FR 2 543 952 - A1

D

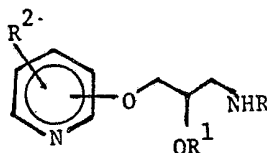
1

COMPOSES HYDROCARBONES HETEROCYCLIQUES APPARTENANT
AUX SERIES INDOLIQUES ET LEUR APPLICATION PHARMACOLOGIQUE

5 La présente invention a pour objet les composés hydrocarbonés hétérocycliques appartenant aux séries indoliques et présentant un substituant amino et se rapporte aux médicaments contenant de tels composés.

Il existe une très importante bibliographie relative à des composés des séries 3-(aryloxy)-2-hydroxypropylamine témoignant de propriétés vaso-
10 dilatatrices et/ou d'une activité de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques qui sont en outre utiles pour le traitement des maladies cardiovasculaires. La plus grande partie de cet art antérieur se rapporte à la classe des agents de blocage bêta-adrénergiques de ces séries de composés. Le prototype des composés ayant cette structure est le propranolol qui est,
15 du point de vue chimique, le 1-(isopropylamino)-3-(1-naphtyloxy)-2-propanol. Le propranolol et certaines naphtyloxy propanolamines qui leur sont apparentées font l'objet du brevet des Etats Unis d'Amérique n° 3.337.628 du 22 août 1967. De nombreux brevets ultérieurs ont été délivrés relatifs aux éthers carbocycliques dans lesquels d'autres noyaux aromatiques ou
20 systèmes hétérocycliques remplacent le groupe naphtyloxy du propranolol.

Un certain nombre de brevets ont été délivrés à J. J. Baldwin relatifs à l'emploi du groupe pyridinyloxy de cette façon. Ces composés et leurs sels sont décrits et revendiqués en tant qu'agents anti-hypertensifs utiles. Ces brevets qui sont décrits ci-dessous décrivent en général la
25 structure générique suivante (I):



dans laquelle:

R est un radical alkyle, phénalkyle, phénoxyalkyle;

R¹ est H, $\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{L}$ avec L étant un radical alkyle ou aryle;

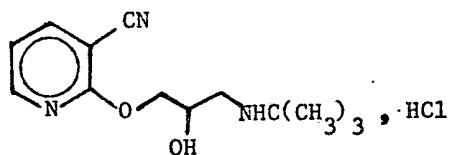
5 R² est H, CN, CF₃, OH, $\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{L}$, Cl, NO₂, F, pyrrolyle, oxadiazolyle (L ayant la signification ci-dessus).

Cet ensemble de brevets de Baldwin cédés à Merck & Co., Inc.

comprend les brevets suivants: 4.000.282, 28 décembre 1976; 4.060.601, 29
10 novembre 1977; 4.091.104, 23 mai 1978; 4.092.419, 30 mai 1978; 4.144.343,
13 mars 1979; 4.145.425, 20 mars 1979; 4.151.284, 24 avril 1979; 4.210.653,
1er juillet 1980; 4.259.327, 31 mars 1981; 4.263.307, 21 avril 1981;
4.279.913, 21 juillet 1981; et 4.329.351, 11 mai 1982.

Un composé utilisé de préférence dans ces séries est la 2-{3-(tert.-
15 butylamino)-2-hydroxypropoxy}-3-cyanopyridine, également connue sous la
dénomination de MK-761; elle a subi de considérables études ultérieures ain-
si qu'il est décrit notamment dans les revues et ouvrages suivants:

- Sweet, et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
211/1, 195-296 (1979);
 - 20 - Sweet, et al. Clinical and Experimental Hypertension, 1(4), 419-471 (1979);
 - et Vickers, et al., Drug Metabolism and Disposition, 8/3, 163-167 (1980).
- Des études approfondies sur l'homme ont été effectuées, cependant, lorsque
MK-761 s'est révélée avoir des propriétés tératogènes chez le lapin après
administration chronique à doses élevées (cf. Journal of Medicinal Chemistry
25 22/11, 1284-1290 (1979)).



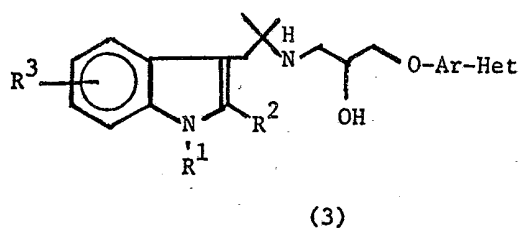
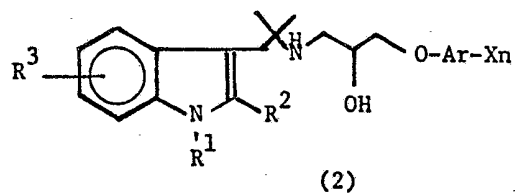
MK-761

30

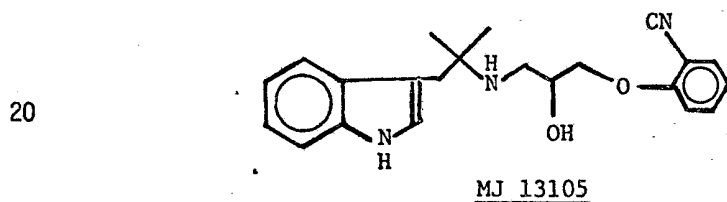
Un certain nombre d'indol-3-yl-tertio-butylaminopropanols (2,3)
présentant des propriétés hypertensives est décrit par Kreighbaum et al.,
dans:

- le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.234.595 délivré le 18 novembre
35 1980;
- le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.314.943 délivré le 9 février
1982; et
- la revue Journal of Medicinal Chemistry, 23:3, 285-289 (1980).

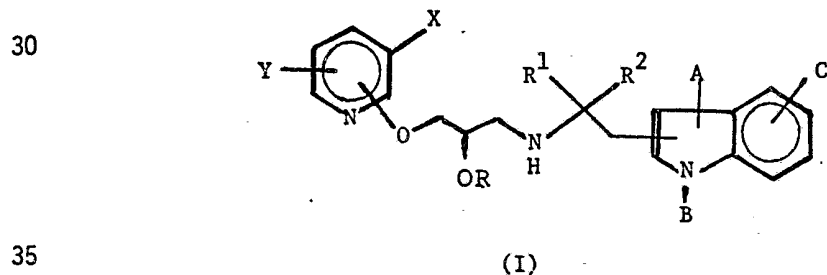
3



Un composé employé de préférence dans ce groupe est représenté par le composé de structure (2), désigné sous la dénomination de MJ 13105, également connu sous la dénomination de bucindolol et subit présentement un certain nombre d'évaluations cliniques quant à son activité anti-hypertensive.



L'invention a pour objet une série d'agents ayant des propriétés vasodilatatrices témoignant d'une certaine gamme de puissance de blocage bêta-adrénergique et présentant la formule générale I et se rapporte aussi aux sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique de ces composés de formule générale I



Dans cette formule structurelle:

- X est CHO, CH₂OH, CN, CF₃, CONR^aR^b ou CO₂R^c avec R^a et R^b étant indépendamment l'un de l'autre de l'hydrogène ou R^c,
R^c étant un radical arylalkyle, aryle ou alkyle inférieur;
- 5 Y est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical acyloxy, alkoxy, aralkyloxy, aryloxy, ou hydroxyle;
- R est un atome d'hydrogène ou le groupe $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-L}$, L étant choisi parmi les radicaux alkyles, aryles, aryles substitués, ou arylalkyles;
- R¹, R², A et B étant indépendamment les uns des autres choisis parmi
10 l'atome d'hydrogène ou le radical alkyle; et
- C pouvant être un atome d'halogène ou d'hydrogène ou un groupe hydroxy, alkyle ou alkoxy.

Les composés employés de préférence sont ceux dans lesquels X est en position 3 du noyau pyridine et la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy
15 est liée en position 2 du noyau pyridine.

L'invention couvre les composés présentant la formule structurelle (I) précitée ainsi que ses sels d'addition d'acides. Dans la formule structurelle (I),

- X peut être -CHO, -CN, -CF₃, -CONR^aR^b, ou -CO₂R^c.
20 R^a et R^b, indépendamment l'un de l'autre sont un atome d'hydrogène ou un radical R^c qui peut être un radical alkyle inférieur en C₁ à C₄, aryle ou (alkyle inférieur)-aryle, le groupe aryle étant de préférence un radical phényle.

Il est également préféré que X soit lié en position 3 du noyau pyridine.
25

- Y représente un deuxième substituant sur le noyau pyridine et peut consister en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkoxy inférieur en C₁ à C₄, (alkoxy inférieur) aryle, hydroxy ou

30 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-O-alkyle}$ dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone.

La totalité du groupe pyridinyle est associée à la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy en position 2 du noyau pyridine.

- 35 R est un atome d'hydrogène ou un groupe $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-L}$, dans lequel L est choisi dans le groupe comprenant les radicaux alkyles comprenant 1 à 10 atomes de carbone, phényles, phényles substitués ou phénalkyles.

R¹, R², A et B consistent, indépendamment l'un de l'autre, en hydrogène

ou un radical alkyle inférieur.

C représente un substituant dans le noyau benzo de l'indole et est choisi dans le groupe comprenant les atomes d'hydrogène et d'halogène, les radicaux alkyles inférieurs, alkoxy inférieurs ou hydroxy.

5 La partie indole elle-même est de préférence associée à la chaîne latérale principale par sa position 3.

Pour l'application médicale, on préfère les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique dans lesquels l'anion ne contribue pas de façon significative à augmenter la toxicité ou l'activité pharmacologique du cation organique. Les sels d'addition d'acides sont obtenus soit par réaction d'une base organique de structure I avec un acide minéral organique, de préférence par contact en solution ou par n'importe laquelle des méthodes classiques connues et disponibles à l'homme de l'art. Des exemples d'acides organiques les plus utilisés sont les acides carboxyliques
10 tels que l'acide maléique, acétique, tartrique, propionique, fumarique, iséthionique, succinique, pamoïque, cyclamique, pivalique et similaires; à titre d'acides inorganiques, on peut citer les acides hydrohalogénés tels que HCl, HBr, HI, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et similaires.

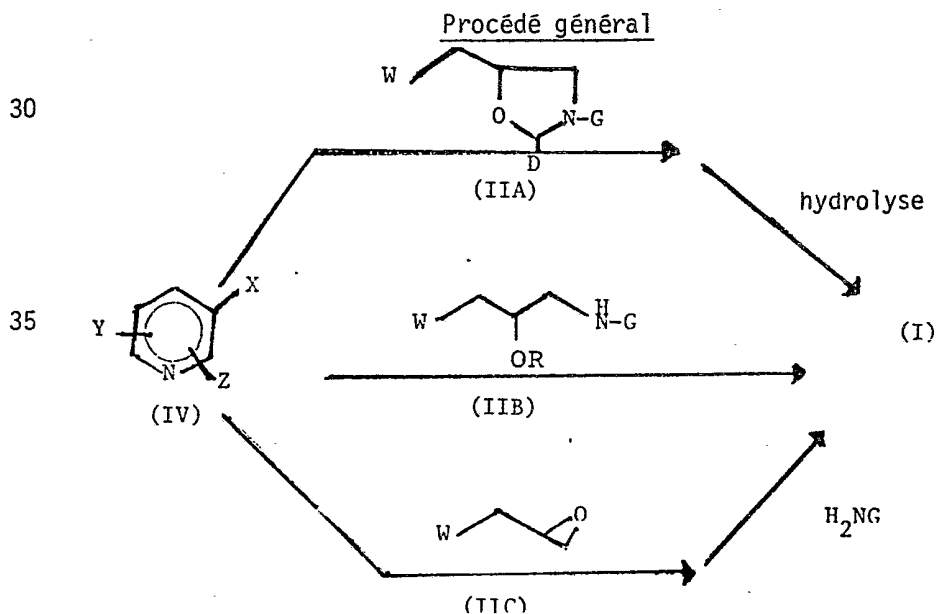
20 Il faut bien remarquer que les composés selon la présente invention impliquent toutes les formes d'isomères optiques, c'est-à-dire des mélanges d'énantiomères par exemple les modifications racémiques aussi bien que les énantiomères individuels. Ces énantiomères individuels sont couramment désignés conformément selon la rotation optique qu'elles produisent par
25 (+) et (-), (l) et (d), ou les combinaisons de ces symboles. Les symboles (L) et (D) et les symboles (S) et (R) qui signifient gauche et droite respectivement désignent une configuration spatiale absolue des énantiomères. Lorsqu'aucune désignation isomère n'est donnée pour un composé, il s'agit de la modification racémique.

30 Les tests biologiques effectués avec les composés présentant la formule I sur des animaux montrent qu'ils possèdent des propriétés vasodilatatrices puissantes en même temps que divers degrés de propriétés de blocage bêtaréceptrices adrénergiques et une activité sympathomimétique intrinsèque. Certains composés préférés donnent lieu à l'association particulière recherchée des actions précitées et les effets pharmacologiques secondaires
35 ou le manque de ces effets les rendent particulièrement convenables pour les utilisations dans des traitements cardiovasculaires spécifiques, par exemple en tant qu'antihypertensifs. L'utilité des composés de formule I

peut être montrée sur divers types d'animaux et notamment l'antagonisme de l'isoprotérénol chez le chien anesthésié et traité par voie intraveineuse (action bêtaréceptrice adrénergique), le rat spontanément hypertendu et le rat hypertendu par action de sel DOCA (action antihypertensive), le type de rat aux ganglions maintenus bloqués par l'angiotensine (action vasodilatatrice) et sur divers autres animaux et modèles de laboratoire (cf. Deitchman, et al., Journal Pharmacological Methods, 3, 311321, (1980). On a pu constater qu'aucune action tératogène ou mutagène n'est associée au composé de formule I.

Pour des utilisations en tant qu'agents antihypertensifs, vasodilatateurs, et/ou de blocage bêta-adrénergique, les médicaments selon la présente invention sont administrés par voie systémique, aussi bien par la voie orale que par la voie parentérale, en une quantité non toxique efficace d'un composé de formule I ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. Par quantité efficace, on entend la dose qui exerce l'activité pharmacologique recherchée telle que celle qui est mentionnée ci-dessus sans donner lieu à des actions secondaires toxiques indues, lorsqu'elle est administrée à des mammifères nécessitant un tel traitement. Les doses varient selon les sujets, la voie d'administration choisie dans un domaine prévu d'environ 0,1 mcg à 100 mg par kg de poids de corps du composé de formule I ou d'un de ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmacologique produisant en général l'action thérapeutique recherchée.

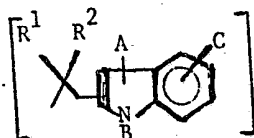
Les composés selon la présente invention peuvent être préparés par un grand nombre de procédés généraux convenables. Ce procédé implique le couplage d'une pyridine Z-substituée (IV) avec un propanol ayant un substituant W convenable ou intermédiaire de propanol (II) naissant:



Dans le procédé général précité:

D est un atome d'hydrogène, ou de préférence un radical phényle;

G est le radical



Z est un groupe hydroxyle ou un halogène, de préférence le chlore;

W est un halogène, de préférence le chlore lorsque Z est hydroxyle et est un radical hydroxyle lorsque Z est un halogène.

En général, le réactif portant hydroxyle est converti initialement en l'anion oxyde avec une base forte préalablement à la réaction avec l'intermédiaire portant l'halogène.

Ce procédé emploie des méthodes connues de la technique de préparation des 1-(amino substitués)-3-(hétéroxy)-2-propanols tels que décrites dans les brevets et publications cités ci-dessus. Ce procédé implique la réaction d'une pyridine substituée convenable avec soit:

- 1) un {3-(indolylalkyl)oxazolidin-5-yl}méthanol (ou halogénure de méthyle) de formule IIA, ou
- 2) un indolylalkyl-aminopropanediol (ou halopropanol) de formule IIB, ou
- 3) un glycidol de formule IIC.

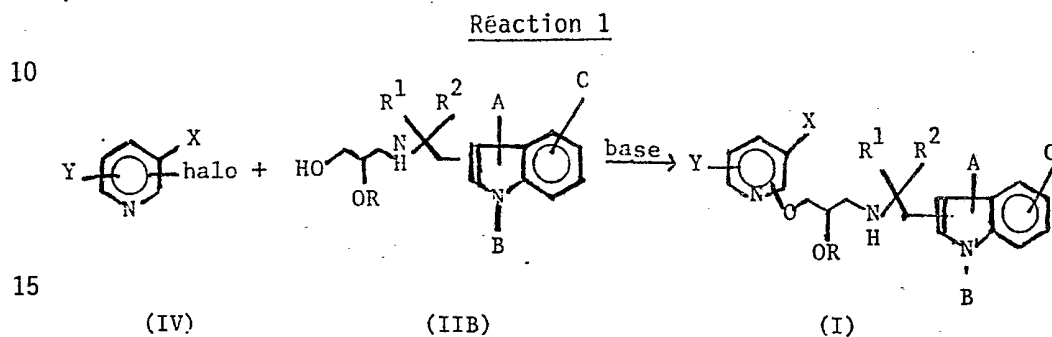
L'intermédiaire de réaction IV et IIA est converti en un produit I par hydrolyse dans les conditions acides. Cette hydrolyse est accomplie en présence d'acide minéral dilué ayant une concentration de 0,1N à 1N à des températures comprises entre 20 et 100°C. Le produit de formule I peut être récupéré en tant que base libre par neutralisation du mélange d'hydrolyse et récupération du précipité. Les sels d'addition d'acides peuvent être obtenus par évaporation du mélange de l'hydrolyse ou par réaction de la base libre avec l'acide. La purification est accomplie par les moyens classiques tels que recristallisation.

La conversion de l'intermédiaire époxyde résultant de la réaction de IV avec IIC en le produit de formule I est effectuée simplement par chauffage de l'époxy éther soit tel quel, soit en présence d'un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction avec une amine de formule H_2NG telle qu'indiquée ci-dessus. Ni catalyseur, ni agent de condensation n'est requis. Des solvants convenables peuvent consister en de l'éthanol à 95% quoique d'autres liquides organiques inertes vis-à-vis de la réaction dans laquelle les réactifs sont solubles puissent être employés. Ceux-ci, à titre d'exemples non limitatifs peuvent consister en benzène, tétrahydrofurane, dibutyléther, butanol, hexanol, méthanol, diméthoxyéthane, éthylène

glycol, etc. Les températures de réaction convenables sont comprises entre 60 et 200°C.

Le déroulement du procédé en une seule étape implique la réaction de IV avec IIB et ceci est la voie utilisée de préférence pour la synthèse des produits suivant la présente invention.

Ce procédé est illustré par l'équation réactionnelle spécifique suivante qui montre la méthode utilisée de préférence pour la synthèse précitée en tant que réaction I.

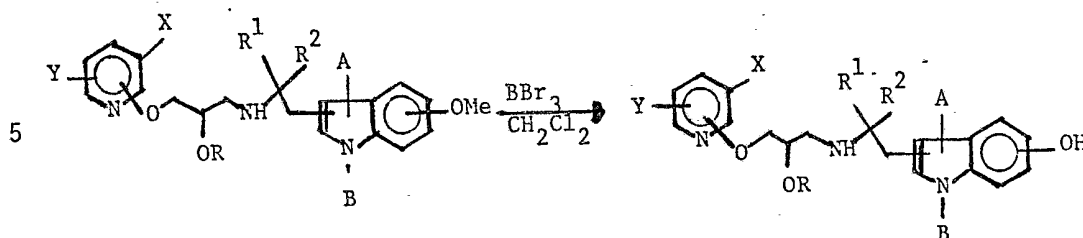


Dans le schéma précité, X, Y, R, R¹, R², A, B et C sont tels que définis dans la Formule I.

Ce procédé implique essentiellement le chauffage de l'halopyridine substituée choisie avec l'indolylalkylaminopropanol intermédiaire (IIB) convenable en présence d'une base, dans un milieu réactionnel comprenant un liquide organique inerte dans des conditions douces. Des bases fortes classiques telles que t-butoxyde de potassium, hydroxyde de potassium, hydrure de sodium peuvent être employées quoique que l'hydrure de sodium soit employé de préférence. De même, n'importe quels liquides organiques inerts peuvent être choisis en tant que milieu de réaction ou encore la cyanopyridine et l'indolylalkylaminopropanol peuvent être amenés à réagir tels quels en présence de la base. A titre d'exemples non limitatifs de solvants convenables, on peut citer benzène, toluène, tétrahydrofurane, dibutyléther, diméthoxyéthane, etc. Les températures réactionnelles convenables sont comprises entre 20 et 80°C. L'addition d'un éther couronne convenable, par exemple 18-couronne-6 éther aide à la mise en oeuvre de la réaction.

Les produits de formule I dans lesquels Y et/ou C sont un groupe hydroxy, sont préparés par clivage du précurseur méthoxy correspondant ainsi qu'il est montré dans la réaction 2.

Réaction 2



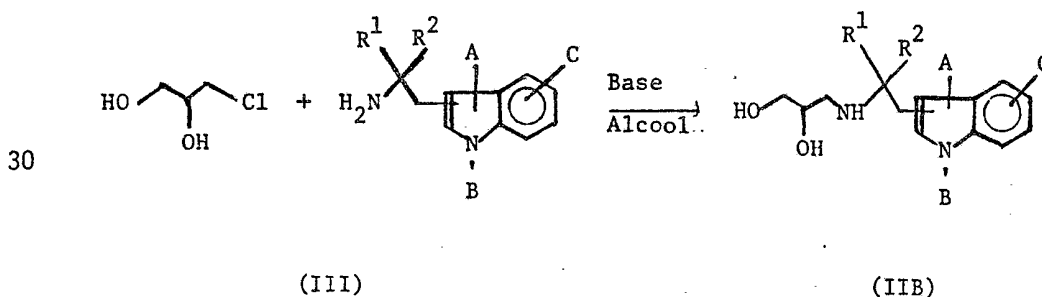
D'autres méthodes de synthèse conduisant à la conversion en produits hydroxylés, telle que l'hydrogénolyse de précurseurs benzyloxy sont bien connues de l'homme de l'art et peuvent être également appliquées dans ce cas.

Les halopyridines convenant à la mise en oeuvre de cette réaction sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparées à l'aide des méthodes classiques telles que celles qui sont indiquées dans la littérature technique. La préparation des pyridines trisubstituées qui leur sont apparentées est décrite dans le brevet des Etats Unis d'Amérique 4.329.351 délivré le 11 mai 1982 à Baldwin, et al. et dont la totalité du contenu est indiquée ici à titre de référence.

Les indolylalkylaminopropanols intermédiaires (IIB; R = H), intermédiaires produits par synthèse préférés sont préparés de façon convenable par réaction d'une indolylalkylamine substituée (III) appropriée avec le 3-chloro-1,2-propanediol dans de l'alcool au reflux contenant du carbonate de sodium. Ce procédé est illustré par l'équation réactionnelle 3.

25

Réaction 3

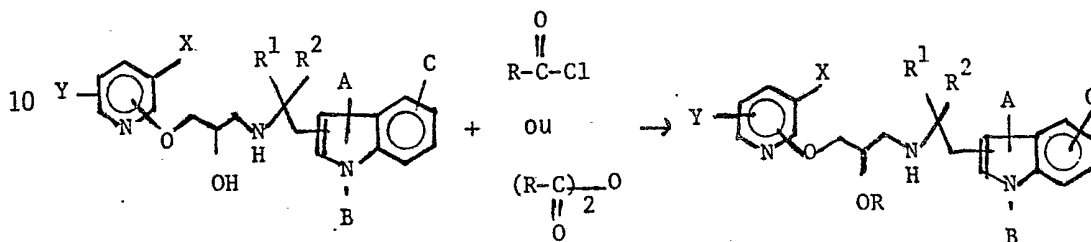


35 Dans ce schéma réactionnel 3, les groupes R¹, R², A, B et C sont tels que définis dans la formule I.

Les produits de formule I selon la présente invention dans lesquels R est autre qu'un atome d'hydrogène, sont préparés de façon convenable

par traitement du produit de formule I correspondant dans lequel R est un atome d'hydrogène par un agent d'acylation convenable tel qu'un halogénure d'acyle entre autres le chlorure d'undécanoyle, le chlorure de pivaloyle, le chlorure de benzoyle, le chlorure de para-méthoxybenzoyle ou des anhydrides tels que l'anhydride acétique et similaire. La réaction est illustrée par le schéma réactionnel suivant indiqué comme réaction 4:

Réaction 4



Les indolylalkylamines (III) sont décrites dans les brevets et articles de Kreighbaum, et al. précités dont la totalité de la description est indiquée ici à titre de référence ainsi que le contenu des références qui y sont indiquées. Quoique ces procédés dont on donne les références bibliographiques ci-dessus soient applicables à la préparation d'autres indolylalkylamines intermédiaires non spécifiquement décrits mais qui conviennent en tant qu'intermédiaires pour la présente invention, on reporte ci-dessous la synthèse des composés de formule III à titre d'exemple supplémentaire.

Les composés selon la présente invention peuvent être mis sous des formules convenant à des usages pharmaceutiques classiques pour conduire à l'obtention de compositions pharmaceutiques et notamment en forme de doses unitaires comprenant par exemple des pilules, capsules, poudres, granules, émulsions, suspensions et similaires. Les préparations solides contiennent l'ingrédient actif en mélange avec des excipients pharmaceutiquement acceptables et non toxiques tels que des diluants inertes, par exemple carbonate de calcium, carbonate de sodium, lactose, phosphate de calcium ou phosphate de sodium; des agents de granulation et de désintégration tels que par exemple maïs, amidon ou acide alginique; des agents de liaison par exemple amidon, gélatine ou acacia; et des agents de lubrification par exemple stéarate de magnésium, acide stéarique ou talc. Les comprimés peuvent ne pas être revêtus ou encore être revêtus par des techniques connues de façon à éviter leur désintégration et leur absorption dans le transit gastro-intestinal et ainsi assurer une action soutenue pendant une longue période de temps.

Des préparations liquides convenant à l'administration parentérale comprennent des solutions de suspensions ou émulsions des composés de formule I. Les suspensions aqueuses des formes de dosage pharmaceutique des composés de formule I contiennent l'ingrédient actif en mélange avec un
5 ou plusieurs excipients acceptables du point de vue pharmaceutique et non toxiques connus pour être utilisés avec avantage dans la fabrication de suspensions aqueuses. De tels excipients sont par exemple des agents de suspension tels que carboxyméthylcellulose de sodium, méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, alginate de sodium, polyvinyl pyrrolidone,
10 gomme adragante et gomme acacia. Des agents d'humidification ou de dégagement convenables sont des phosphatures existant à l'état naturel tels que par exemple lécithine, stéarate de polyoxyéthylène.

Les suspensions non-aqueuses peuvent être préparées par mise en suspension de l'ingrédient actif dans une huile végétale par exemple
15 l'huile d'olive, l'huile de sésame, ou l'huile de noix de coco, ou dans une huile minérale par exemple la paraffine liquide. Les suspensions peuvent contenir un agent épaississant tel que cire d'abeille, paraffine dure ou alcool cétyle. Des agents édulcorants et de parfum, généralement utilisés dans les compositions pharmaceutiques, peuvent également être com-
20 pris tels que saccharine, cyclamate de sodium, sucre et caramel pour conduire à l'obtention de préparations orales ayant du goût. Les compositions peuvent également contenir d'autres agents d'absorption, agents de stabilisation, agents d'humidification et tampons.

Les composés conformes à la présente invention, leur méthode de
25 préparation et leur activité biologique apparaîtront de façon plus détaillée à l'analyse des exemples suivants et des revendications jointes qui sont données à titre uniquement illustratif et ne doivent en aucune façon être considérés comme limitant l'invention quant à sa portée ou à sa valeur. Dans les exemples qui suivent utilisés pour illustrer le procédé
30 de synthèse précité, les températures sont exprimées en degré Celsius ($^{\circ}$), et les points d'ébullition sont donnés sans correction. Les caractéristiques des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) se réfèrent aux déplacements chimiques $\{\delta$ exprimé en tant que parties par million (ppm) $\}$, le tétraméthylsilane (TMS) étant utilisé en tant que référence. Les zones
35 relatives indiquées au cours des différents déplacements des données de spectre RMN H correspondent au nombre d'atomes d'hydrogène d'un type fonctionnel particulier dans la molécule. La nature des déplacements pour ce qui concerne leur multiplicité est indiqué sous la forme (bs) singulet

large, (s) singulet, (m) multiplet, ou (d) doublet.

Les abréviations employées sont DMSO-d₆: deutérodiméthylsulfoxyde, CDCl₃: deutérochloroforme et autrement sont classiques. Les descriptions des spectres infrarouges (IR) incluent uniquement les nombres d'ondes d'absorption (cm⁻¹) ayant les valeurs d'identification de groupe fonctionnel.

Les déterminations infrarouges sont effectuées sur un milieu dans lequel le diluant est du bromure de potassium (KBr). Les analyses élémentaires sont indiquées en tant que pourcentage en poids.

Synthèses intermédiaires

10 A.- Intermédiaires de formule III.

EXEMPLE 1

3-(2-amino-2-méthylpropyl)-6-méthoxyindole
(R¹ = R² = Me, A et B = H, C = 6-MeO)

A 15,2 ml d'une solution aqueuse refroidie à 25% de diméthylamine sont ajoutés, successivement et sous agitation et refroidissement continu, les produits suivants:

- . 16,9 ml d'acide acétique,
- . 7,2 ml de formaldéhyde à 37%,
- . 27 ml d'éthanol à 95%.

20 La solution agitée résultante est maintenue à -5-0°C à l'aide d'un bain de réfrigération tandis qu'on ajoute, par parties, 10,0 g (0,07 mole) de 6-méthoxyindole. Le mélange est agité et chauffé graduellement à 30° sur une période de 30 minutes, puis maintenu à 30°C sous agitation durant 3 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 25 10-15°C et acidifié par addition de 170 ml d'acide chlorhydrique 2N. Le mélange acide est décoloré (Darco G-60), filtré et le filtrat est rendu basique à l'aide de 245 ml de NaOH à 20% tout en étant refroidi et agité. On obtient un précipité brun huileux que l'on soumet à une extraction à l'éther, puis lave les extraits à l'aide d'eau, les sèche sur MgSO₄ et 30 les concentre jusqu'à l'obtention d'un résidu brun huileux (14 g). Le résidu est recristallisé dans l'isopropyléther et l'hexane et on obtient ainsi 9 g (rendement 65%) de 6-méthoxygramine sous forme d'un solide brun dont le point de fusion est de 88-90°C.

Un mélange formé de 7,7 g (0,04 mole) de 6-méthoxygramine, de 26,5 g (0,03 mole) de 2-nitropropane et de 1,7 g (0,04 mole) de pellets de NaOH, 35 est maintenu au reflux sous atmosphère d'azote durant 3 à 5 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, acidifié par addition d'acide acétique à 10% et extrait à l'aide d'éther. Les extraits

éthérés sont lavés à l'aide d'eau, séchés sur MgSO_4 et concentrés sous vide jusqu'à l'obtention d'un résidu. La recristallisation du résidu dans le mélange alcool isopropylique/eau conduit à l'obtention de 7,6 g (rendement 80%) de 3-(2-méthyl-2-nitropropyl)-6-méthoxyindole sous forme
 5 d'un solide brun dont le point de fusion est de 98-100°C.

Le composé de nitropropylindole et du nickel de Raney activé (4,2 g) sont combinés dans 80 ml d'éthanol à 95% et chauffés à température du reflux. Le chauffage est arrêté au moment où l'on commence à ajouter goutte à goutte de l'hydrate d'hydrazine à 85% (7,8 g) dans 8 ml d'éthanol
 10 à 95%. Le mélange réactionnel est alors chauffé à température du reflux durant 2 heures, puis refroidi à température ambiante puis filtré. Le filtrat est concentré jusqu'à l'obtention d'une huile résiduelle qui se solidifie lentement et que l'on recristallise dans le mélange acétate d'éthyle/éther isopropylique ce qui conduit à l'obtention de 4,2 g de pro-
 15 duit présentant un point de fusion de 125-128°C.

EXEMPLE 2

2-(2-amino-2-méthylpropyl)indole
 (R¹ = R² = Me, A, B, et C = H)

Une solution comprenant 10,0 g (0,06 mole) d'acide indole-2-carbo-
 20 xylique et 20,0 g (0,17 mole) de chlorure de thionyle dans 130 ml de Et_2O sec est agitée durant 12 à 18 heures à température ambiante et sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat est concentré jusqu'à l'obtention d'un résidu huileux que l'on reprend dans 150 ml de Et_2O sec. La solution éthérée est traitée par 80 ml de diméthylamine
 25 dans 90 ml de Et_2O . Le mélange réactionnel éthéré est concentré à sec et le résidu cristallisé dans l'alcool isopropylique. Le solide est isolé par filtration, on obtient ainsi 4,0 g (rendement 34%) du 2-indolylamide dont le point de fusion est de 181-183°C.

L'amide est dissoute dans 100 ml de THF et la solution est ajoutée
 30 goutte à goutte à une suspension agitée comprenant 3 g d'hydrure d'aluminium lithium dans 50 ml de THF sous atmosphère d'azote. Après chauffage à température du reflux durant 2 heures, le mélange réactionnel est refroidi et décomposé par une petite quantité d'eau et une solution de NaOH diluée. Le mélange est filtré, puis le filtrat concentré jusqu'à l'obtention d'un
 35 résidu huileux qui est repris dans l'éthanol absolu et traité par un léger excès de sulfate de diméthyle. La solution alcoolique résultante est agitée à température ambiante durant 4 heures, puis concentrée sous vide à sec; on obtient ainsi à titre de résidu le sel quaternaire de triméthylamine.

3,0 g (0,01 mole) du sel quaternaire brut sont combinés à 2,0 g (0,05mole) de pellets de NaOH et 15 ml de 2-nitropropane puis le mélange est chauffé à température du reflux sous atmosphère d'azote durant une heure. Le mélange épais sombre résultant est refroidi, dilué par addition, acidifié par de l'acide acétique jusqu'à un pH de l'ordre d'environ 6, puis soumis à une extraction à l'aide de Et₂O. Les extraits étherés sont combinés, lavés à l'aide d'eau, séchés sur MgSO₄ et concentrés jusqu'à l'obtention d'un résidu sombre que l'on chromatographie sur une colonne de silice, l'éluant consistant en chlorure de méthylène. L'élimination du chlorure de méthylène et la recristallisation de la matière brute dans le mélange alcool isopropylique/eau conduit à l'obtention de 0,4 g de 2-(2-méthyl-2-nitropropyl)indole sous forme d'un solide coloré crémeux dont le point de fusion est de 102-103°C.

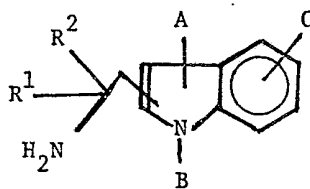
La réduction de ce produit nitré à l'aide de nickel de Raney et d'hydrazine conformément au procédé utilisé dans l'Exemple 1 précité, conduit à l'indoalkylamine recherché sous forme d'un solide blanc de point de fusion de 130-133°C.

Des exemples supplémentaires d'indoalkylamine sont susceptibles d'être obtenus et sont donnés dans le tableau I.

20

Indoalkylamines

Tableau I



25

(III)

Exemple	R ¹	R ²	A	B	C
3	Me	H	3-H	Me	H
4	Me	Me	2-Me	H	H
30 5	Me	Me	2-H	H	5-Br
6	Me	Me	2-H	H	5-OMe
7	H	Me	2-H	H	H
8	H	Me	2-Me	Me	5-OPr
9	H	Me	3-Me	Me	5-Br
35 10	Me	Me	2-H	H	6-OMe
11	Me	H	2-Et	H	4-Cl
12	Me	H	2-H	H	7-OMe

B.- Intermédiaires de formule II.

EXEMPLE 13

Hydrate de 3-[[2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthyl]amino]-1,2-propanediol (IIB)

5 Un mélange de 10,0 g (0,05 mole) d' α,α -diméthyl- β -(3-indolyl)éthamine, de 11,3 g (0,11 mole) de Na_2CO_3 , de 7,0 g (0,06 mole) de 3-chloro-1,2-propanediol et de 250 ml d'EtOH est agité pendant une durée d'une nuit à température du reflux. Après refroidissement, le mélange est filtré puis concentré sous vide. Le résidu est dissous dans EtOAc, décoloré à l'aide
10 de Darco G-60, puis évaporé jusqu'à un volume de 100 ml. La solution donne lieu à un dépôt consistant en un solide blanc que l'on recristallise dans EtOAc; on obtient ainsi 7,7 g (rendement 55%) d'un produit dont le point de fusion est de 112-114°C. Cette matière cristallise avec un cinquième de mole d'eau.

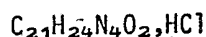
15 En utilisant d'autres intermédiaires de formule III, dans ce procédé ou dans un procédé similaire, on obtient aisément une variété d'intermédiaires de formule IIB.

Synthèses des produitsEXEMPLE 14

20 Chlorhydrate de 2-{2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)1,1-diméthyléthyl]amino]propoxy}-3-pyridinecarbonitrile
(Y = H, X = CN, R = H, R¹ et R² = Me, A, B, et C = H)
47,3 g (0,18 mole) de 3-[[2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthyl]amino]-1,2-propanediol et 7,6 g d'une dispersion à 57% dans l'huile, (soit
25 0,18 mole) d'hydrure de sodium sont agités dans 2,5 litres de toluène et chauffés à 70°C durant 3 heures sous atmosphère d'azote. Le mélange est alors laissé à refroidir à température ambiante tout en étant agité et on lui ajoute successivement 0,5 g de 18-couronne-6 éther, 62,1 g de K_2CO_3 anhydre pulvérulent sous forme de poudre (0,45 mole) et 25,0 g
30 (0,18 mole) de 2-chloro-3-cyanopyridine, puis l'ensemble est agité durant 42 heures supplémentaires. La concentration en sec conduit à un résidu que l'on sépare entre une phase d'eau chaude et EtOAc. Après refroidissement à température ambiante, la couche aqueuse est séparée, lavée à l'aide de EtOAc supplémentaire puis le produit du lavage est combiné à la couche de EtOAc originale. Les mélanges dans EtOAc sont séchés sur MgSO_4
35 et concentrés à chaud à environ la moitié de leur volume. Après refroidissement, ils précipitent un solide que l'on isole par filtration; on obtient ainsi environ 41 g (rendement 62%) du produit de base brut.

La conversion de la base en le chlorhydrate est effectuée par traitement d'une solution dans l'alcool isopropylique de la base avec HCl-éthanolique. La recristallisation du chlorhydrate brut dans l'éthanol absolu conduit à l'obtention d'un solide blanc dont le point de fusion
5 est de 181-183°C.

A l'analyse, pour le produit présentant la formule:



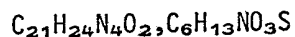
on obtient le résultat suivant:

		C	H	N
10	- calculés:	62,92	6,29	13,98
	- trouvés:	62,85	6,29	14,04
	RMN (DMSO-d ₆):	1,30 (6, s); 3,20 (4, m); 3,99 (3, m); 6,02 (1, d{4,0 Hz}); 7,30 (6, m); 8,31 (1, dd{2,0, 7,6 Hz}); 8,51 (1, dd{2,0, 5,6 Hz}); 8,82 (1, bs); 9,32 (1, bs); 11,27 (1, bs).		
15	IR (Kbr):	750, 1110, 1310, 1440, 1460, 1580, 1588, 2230, 2790, 2980, et 3400 cm ⁻¹ .		

Préparation du cyclamate

Le cyclamate peut être préparé par traitement de la base brute
20 qui a été synthétisée ci-dessus (2 g de base brute) par l'acide cyclamique (1 g) dans 50 ml de méthanol. La solution méthanolique est chauffée, filtrée puis le filtrat concentré sous vide; on obtient ainsi un résidu que l'on cristallise dans 10 ml d'acétonitrile. La recristallisation du sel brut dans le mélange méthanol-acétonitrile conduit à l'obtention de
25 2 g d'un solide blanc dont le point de fusion est de 172-174°C.

A l'analyse, pour le produit présentant la formule:



on obtient le résultat suivant:

		C	H	N
30	- calculés:	59,65	6,87	12,89
	- trouvés:	59,74	6,77	12,82

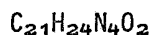
EXEMPLE 15

4-{2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl]amino]propoxy}-3-pyridinecarbonitrile

35 A l'aide du procédé de l'Exemple 14, en utilisant 10,4 g (0,04 mole) de 3-[[2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthyl]amino]-1,2-propanediol, 1,7 g (0,04 mole) d'hydrure de sodium, 550 ml de toluène, 5,5 g (0,04 mole) de 4-chloro-3-cyanopyridine [cf. Wieland et Biener, Chem. Berichte, 96,

pages 268-274, (1963)]; 0,11 g de 18-couronne-6 éther et 13,7 g (0,1 mole) de K_2CO_3 anhydre pulvérulent, on obtient 15 g d'une matière ayant l'aspect d'une gomme. Cette gomme subit une chromatographie sur colonne de silice, éluée à l'aide de chlorure de méthylène (90 parties), méthanol (10 parties) et hydroxyde d'ammonium (1 partie) pour produire deux fractions. La deuxième fraction a être éluee contient 6,8 g d'une gomme que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle; on obtient ainsi 5 g d'un solide dont le point de fusion est de 124-126°C. La recristallisation de ce matériau dans l'acétate d'éthyle conduit à l'obtention de 4,2 g d'un solide blanc dont le point de fusion est de 126-128°C.

A l'analyse, pour le produit présentant la formule:



on obtient le résultat suivant:

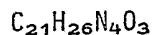
	C	H	N
15 - calculés:	69,21	6,64	15,38
- trouvés:	69,42	6,75	15,65
RMN (DMSO- d_6):	1,00 (6, s); 1,55 (1, bs); 2,75 (4, m); 3,90 (1, m); 4,27 (2, m); 5,10 (1, bs); 7,25 (6, m); 8,64 (1, d{6,0 Hz}); 8,78 (1, s); 10,82 (1, bs).		
20 IR (KBr):	745, 1010, 1190, 1290, 1315, 1455, 1495, 1520, 1590, 2225, 2970, et 3400 cm^{-1} .		

EXEMPLE 16

2- {2-hydroxy-3- {2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl} amino} propoxy} -3-pyridinecarboxamide

25 A l'aide d'un procédé similaire à celui qui est indiqué dans l'Exemple 4 ci-dessus, 10,5 g (0,04 mole) de 3- {2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthyl} amino}-1,2-propanediol, 1,7 g (0,04 mole) d'hydrure de sodium, 400 ml de toluène, 5,6 g (0,04 mole) de 2-chloronicotinamide, 0,11 g de 18-couronne-6-éther et 13,8 g (0,1 mole) de K_2CO_3 anhydre pulvérulent sont amenés à réagir, ce qui conduit à l'obtention de 17 g d'une gomme résiduelle. Cette gomme est chromatographiée sur une colonne de silice, l'éluant consistant en 90 parties de chlorure de méthylène, 10 parties de méthanol et 1 partie d'hydroxyde d'ammonium. Les fractions contenant le produit sont combinées, concentrées jusqu'à l'obtention d'un résidu que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle; on obtient ainsi 5,2 g d'une matière dont le point de fusion est de 68-72°C et dont la recristallisation dans l'acétate d'éthyle et le séchage dans un four sous vide conduit à l'obtention de 4 g d'un solide blanc dont le point de fusion est de 131-133°C.

A l'analyse, pour le produit présentant la formule:



on obtient le résultat suivant:

	C	H	N	
5	- calculés:	65,95	6,86	14,65
	- trouvés:	65,80	6,85	14,31
RMN (DMSO-d ₆): 1,03 (6, s); 2,77 (4, m); 3,95 (1, m); 4,46 (2, m);				
7,20 (6, m); 7,81 (2, bs); 8,30 (2, d{6,1 Hz});				
10,85 (1, bs).				
10	IR (KBr):	740, 780, 1100, 1235, 1430, 1460, 1585, 1670, 2970, 3330		
et 3470 cm ⁻¹ .				

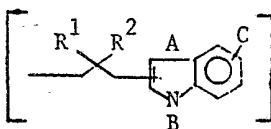
EXEMPLE 17

Conversion des dérivés méthoxy en
dérivés hydroxy - procédés généraux

- 15 On dissout le dérivé méthoxy dans le chlorure de méthylène et agite sous atmosphère d'azote, tout en maintenant le mélange refroidi à l'aide d'un bain de glace. On ajoute, goutte à goutte, 3 équivalents de tribromure de bore dans une solution de chlorure de méthylène. Après cette addition, on enlève le bain de glace et poursuit l'agitation du mélange réactionnel à température ambiante durant 6 à 8 heures. On refroidit à nouveau le mélange réactionnel à l'aide d'un bain de glace, puis on décompose l'excès de réactif par addition d'un excès d'H₂O goutte à goutte, ce qui provoque la production d'une matière gommeuse qui précipite. La phase surnageante est séparée par décantation de la matière gommeuse que l'on rince
- 20 à l'aide de deux parties d'eau. La gomme est dissoute dans de l'eau chaude, traitée par du charbon actif Darco, filtrée et le filtrat refroidi est rendu basique par addition de dioxyde d'ammonium jusqu'à obtention d'un pH d'environ 8. Le précipité résultant est filtré, lavé à l'aide d'eau, séché puis purifié ultérieurement par chromatographie sur une colonne de gel
- 30 de silice et élution à l'aide de 90 parties de CHCl₃, 10 parties de méthanol et 1 partie de NH₄OH. La concentration des fractions contenant le produit conduit à l'obtention d'un résidu que l'on recristallise dans un mélange éthanol-eau; on obtient ainsi le dérivé hydroxy pur.

En partant des pyridine et indolylalkylamine convenables, il est possible de produire, par synthèse, des exemples supplémentaires de composés de formule I, en opérant suivant pratiquement les mêmes procédures que celles qui sont décrites ci-dessus. Certains produits additionnels, de formule I, susceptibles d'être préparés par synthèse sont consignés dans le tableau 2.

G dans ces formules représente le groupe:



5 qui est évidemment fonction de l'intermédiaire III choisi (cf. exemples 1 à 12).

TABLEAU 2

Exemple	Formule	Exemple	Formule
10 18		25	
15 19		26	
20 20		27	
21		28	
25 22		29	
30 23		30	
35 24			

Tests de détermination biologique

Ces tests biologiques sont utilisés pour déterminer le profil cardiovasculaire d'un certain nombre de composés de formule I tant dans leur activité de vasodilatateur que dans leur activité de blocage bêta-adrénér-
5 gique.

EXEMPLE 31

L'efficacité des agents anti-hypertenseurs, autres que les agents de blocage récepteurs bêta-adrénergiques, est en général déterminée chez le rat spontanément hypertendu. Les valeurs de pression sanguine sont dé-
10 terminée sur les animaux testés préalablement puis 24 h après administration des doses orales de 50 mg/kg de composés testés. Le pourcentage de variation observé dans le rythme cardiaque est également noté. Une chute de la pression sanguine de l'ordre de 19 à 24 mm de mercure est considérée comme "questionnable". Les indications "active" et "inactive" correspondent à
15 des diminutions supérieures ou inférieures à cette gamme de valeur.

EXEMPLE 32

Des rats aux ganglions maintenus bloqués par l'angiotensine sont utilisés dans des tests de détermination de l'activité vasodilatatrice des composés. Des variations en pourcentage de la pression sanguine chez les
20 rats anesthésiés 30 minutes après leur avoir administré les doses par voie intraveineuse sont déterminées. Les doses administrées par voie intraveineuse contiennent le composé testé à raison de 3 mg/kg de poids de corps. L'activité limite est définie en tant que 15 à 20% de chute de la pression sanguine mesurée 30 minutes après l'administration. Les indica-
25 tions "active" et "inactive" sont des valeurs supérieures ou inférieures à ce domaine de valeur.

EXEMPLE 33

La pression sanguine diastolique et les réponses du rythme cardiaque à une dose déterminée fixée d'isoprotérénol utilisé en tant que témoins,
30 sont déterminées avant puis 15 minutes après administration de doses graduées du composé testé, l'administration se faisant par voie intraveineuse sur un intervalle de 3 minutes à des chiens anesthésiés. Une partie d'une artère fémorale et d'une veine sont catérisées pour déterminer la pression sanguine et pour administrer les médicaments dissous dans une
35 solution saline. Les vaginules sont sectionnées bilatéralement dans la région mid-cervicale de la nuque et les chiens ventilés par voie mécanique (à l'aide du respirateur Harvard) à l'aide d'air ambiant selon un débit de 20/minute et un volume par à-coup de 20 ml/kg. Le rythme cardiaque est

surveillé à l'aide d'un cardiotelemetry réglé par le pouls sous pression. Toutes les mesures sont consignées sur un enregistreur de type Beckman R-612. L'effet du médicament est exprimé en termes de doses cumulatives (microgramme/kg) provoquant une inhibition de 50% du résultat de l'iso-

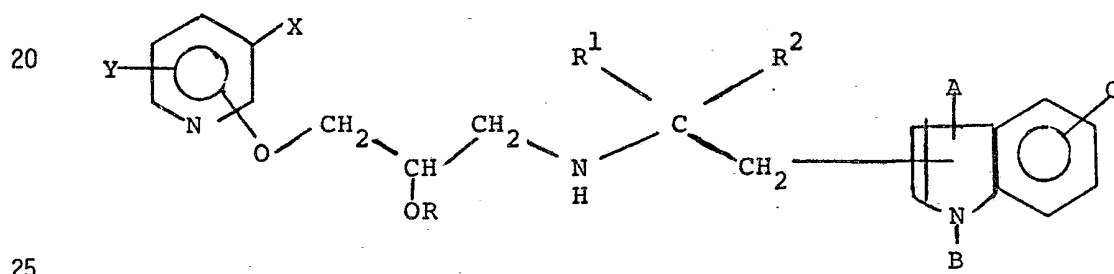
5 protérénol.

Les abréviations suivantes utilisées dans la présente description et aux revendications auxquelles elles donnent lieu, ont les significations suivantes:

- . Ph = groupe phényle;
- 10 . Pr = groupe propyle;
- . Me = groupe méthyle;
- . Et = groupe éthyle.

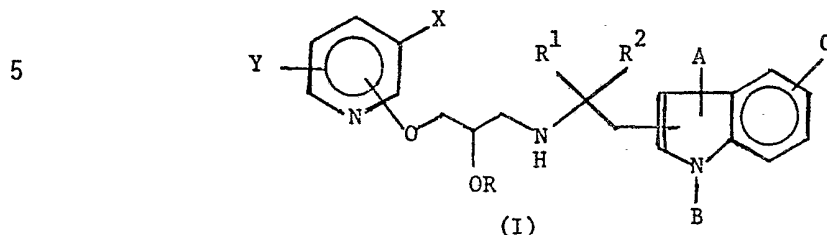
Une convention généralement utilisée en chimie et en organique moderne a été utilisée dans cette description. Pour les structures de

15 type alkyle, on a indiqué en raccourci, le nombre de carbone et de groupes hydrogènes. Ainsi, par exemple, la formule I peut être mise sous la forme suivante:



REVENDICATIONS

1.- A titre de produit industriel nouveau, un composé présentant la formule:



10 ainsi que ses sels d'addition d'acides dans laquelle:

- X est choisi dans le groupe comprenant $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, ou $-\text{CO}_2\text{R}^c$ avec R^a et R^b indépendamment l'un de l'autre consistant en hydrogène ou R^c ; R^c pouvant être un radical alkyle inférieur comprenant 1 à 4 atomes de carbone, aryle, ou (alkyle inférieur) aryle;
- 15 Y est un deuxième substituant de ce noyau pyridine et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkoxy inférieur en C_1 à C_4 , (alkoxy inférieur) aryle, hydroxy, ou

20 $\text{C}-\text{O}-\text{alkyle}$ dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone;

la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy étant associée à la pyridine en position 2 ou 4;

R est un atome d'hydrogène ou un radical $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}$, L consistant en un radical alkyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone, phényle, ou phénalkyle;

25

R^1 , R^2 , A et B consistent indépendamment l'un de l'autre en un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

C est un substituant du noyau benzène de l'indole et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;

30

le système indolyne étant lié par sa position 2 ou 3.

2.- Un composé selon la revendication 1 dans lequel la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy est liée à la pyridine en position 2.

3.- Un composé selon la revendication 1 dans lequel le noyau indolyne est lié par sa position 3.

35

4.- Un composé selon la revendication 2 ou 3, dans lequel:

X est un radical cyano ou amido;

Y est un atome d'hydrogène;

R est un atome d'hydrogène;

R¹ et R² sont des radicaux alkyles inférieurs;

A et B sont un atome d'hydrogène;

5 C est un atome d'halogène, d'hydrogène, ou un groupe hydroxy, alkyle ou alkoxy.

5.- Un composé selon la revendication 1, consistant en 2-{2-hydroxy-3-{{2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl}amino}propoxy}-3-pyridine-carbonitrile ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

10 6.- Le sel d'addition d'acide cyclamique du composé selon la revendication 5.

7.- Le sel d'addition d'acide chlorhydrique du composé selon la revendication 5.

15 8.- Un composé selon la revendication 1, consistant en 4-{2-hydroxy-3-{{2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl}amino}propoxy}-3-pyridine-carbonitrile ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

9.- Un composé selon la revendication 1 consistant en 2-{2-hydroxy-3-{{2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl}amino}propoxy}-3-pyridine-carboxamide ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

20 10.- A titre de médicament exerçant une action vasodilatatrice chez un mammifère, composition contenant un composé selon une quelconque des revendications 1 à 9.

11.- A titre de médicament pour traiter l'hypertension, toute composition contenant un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

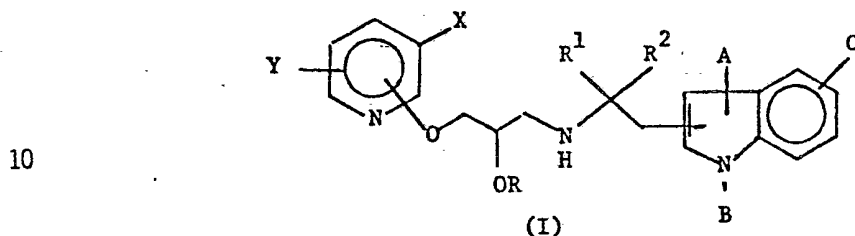
25 12.- Composition pharmaceutique sous forme de doses unitaires convenant à une administration systémique à un mammifère, ladite composition comprenant un support pharmaceutiquement inerte et une quantité non toxique d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

30 13.- Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé de formule I est le 2-{2-hydroxy-3-{{2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl}amino}propoxy}-3-pyridinecarbonitrile ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

35 14.- Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé de formule I est le 4-{2-hydroxy-3-{{2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl}amino}propoxy}-3-pyridinecarbonitrile ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

15.- Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé de formule I est le 2-{2-hydroxy-3-{{2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl}amino}propoxy}-3-pyridinecarboxamide ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

5 16.- Procédé de préparation d'un composé présentant la formule:



et de ses sels d'addition d'acides dans lesquels:

15 X est choisi dans le groupe comprenant -CHO, -CN, -CF₃, -CONR^aR^b, ou -CO₂R^c avec R^a et R^b indépendamment l'un de l'autre consistant en hydrogène ou R^c; R^c pouvant être un radical alkyle inférieur comprenant 1 à 4 atomes de carbone, aryle, ou (alkyle inférieur) aryle;

20 Y est un deuxième substituant de ce noyau pyridine et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkoxy inférieur en C₁ à C₄, (alkoxy inférieur) aryle, hydroxy, ou

0
" C-O-alkyle dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone;

25 la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy étant associée à la pyridine en position 2 ou 4;

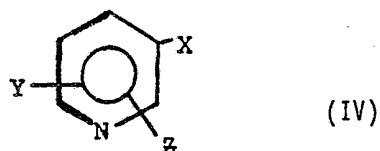
R est un atome d'hydrogène ou un radical -C(=O)-L, L consistant en un radical alkyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone, phényle, ou phénalkyle;

30 R¹, R², A et B consistent indépendamment l'un de l'autre en un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

C est un substituant du noyau benzène de l'indole et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy; et

35 le système indolylole étant lié par sa position 2 ou 3, ledit procédé consistant:

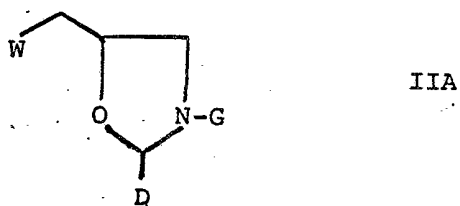
(a) à coupler une pyridine ayant un substituant Z de formule IV:



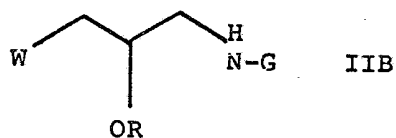
5

dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus et Z est un groupe hydroxyle ou un halogène, avec un propanol ayant un substituant W ou un propanol naissant intermédiaire II choisi dans le groupe

10 comprenant le composé IIA, IIB et IIC:



15



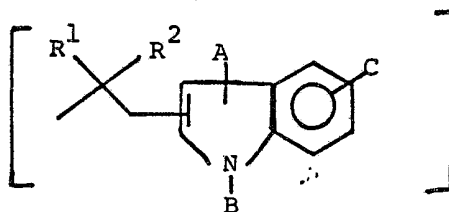
20



25

dans lesquels D est un atome d'hydrogène, un groupe phényle et de préférence un groupe phényle; et G est le radical

30



35

dans lequel: R^1 , R^2 , A, B, et C sont tels que définis ci-dessus; et où W est un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore lorsque Z est un groupe hydroxyle et W est un hydroxyle lorsque Z est un halogène; et

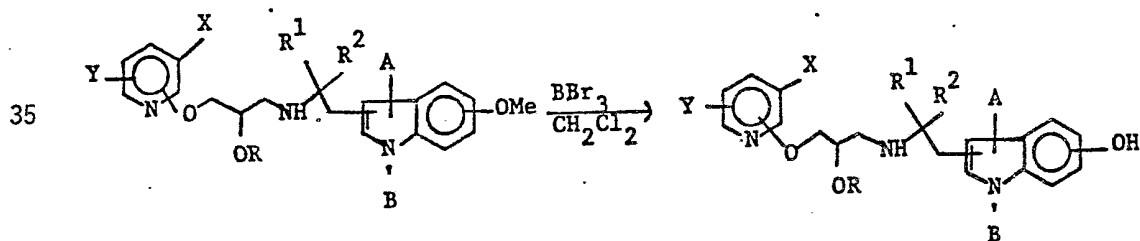
- (b) i) lorsque le composé IIA réagi avec le composé IV à convertir le produit qui en résulte par hydrolyse dans des conditions acides dudit composé I;
- ii) lorsque le composé IIC réagi avec le composé IV cela forme un époxy éther, le procédé comprenant alors une étape supplémentaire de chauffage dudit époxyéthersoit tel quel, soit en présence d'un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction avec une amide de formule H_2NG dans laquelle G est tel que défini ci-dessus de façon à former ledit composé I.

17.- Un procédé selon la revendication 16, dans lequel on utilise ledit composé IIB, dans lequel W est un groupe hydroxyle, lorsque Z est un halogène et ledit couplage de l'étape (a) comprend le chauffage des composés IV avec un composé IIB en présence d'une base, la réaction s'effectuant dans des conditions douces dans un liquide organique inerte.

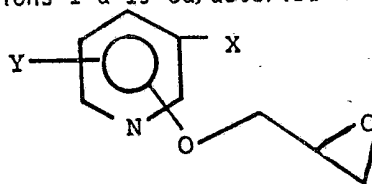
18.- Un procédé selon la revendication 16, dans lequel ladite hydrolyse dans des conditions acides fait emploi d'un acide minéral dilué dont la concentration est comprise entre 0,1N et 1N et à des températures comprises entre 20 et 100°C, ledit procédé incluant également une étape de récupération soit:

- (a) du produit de formule I en tant que base libre de neutralisation du mélange de l'hydrolyse et récupération du précipité, ou
- (b) les sels d'addition d'acides qui en résultent par évaporation du mélange d'hydrolyse ou par réaction de la base libre avec un acide.

19.- Un procédé selon la revendication 16, dans lequel Y et/ou C dans lesdits produits de formule I sont un groupe hydroxy, ledit procédé comprenant le procédé selon la revendication 16 dans lequel ledit composé IIB est utilisé et incluant également une étape de clivage du précurseur méthoxy correspondant par la réaction selon le schéma réaction II suivant:



20.- Un composé intermédiaire de la préparation du composé selon une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisé en ce qu'il présente la formule:

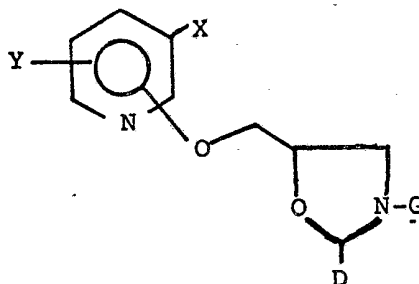


et ses sels d'addition d'acides, dans laquelle:

- X est choisi dans le groupe comprenant -CHO, -CN, -CF₃, -CONR^aR^b, ou -CO₂R^c avec R^a et R^b indépendamment l'un de l'autre consistant en hydrogène ou R^c; R^c pouvant être un radical alkyle inférieur comprenant 1 à 4 atomes de carbone, aryle, ou (alkyle inférieur) aryle;
- Y est un deuxième substituant de ce noyau pyridine et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkoxy inférieur en C₁ à C₄, ou (alkoxy inférieur) aryle, ou hydroxy, ou C(=O)-alkyle dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone; et

la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy étant associée à la pyridine en position 2 ou 4.

21.- Un composé intermédiaire de la préparation au composé selon une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisé en ce qu'il présente la formule:



et ses sels d'additions d'acides dans laquelle:

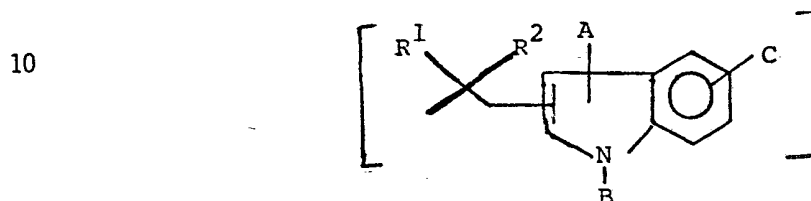
- X est choisi dans le groupe comprenant -CHO, -CN, -CF₃, -CONR^aR^b, ou -CO₂R^c avec R^a et R^b indépendamment l'un de l'autre consistant en hydrogène ou R^c; R^c pouvant être un radical alkyle inférieur comprenant 1 à 4 atomes de carbone, aryle, ou alkyle inférieur aryle;
- Y est un deuxième substituant de ce noyau pyridine et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkoxy inférieur en C₁ à C₄, ou alkoxy inférieur aryle, ou hydroxy, ou

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O}-\text{alkyle} \end{array}$ dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone; et

la chaîne latérale indolylalkylaminopropoxy étant associée à la pyridine en position 2 ou 4;

D est un atome d'hydrogène ou un radical phényle, et de préférence est un radical phényle:

G est un radical



15 dans lequel R^1 , R^2 , A et B indépendamment l'un de l'autre consistent en un hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

C est un substituant sur le noyau benzène de l'indole et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou un groupe hydroxy; et

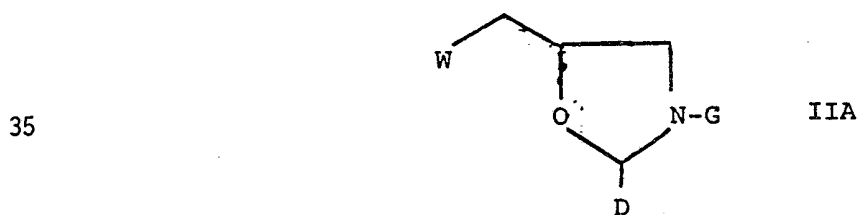
20 le système indolyle est lié en position 2 ou 3.

22.- Un procédé de préparation du composé selon la revendication 20, ledit procédé comprenant le couplage d'une pyridine ayant un substituant Z de formule IV



(IV)

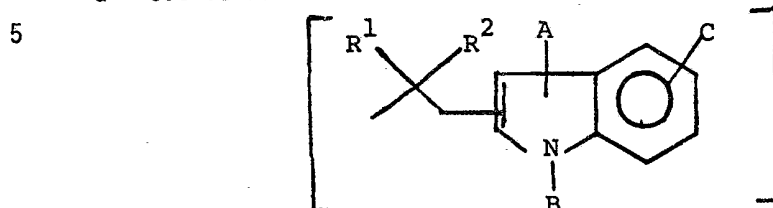
30 dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendication 20, et dans laquelle Z est un hydroxy ou un halogène avec un propanol ayant un substituant W ou du propanol naissant intermédiaire, de formule IIA



dans laquelle:

D est un atome d'hydrogène ou un radical phényle et de préférence un radical phényle; et

G est le radical



10 dans lequel R^1 , R^2 , A et B indépendamment l'un de l'autre consistent en un hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

C est un substituant sur le noyau benzène de l'indole et consiste en un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou un groupe hydroxy; et

15 dans laquelle W est un atome d'halogène et de préférence de chlore lorsque Z est un hydroxyle et W est un hydroxyle lorsque Z est un halogène.

23.- Un procédé de préparation du composé selon la revendication 21, ledit procédé comprenant le couplage d'une pyridine ayant un substituant Z de formule IV



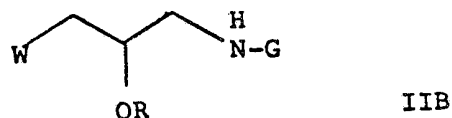
(IV)

25 dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendication 21, et dans laquelle Z est un groupe hydroxy ou un atome d'halogène avec un propanol ayant un substituant W ou un propanol naissant intermédiaire de formule IIC



35 dans laquelle W est un atome d'halogène de préférence de chlore lorsque Z est un hydroxyle et dans laquelle W est un hydroxyle lorsque Z est un halogène.

24.- Un composé intermédiaire de la préparation du composé selon une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisé en ce qu'il présente la formule IIB

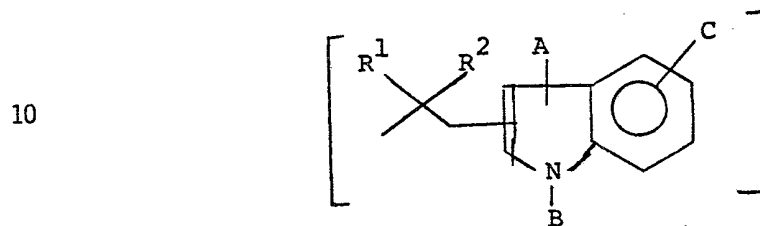


dans laquelle:

W est un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle;

R est un atome d'hydrogène ou un groupe $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-L}$, L étant choisi dans le
 5 groupe comprenant le radical alkyle ayant de 1 à 10 atomes de car-
 bone, phényle, phényle substitué ou phénalkyle; et dans laquelle

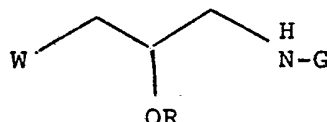
G est le radical de formule



dans laquelle R¹, R², A et B indépendamment l'un de l'autre consistent en un
 15 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

C est un substituant sur le noyau benzène de l'indole que l'on choisit
 dans le groupe comprenant les atomes d'hydrogène et d'halogène et
 les radicaux alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou le groupe hydroxy.

25.- Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 24
 20 présentant la formule IIB:

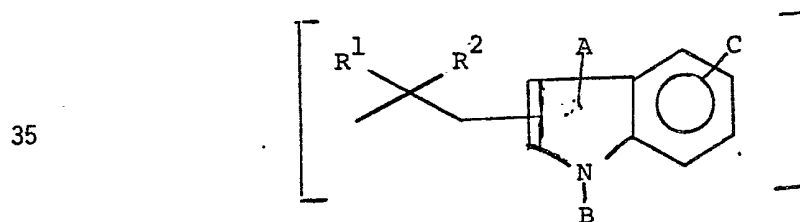


25 dans laquelle:

W est un halogène ou un groupe hydroxyle; et

R est un atome d'halogène ou un groupe $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-L}$, L étant choisi dans le
 30 groupe comprenant les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, phényle, phényle
 substitué ou phénalkyle; et dans laquelle

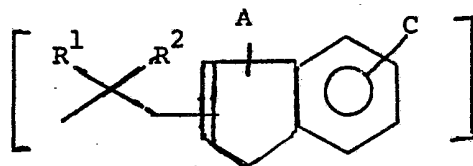
G est le radical de formule



dans laquelle R^1 , R^2 , A et B indépendamment l'un de l'autre consistent en un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, et

- C est un substituant sur le noyau benzène de l'indole choisi dans le groupe comprenant les atomes d'hydrogène et d'halogène et les radicaux alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou le groupe hydroxy,
- 5 ledit procédé consistant à faire réagir un composé de formule III

10



dans laquelle A, B, R^1 , R^2 , et C sont tels que définis ci-dessus, avec un 3-chloro-1,2-propanediol dans de l'alcool à température du reflux et une base qui consiste de préférence en du carbonate du sodium.