



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

①

⑪ CH 685 630 A5

⑤① Int. Cl.⁶: C 07 D 209/14
C 07 D 209/18
A 61 K 31/405

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 1133/93

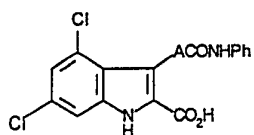
㉔ Date de dépôt: 15.04.1993

㉓ Priorité(s): 16.04.1992 GB 9208492

㉔ Brevet délivré le: 31.08.1995

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1995㉓ Titulaire(s):
Glaxo S.p.A., Verona (IT)㉓ Inventeur(s):
Cugola, Alfredo, Verona (IT)
Gaviraghi, Giovanni, Verona (IT)㉔ Mandataire:
A. Kerr AG, Patentanwälte, Arlesheim⑤④ **Dérivés de l'indole.**

⑤⑦ L'invention concerne le composé de la formule (I):



(I)

dans laquelle A représente un radical éthényle non substitué en configuration trans (E) ou un ester métaboliquement labile ou un sel physiologiquement compatible de ce composé, qui sont des antagonistes des aminoacides excitateurs. L'invention concerne aussi un procédé de préparation des composés en question, ainsi que leur emploi en médecine.



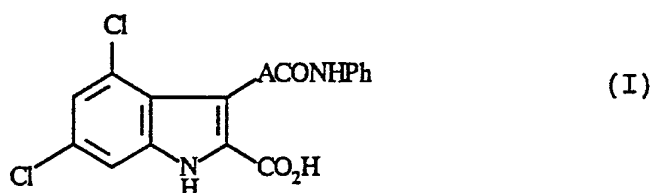
Description

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole, des procédés de préparation de ces dérivés, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leur emploi en médecine. De manière plus particulière, l'invention est relative à des dérivés de l'indole qui constituent des antagonistes puissants et spécifiques des aminoacides excitateurs.

Le brevet des E.U.A. n° 4 960 786 révèle que certains dérivés de l'indole 2-carboxyliques constituent des antagonistes des aminoacides excitateurs. Le brevet EP-A 396 124 enseigne également que des dérivés de l'indole 2-carboxyliques sont efficaces dans le domaine thérapeutique pour le traitement de troubles du système nerveux central (SNC) qui résultent d'un dommage neurotoxique ou de maladies neurodégénératives.

Nous avons découvert à présent un nouveau dérivé du 2-carboxyindole qui possède une activité antagoniste puissante et spécifique au site liant la glycine, insensible à la strychnine, logée sur le complexe récepteur de NMDA.

Par conséquent, la présente invention a pour objet un composé de la formule (I):



dans laquelle A représente le radical éthényle non substitué en configuration trans (E), ou un sel ou un ester métaboliquement labile de ce composé.

Pour l'utilisation en médecine, les sels du composé de la formule (I) doivent être physiologiquement compatibles. Cependant, d'autres sels peuvent être intéressants en vue de la préparation du composé de la formule (I), ou de sels physiologiquement compatibles de celui-ci. Par conséquent et sauf indication contraire, lorsque l'on se réfère à des sels dans le présent mémoire descriptif et les revendications qui le terminent, on entend désigner à la fois des sels d'addition avec des bases physiologiquement compatibles et des sels d'addition avec des bases physiologiquement incompatibles du composé de la formule (I).

Les sels d'addition avec des bases physiologiquement compatibles appropriées du composé de la formule (I) comprennent des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux, comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium et des sels d'ammonium formés avec des aminoacides (par exemple, la lysine et l'arginine) et des bases organiques (par exemple, la procaïne, la phénylbenzylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine et la N-méthylglucosamine).

Il faut bien comprendre que le composé de la formule (I) peut être produit *in vivo* par le métabolisme d'un promédicament convenable. Des promédicaments de ce genre peuvent être, par exemple, des esters physiologiquement compatibles et métaboliquement labiles du composé de la formule (I). Ceux-ci peuvent être formés par l'estérification, par exemple, de n'importe lequel ou lesquels des radicaux acide carboxylique dans le composé apparenté de la formule (I) sous, lorsque cela se révèle être approprié, protection préalable de n'importe quels autres radicaux réactifs présents dans la molécule, suivie d'une déprotection éventuellement nécessaire. A titre d'exemples d'esters métaboliquement labiles de ce genre, on peut citer les esters alkyls en C₁-C₄, par exemple les esters méthyle et éthyle, les esters aminoalkyls substitués ou non substitués (par exemple, les esters du type aminoéthyle, 2-(N,N-diéthylamino)éthyle, ou 2-(4-morpholino)éthyle, ou des esters acyloxyalkyls, comme des esters acyloxy-méthyle ou 1-acyloxyéthyle, par exemple pivaloyloxyméthyle, 1-pivaloyloxyéthyle, acétoxy-méthyle, 1-acétoxyéthyle, 1-méthoxy-1-méthyl-éthylcarbonyloxyéthyle, 1-benzoyloxyéthyle, isopropoxycarbonyloxyméthyle, 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle, cyclohexylcarbonyloxyméthyle, 1-cyclohexylcarbonyloxyéthyle, cyclohexyloxycarbonyloxyméthyle, 1-cyclohexyloxycarbonyloxyéthyle, 1-(4-tétrahydropyranyloxycarbonyloxy)éthyle ou 1-(4-tétrahydropyranyloxycarbonyloxy)-éthyle.

Le composé de la formule (I) et les sels et esters métaboliquement labiles de ce composé peuvent former des solvates, par exemple des hydrates et la portée de l'invention s'étend également à ces solvates.

Les sels préférés du composé de la formule (I) comprennent le sel de potassium et, plus particulièrement, le sel de sodium.

Des esters métaboliquement labiles préférés du composé de la formule (I) comprennent des esters alkyls en C₁-C₄, plus spécialement des esters méthyle ou éthyle, aminoalkyls, plus particulièrement 2-(4-morpholino)éthyle, ou acyloxyalkyls, par exemple acétoxméthyle, pivaloxyméthyle, 1-cyclohexyloxycarbonyloxyéthyle ou 1-(4-tétrahydropyranyloxycarbonyloxy)éthyle.

Le composé de la formule (I) et/ou ses sels physiologiquement compatibles sont des antagonistes d'acides aminés excitateurs. Ils sont plus particulièrement de puissants antagonistes au site liant la glycine, insensible à la strychnine, associé au complexe récepteur de NMDA. En tant que tels, ils consti-

tuent de puissants antagonistes du complexe récepteur de NMDA. De surcroît, les composés conformes à la présente invention font preuve d'un avantageux éventail d'activités, y compris une bonne biodisponibilité et une bonne durée d'action. Par conséquent, ces composés sont intéressants pour le traitement ou la prévention de dommages neurotoxiques ou de maladies neurodégénératives. Ainsi, les composés conviennent au traitement de troubles neurotoxiques qui suivent l'attaque cérébrale, l'attaque thromboembolique, l'attaque hémorragique, l'ischémie cérébrale, le vasospasme cérébral, l'hypoglycémie, l'amnésie, l'hypoxie, l'anoxie, l'arrêt cardiaque par asphyxie périnatale. Les composés conviennent au traitement de maladies neurodégénératives chroniques, comme la maladie d'Huntingdon, la démence sénile d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la démence due à des infarctus multiples, du type acidémie glutarique, l'état d'épilepsie, les lésions par contusion (par exemple, les lésions de la moelle épinière), la neurodégénération induite par une infection virale (par exemple, SIDA, encéphalopathie), le syndrome de Down, l'épilepsie, la schizophrénie, la dépression, l'anxiété, la douleur, la vessie neurogénique, les troubles de la vessie dus à une irritation, la pharmacodépendance, y compris des symptômes de privation d'alcool, de cocaïne, d'opiacés, de nicotine, de benzodiazépine.

L'action puissante et sélective du composé conforme à la présente invention au site liant la glycine, insensible à la strychnine, présent sur le complexe récepteur de NMDA, peut aisément être déterminée par mise en œuvre de procédés d'essais classiques. Ainsi, l'aptitude à lier le site liant la glycine, insensible à la strychnine, a été déterminée en se servant du procédé de Kishimoto H. et collaborateurs, *J. Neurochem* 1981, 37, 1015-1024. La sélectivité de l'action du composé conforme à la présente invention pour le site de glycine, insensible à la strychnine, a été confirmée par des études effectuées sur d'autres récepteurs d'acides aminés excitateurs, ionotropes, connus. Ainsi, on a constaté que le composé conforme à l'invention ne manifestait que peu ou pas d'affinité pour le récepteur d'acide kaïnique (kaïnite), pour le récepteur d'acide d' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA) ou au site liant le NMDA.

On a également constaté que les composés de l'invention inhibaient les convulsions induites par le NMDA chez des souris, en se servant du procédé de Chiamulera C. et collaborateurs, *Psychopharmacology* (1990) 102, 551-552.

L'activité neuroprotectrice des composés de la présente invention a également été démontrée sur une préparation d'occlusion d'artère cérébrale médiane chez des souris, en utilisant le procédé décrit par Chiamulera C. et collaborateurs, *European Journal of Pharmacology* 216 (1992), 335-336. Les composés furent actifs lorsqu'on les administra avant ou après l'ischémie.

Par conséquent, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé de la formule (I) ou de ses esters métaboliquement labiles ou sels physiologiquement compatibles, en vue du traitement thérapeutique et, plus particulièrement, comme médicament pour antagoniser les effets d'acides aminés excitateurs sur le complexe récepteur de NMDA.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de la formule (I) et/ou d'un ester métaboliquement labile ou d'un sel physiologiquement compatible, de ce composé, en vue de la fabrication d'un médicament destiné à antagoniser les effets d'acides aminés excitateurs sur le complexe récepteur de NMDA.

Un procédé pour antagoniser les effets d'acides aminés excitateurs sur le complexe récepteur de NMDA est caractérisé en ce que l'on administre à un patient qui en a besoin une quantité antagoniste d'un composé de la formule (I) et/ou d'un ester métaboliquement labile ou d'un sel physiologiquement compatible, de ce composé.

Les spécialistes de la technique comprendront parfaitement bien que toute référence dans le présent mémoire à un traitement s'étend aussi bien à la prophylaxie qu'au traitement proprement dit de symptômes ou de maladies établis.

On comprendra également que la proportion d'un composé de l'invention nécessaire pour procéder à un traitement peut varier avec la nature de l'état à traiter, en fonction également du mode d'administration et de l'âge et de l'état du patient et que cette quantité est finalement laissée à la discrétion du médecin soignant. Cependant, en général, les doses utilisées pour le traitement de l'être humain adulte fluctuent typiquement de 2 à 800 mg par jour, en fonction du mode d'administration.

Ainsi, en vue de l'administration par la voie parentérale, la dose quotidienne variera de 20 à 100 mg, de préférence de 60 à 80 mg. Pour l'administration par la voie orale, on utilisera une dose quotidienne fluctuant, de manière typique, de 200 à 800 mg, par exemple de 400 à 600 mg.

La dose souhaitée peut commodément être présentée sous forme de dose unique, ou sous forme de doses subdivisées, administrées à des intervalles appropriés, par exemple, deux, trois, quatre et plus de quatre doses subdivisées, par jour.

Bien qu'il soit possible que, en vue de son utilisation thérapeutique, on puisse administrer un composé conforme à l'invention sous forme de produit chimique brut, il est cependant préférable de présenter l'ingrédient actif sous forme de composition pharmaceutique.

Par conséquent, la présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de la formule (I), ou un ester métaboliquement labile ou un sel pharmaceutiquement compatible, de ce composé, en même temps qu'un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables et, éventuellement, d'autres ingrédients thérapeutiques et/ou prophylactiques. Le ou les excipients ou véhicules doivent être «acceptables» au sens d'être com-

patibles avec les autres ingrédients de la composition et ne pas être délétères pour le patient à qui on administre la composition.

Les compositions de l'invention comprennent celles qui se présentent sous une forme spécialement adaptée à l'administration par la voie orale, buccale, parentérale, par inhalation ou insufflation, sous forme d'implant et par la voie rectale. On préfère recourir à l'administration parentérale.

Des comprimés et des gélules convenant à l'administration par la voie orale peuvent contenir des excipients classiques, comme des agents liants, par exemple un sirop, la gomme d'acacia, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, un mucilage d'amidon ou de polyvinylpyrrolidone; des charges, par exemple, le lactose, le sucre, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol; des lubrifiants, par exemple, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le polyéthylène glycol ou la silice; des agents de désintégration, par exemple, la fécule de pomme de terre ou l'amidonglycolate de sodium, ou des agents mouillants, comme le laurylsulfate de sodium. Les comprimés peuvent être enrobés selon des procédés bien connus des spécialistes. Des préparations liquides à administrer par la voie orale peuvent se présenter sous la forme, par exemple, d'émulsions, de solutions, de suspensions aqueuses ou huileuses, de sirops ou d'élixirs, ou bien elles peuvent se présenter sous forme d'un produit sec destiné à être conditionné avec de l'eau ou tout autre véhicule approprié avant l'emploi. De telles préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques, comme des agents de mise en suspension, par exemple du sirop de sorbitol, de la méthylcellulose, du glucose/sirop de sucre, de la gélatine, de l'hydroxyéthylcellulose, de la carboxyméthylcellulose, un gel de stéarate d'aluminium, ou des graisses comestibles hydrogénées; des agents émulsifs, par exemple la lécithine, le monooléate de sorbitan ou la gomme d'acacia; des véhicules ou excipients non aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles), par exemple, l'huile d'amande, l'huile de noix de coco fractionnée, des esters huileux, le propylène glycol ou l'alcool éthylique, et des agents de conservation, par exemple, des p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle ou l'acide ascorbique. On peut également présenter les compositions sous forme de suppositoires, par exemple, contenant des bases pour suppositoires classiques, comme le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

En vue de l'administration par la voie buccale, la composition peut adopter la forme de comprimés ou de pastilles, que l'on fabrique de manière classique.

La composition conforme à la présente invention peut être prévue pour l'administration parentérale par injection ou perfusion continue. Des compositions destinées à l'injection peuvent se présenter sous forme de doses unitaires dans des ampoules, ou sous forme de récipients qui en contiennent des doses multiples avec un conservateur additionnel. Les compositions peuvent adopter des formes comme des suspensions, des solutions, ou des émulsions, dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme des agents de mise en suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. En alternative, l'ingrédient actif peut aussi se présenter sous la forme d'une poudre destinée à être conditionnée avec un véhicule convenable, par exemple de l'eau apyrogène, stérile, avant l'emploi.

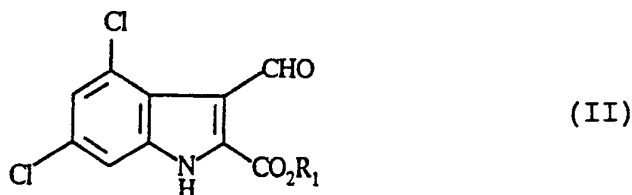
En vue de l'administration par inhalation, les composés conformes à la présente invention sont commodément délivrés sous la forme d'une composition se présentant comme un spray d'aérosol, à partir de conditionnements sous pression, en recourant à l'emploi d'un propulseur approprié, tel que le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoréthane, l'anhydride carbonique ou tout autre propulseur approprié, tel que le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoréthane, l'anhydride carbonique ou tout autre gaz convenable, ou à partir d'un nébuliseur. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose unitaire peut être déterminée en prévoyant une valve débitant une quantité dosée de substance active.

En alternative, pour l'administration par inhalation ou insufflation, les composés conformes à la présente invention peuvent se présenter sous la forme d'une composition de poudre sèche, par exemple un mélange pulvérulent du composé et d'un véhicule convenable, comme le lactose ou l'amidon. La composition pulvérulente peut se présenter sous forme de dose unitaire, par exemple, dans des gélules ou des cartouches, par exemple en gélatine, ou dans des conditionnements du type blister à partir desquels la poudre peut être administrée à l'aide d'un inhalateur ou d'un insufflateur.

On peut également présenter la composition conforme à l'invention sous forme de préparation dépôt. Les compositions à longue durée d'action de ce genre peuvent s'administrer sous la forme d'une implantation (sous-cutanée ou intramusculaire) ou par injection intramusculaire. Ainsi, par exemple, on peut présenter les composés conformes à l'invention avec des matières hydrophobes ou polymériques convenables (par exemple, sous forme d'une émulsion dans une huile acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous forme de dérivés médiocrement solubles, par exemple sous forme d'un sel médiocrement soluble.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent contenir de 0,1 à 99% de l'ingrédient actif, commodément de 30 à 95% de l'ingrédient actif, dans le cas de comprimés et de gélules et de 3 à 50% d'ingrédients actifs dans le cas de préparations liquides.

Le composé de la formule (I) et ses sels ou esters métaboliquement labiles peuvent se préparer par la réaction de l'indole de la formule (II), dans laquelle R_1 représente un radical protégeant la fonction carboxyle:



10 avec un ylure du phosphore capable de convertir le groupe CHO en radical ACONHPh, réaction suivie, si cela se révèle nécessaire ou souhaitable, d'une ou plusieurs des opérations suivantes:

- 15 (1) élimination du groupe protégeant la fonction carboxyle;
 (2) conversion d'un composé, dans lequel R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical protégeant la fonction carboxyle en un sel ou un ester métaboliquement labile de celui-ci.

Des radicaux R₄ protégeant la fonction carboxyle, qui conviennent, comprennent les groupes allyle, alkyle, trichloralkyle, trialkylsilylalkyle ou arylméthyle, tels que benzyle, nitrobenzyle ou trityle.

20 Selon une forme de réalisation de ce procédé, on peut entreprendre la réaction en utilisant un ylure de phosphore de la formule (III):



25 dans laquelle R₂ représente un radical alkyle ou phényle.

On procède à la réaction dans un solvant aprotique, tel que l'acétonitrile, ou un éther, comme le 1,4-dioxanne et, de préférence sous chauffage, par exemple jusqu'à une température de 40 à 120°C.

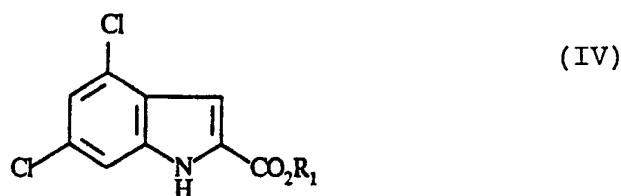
Le groupe R₁ protégeant la fonction carboxyle peut être éliminé par mise en œuvre de procédés classiques, bien connus pour la suppression de tels radicaux. Ainsi, le groupe R₁ peut être enlevé par hydrolyse en utilisant un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de lithium, dans un solvant, comme l'éthanol, opération suivie, si cela se révèle souhaitable ou nécessaire, de l'addition d'un acide approprié, par exemple l'acide chlorhydrique, pour obtenir l'acide carboxylique libre correspondant.

On peut préparer des sels physiologiquement compatibles ou acceptables des composés de la formule (I) en traitant l'acide par la base appropriée, par exemple un hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, dans un solvant approprié, comme un alcool, par exemple le méthanol.

On peut préparer des esters métaboliquement labiles d'un composé de la formule (I) par l'estérification du groupe acide carboxylique ou d'un sel de celui-ci ou par transestérification en utilisant des procédés classiques. Ainsi, par exemple, on peut préparer des esters d'acides acyloxyalkyliques en faisant réagir l'acide carboxylique libre, ou un sel de celui-ci, avec l'halogénure d'acyloxyalkyle convenable, dans un solvant approprié, comme le diméthylformamide. En vue de l'estérification du radical carboxyle libre, on entreprend, de préférence, cette réaction en présence d'un halogénure d'ammonium quaternaire, comme le chlorure de tétrabutylammonium ou le chlorure de benzyltriéthylammonium.

On peut préparer des esters aminoalkyliques par transestérification d'un ester alkyle correspondant, par exemple l'ester méthylique ou éthylique, par réaction avec l'aminoalcool correspondant, à une température élevée, par exemple de 50 à 150°C.

On peut préparer des composés de la formule (II) par le traitement de l'indole (IV):



dans laquelle R₁ possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées, par le N-méthylformanilide et l'oxychlorure de phosphore, dans un solvant, comme le 1,2-dichloréthane.

60 Les indoles de la formule (IV) sont des composés connus, ou bien peuvent se préparer par mise en œuvre de procédés analogues à ceux décrits pour les composés connus.

En vue de permettre une compréhension plus totale de l'invention, on donnera ci-dessous les exemples suivants, mais à titre illustratifs uniquement.

65 Dans les intermédiaires et les exemples, sauf indication contraire, on a déterminé les points de fusion (P. F.) à l'aide d'un appareil de détermination des points de fusion Gallenkamp et ils représentent

des valeurs non corrigées. Toute température est indiquée en °C. Les spectres infrarouges ont été mesurés avec un instrument FT-IR. Les spectres de résonance magnétique protonique (¹H-NMR) ont été enregistrés à 300 MHz, les glissements ou déplacements chimiques sont indiqués en ppm sous (d) à partir de Me₄Si, utilisés à titre de standard interne et sont désignés comme étant des singlets (s), des doublets (d), des doublets de doublets (dd), des triplets (t), des quartets (q) ou des multiplets (m). On a procédé à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (Merck AG Darmstadt, République Fédérale d'Allemagne). On a utilisé les abréviations qui suivent dans le texte: EA = acétate d'éthyle, CH = cyclohexane, DCM = dichlorométhane, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, DMF = N,N-diméthylformamide, MeOH = méthanol. Tlc se rapporte à la chromatographie en couche mince sur plaques de silice. On a séché la solution sur du sulfate de sodium anhydre.

Intermédiaire I

4.5-Dichlorindole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de pyruvate d'éthyle (2,05 ml) dans de l'éthanol absolu (38 ml), on a lentement ajouté de l'acide sulfurique concentré (0,5 ml) sous vigoureuse agitation. On a agité le mélange ainsi obtenu à 23°C pendant 10 minutes, puis on y a ajouté du chlorhydrate de 3,5-dichlorophénylhydrazine (4 g) par fractions. On a chauffé le mélange au reflux pendant 4 heures, on l'a refroidi jusqu'à 23°C, on l'a versé dans de l'eau froide (500 ml) et on l'a extrait par de l'éther diéthylique (3 × 300 ml). On a séparé et séché les couches organiques. On a évaporé le solvant sous pression réduite de façon à obtenir le 2-(3,5-dichlorophénylhydrazone)propionate d'éthyle, sous forme d'un solide jaune (5 g; Tlc DCM, R_f = 0,79, 0,47) et d'un mélange d'isomères E et Z. On a introduit le solide dans de l'acide polyphosphorique (20 g) sous agitation et on a chauffé le mélange à 45°C pendant 20 minutes de façon à obtenir un produit brun que l'on a cristallisé à l'aide d'éthanol à 95% (300 ml), de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous forme de solide jaune-brun (3,3 g; P.F. 180°C; Tlc DCM, R_f = 0,54).
IR(CDCl₃) V_{max}(cm⁻¹) 3440 (NH), 1772–1709 (C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) 9,00(s), 7,28(d), 4,42(q), 1,42(t).

Intermédiaire II

3-Formyl-4,6-dichlorindole-2-carboxylate d'éthyle

On a agité une solution de N-méthylformanilide (5,19 g) et d'oxychlorure de phosphore (5,53 g) à 23°C pendant 15 minutes. On a ajouté du 1,2-dichloréthane (60 ml) et l'intermédiaire I (6 g) et on a agité la suspension ainsi obtenue à 80°C pendant 6 heures. On a versé le mélange réactionnel dans une solution aqueuse à 50% d'acétate de sodium (300 ml), de manière à recueillir, par filtration, le composé indiqué dans le titre sous forme de solide jaune (4,1 g; Tlc EA/CH:4/6, 5 R_f = 0,4).
IR(Nujol) V_{max}(cm⁻¹) 1726 (C=O), 1663 (C=O), 1556 (C=C), 2725–2669 (CH).
¹H-NMR (DMSO) 13,15(s), 10,60(s), 7,54(d), 7,40(d), 4,43(q), 1,36(t).

EXEMPLE 1

3-[2-(phénylcarbamoyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate d'éthyle (E)

On a ajouté du DBU (319 mg) à une suspension agitée de bromure de phénylcarbamoylméthyltriphenylphosphonium (1 g) dans de l'acétonitrile (10 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. On a poursuivi l'agitation à 0°C pendant 15 minutes, puis on a ajouté l'intermédiaire (II) (680 mg) et on a porté le mélange au reflux pendant 6 heures. Après dilution avec du dichlorométhane (15 ml), on a recueilli le précipité formé par filtration, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous forme de solide blanc (380 mg; Tlc EA/CH:3/7, R_f = 0,5).
IR(Nujol) V_{max}(cm⁻¹) 3305–3288 (NH), 1678–1662 (C=O), 1627–1601 (C=C).
¹H-NMR (DMSO) 12,61(s), 10,20(s), 8,27(d), 7,73(d), 7,52(d), 7,36–7,30(m), 7,06(m), 6,77(d), 4,39(q), 1,36(t).

EXEMPLE 2

Acide 3-[2-(phénylcarbamoyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylique (E)

A une solution de l'exemple 1 (250 mg) dans de l'éthanol (2,5 ml), on a ajouté de l'hydroxyde de lithium (104 mg) à 23°C. On a agité le mélange réactionnel à 50°C pendant 6 heures, puis on a évaporé le solvant et on a dissous le résidu dans de l'eau (5 ml). On a acidifié la couche aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 1N, jusqu'à ce qu'un solide blanc précipitât. On a recueilli ce dernier par filtration et on l'a séché de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide blanc (230 mg).
IR(Nujol) V_{max}(cm⁻¹) 3402–3281–3192 (OH, NH) 1661 (C=O), 1607–1579 (C=C).
¹H-NMR (DMSO) 12,4(s), 10,1(s), 8,50(d), 7,74(d), 7,48(s), 7,27(t), 7,16(s), 7,11(d), 6,99(t).

EXEMPLE 3Sel de sodium de l'acide 3-[2-(phénylcarbamoyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylique (E)

On a ajouté goutte à goutte du méthanol à une suspension d'acide 3-[2-(phénylcarbamoyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylique (E) (200 mg) dans de l'hydroxyde de sodium 0,5M (1,01 ml) jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Après 15 minutes d'agitation, on a évaporé la solution jusqu'à siccité et on a séché le résidu à 50°C pendant 12 heures de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide blanc (150 mg).

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3404–3126 (NH), 1624 (C=O), 1600 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 11,9(s), 10,06(s), 8,59(d), 7,75(d), 7,44(d), 7,27(t), 7,21(d), 7,10(d), 6,98(t).

EXEMPLE 43-[2-(phénylaminocarbonyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate de 2-[2-(N,N-diéthylamino)éthyle] (E)

On a agité du 3-[2-(phénylcarbamoyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate d'éthyle (E) (0,3 g) et de la N,N-diéthyléthanolamine (1,3 g) pendant 20 minutes avant d'ajouter du carbonate de sodium (0,078 g) et on a ensuite porté le mélange à 70°C pendant 24 heures. On a concentré la solution sous vide et on a laissé reposer le résidu jusqu'au lendemain de manière à obtenir un précipité blanc. La filtration et la cristallisation dans de l'acétate d'éthyle ont donné le composé indiqué dans le titre sous forme d'un solide blanc (0,13 g; Rf 0,65 = DCM/MeOH:8/2).

Rf(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1676 (C=O), 1624 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,52(s), 10,18(s), 8,22(d), 7,70(d), 7,50(d), 7,32(d), 7,31(t), 7,04(t), 6,73(d), 4,36(t), 2,75(t), 2,49(q), 0,90(t).

EXEMPLE 53-[2-(phénylaminocarbonyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate de 2-[4-(2'-N-morpholino)éthyle] (E)

On a agité un mélange de 3-[2-(phénylcarbamoyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate d'éthyle (E) (400 mg), de 4-(2-hydroxyéthyl)morpholine (7 ml) et d'acide p-toluènesulfonique (15 mg) à 130°C pendant 120 heures. On a dilué le mélange à l'eau et on l'a extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml). On a séché les extraits organiques, on les a concentrés et on a recueilli le précipité pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide blanc (110 mg; Rf 0,51 = DCM/MeOH:9/1, P.F. = 266–267°C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 10,21(s), 8,28(d), 7,75(d), 7,56–7,35(d,d), 7,35(t), 7,08(t), 6,74(d), 4,46(t), 3,54(m), 2,43(m), 2,70(t).

EXEMPLE 6(a) 3-[2-(phénylaminocarbonyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate de 2-(t-butylcarbonyloxy-méthyle) (E)

On a dissous le produit de l'exemple 2 (200 mg) dans du DMF (4 ml) et on y a ajouté du chlorure de tétrabutylammonium (168 mg). Après une agitation de 0,5 heure, on a ajouté goutte à goutte du pivalate de chlorométhyle (118 mg) et on a agité le mélange 3 réactionnel à la température ambiante pendant 48 heures.

On a dilué le mélange à l'eau et on l'a extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). On a lavé la couche organique avec une saumure, on l'a séchée et évaporée de façon à obtenir un produit brut que l'on a purifié par chromatographie éclair de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide jaune (190 mg), le produit possédant un point de fusion de 205°C.

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3383–3308 (NH), 1747 (C=O), 1688 (C=O), 1634–1603 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,75(s), 10,22(s), 8,22(d), 7,73(d), 7,54(d), 7,36(d), 7,33(t), 7,07(t), 6,79(d), 6,02(s), 1,15(s).

Suivant le même mode opératoire général, on a préparé le composé ci-dessous:

(b) 3-[2-(phénylaminocarbonyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate de 2-[1-(tétrahydro-4-pyranne-4-yloxy)carbonyloxy]éthyle] (E)

On a obtenu le composé indiqué dans le titre à partir de la substance de l'exemple 2 (200 mg) dans du DMF sec (11 ml), de chlorure de benzyltriéthylammonium (178 mg) et de chlorure de 1-(tétrahydro-4-H-pyranne-4-yloxy)carbonyloxyéthyle (244 mg), après 4 jours d'agitation à la température ambiante,

sous la forme d'un solide jaune (209 mg) possédant un point de fusion de 209°C.

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1749 (C=O), 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,73(s), 10,22(s), 8,21(d), 7,72(d), 7,53(d), 7,34(d), 7,32(t), 7,05(t), 6,90(q), 6,76(d), 4,76(m), 3,72(m), 1,87–1,53(m), 1,61(d).

5

(c) 3-[2-(Phénylaminocarbonyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate de 2-[1-(cyclohexyloxy)-carbonyloxy]éthyle] (E)

10

On a obtenu le composé indiqué dans le titre à partir de la substance de l'exemple 2 (300 mg) dans du DMF sec (8 ml), du chlorure de benzyltriéthylammonium (178 mg) et de chlorure de 1-(cyclohexyloxy)-carbonyloxy-éthyle (242 mg), après une agitation de 0,5 heure à la température ambiante, sous forme d'un solide jaune (170 mg) possédant un point de fusion de 125°C.

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1730 (C=O).

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,71 (sO), 10,21(s), 8,21(d), 7,71(d), 7,51(d), 7,36–7,26(m), 7,05(t), 6,85(q), 6,76(d), 4,54(m), 1,79(m)n 1,51–1,1(m), 1,6(d).

(d) 3-[2-(phénylaminocarbonyl)éthényl]-4,6-dichlorindole-2-carboxylate de 2-[(méthoxycarbonyl)-méthyle] (E)

20

On a obtenu le composé indiqué dans le titre à partir de la substance de l'exemple 2 (200 mg) dans du DMF sec (4 ml), de chlorure de tétrabutylammonium (168 mg) et de chloracétate de méthyle (85 mg), après une agitation de 48 heures à la température ambiante, sous la forme d'un solide de teinte blanc cassé (210 mg) possédant un point de fusion de 241–242°C.

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3348 (NH); 1749 (C=O), 1672 (C=O), 1634–1610 (C=C).

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,8(s), 10,21(s), 8,28(d), 7,72(d), 7,54(d), 7,38–7,28(m), 7,06(t), 6,48(d), 5,02(s), 3,73(s).

EXEMPLES PHARMACEUTIQUES

30

A Gélules/comprimés

Ingrédient actif	200,0 mg
Amidon 1500	32,5 mg
Cellulose microcristalline	60,0 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Stéarate de magnésium	1,5 mg

40

On mélange l'ingrédient actif aux autres excipients. On peut utiliser le mélange pour remplir des gélules en gélatine ou en vue de le comprimer pour façonner des comprimés en utilisant des poinçons convenables. On peut enrober les comprimés en se servant d'enrobages et de techniques d'enrobage classiques.

45

B Comprimé

Ingrédient actif	200,0 mg
Lactose	100,0 mg
Cellulose microcristalline	28,5 mg
Povidone	25,0 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Stéarate de magnésium	1,5 mg

60

On mélange l'ingrédient actif au lactose, à la 15 cellulose microcristalline et à une partie de la croscarmellose sodique. On granule le mélange avec la povidone, après dispersion dans un solvant approprié (par exemple l'eau). Après séchage et broyage, on mélange les granules aux excipients résiduels. On peut comprimer le mélange en se servant de poinçons appropriés et enrober les comprimés en utilisant des enrobages et des techniques d'enrobage classiques.

65

C Composition pour injection

	Ingrédient actif	0,1–7,00 mg/ml
5	Phosphate de sodium	1,0–50,00 mg/ml
	NaOH jusqu'à l'obtention du pH voulu (plage 3–10)	
	Eau pour injection jusqu'à	1 ml

10 On peut introduire la composition dans des récipients en verre (ampoules) avec un bouchon de caoutchouc (fioles, seringues) et une coiffe étanche en un métal plastique (fioles seulement).

D Poudre sèche destinée à être mélangée à un véhicule convenable

15	Ingrédient actif	0,1–100,00 mg
	Mannitol jusqu'à	0,02–5,00 mg

20 On introduit la poudre dans des seringues ou des fioles en verre, avec un bouchon de caoutchouc et une coiffe étanche en un métal plastique (fioles seulement).

E Cartouches pour inhalation

		mg/cartouche
25	Ingrédient actif (micronisé)	5,00
	Lactose jusqu'à	25,00

30 On micronise l'ingrédient actif dans un broyeur à énergie de fluide jusqu'à se situer dans une plage de fins calibres des particules, avant de procéder au mélange à du lactose de qualité pour fabrication de comprimés normale dans un mélangeur à énergie élevée. On introduit le mélange pulvérulent dans un récipient pour dose unitaire convenable, comme un blister ou une gélule, en vue de l'utilisation dans un dispositif d'inhalation ou d'insufflation convenable.

35 L'affinité du composé de l'invention pour le site liant la glycine, insensible à la strychnine, a été déterminée en utilisant le procédé de Kishimoto H. et collaborateurs J. Neurochem 1981, 37, 1015–1024. Au cours de ce test, on a constaté que le composé de l'exemple 2 possédait une valeur de pKi de 8,5.

40 L'aptitude des composés de l'invention à inhiber les convulsions à NMDA chez la souris a été déterminée en se servant du procédé de Chiamulera C. et collaborateurs, Psychopharmacology 1990, 102, 551–552. Au cours de ce test, on a examiné l'aptitude du composé à inhiber les crises d'épilepsie généralisées induites par une injection intracérébroventriculaire de NMDA chez la souris à un certain nombre de niveaux de dosage. A partir de ces résultats, on a calculé la dose nécessaire pour protéger 50% des animaux de l'action convulsive du NMDA. On a exprimé cette dose sous forme de mg/kg et elle est appelée valeur ED₅₀.

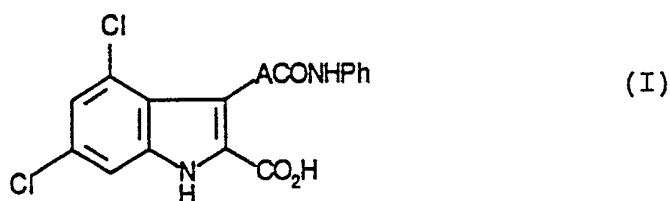
45 Les résultats représentatifs obtenus avec les composés de l'invention, lorsqu'ils sont administrés par la voie intraveineuse et par la voie orale, apparaissent dans le tableau qui suit.

	Exemple n°	ED ₅₀ iv	mg/kg po
50	1	0,7	0,3–1
	3	0,06	5,98
	5	0,3	3,2
55	6	0,3	10

60 Les composés de l'invention sont sensiblement atoxiques aux doses thérapeutiquement employées. Ainsi, par exemple, le composé de l'exemple 3 ne produit pas d'effets secondaires indésirables lorsqu'il fut administré à des rats et à des souris en doses de 3–30 mg/kg par la voie intraveineuse ou de 30–300 mg/kg par la voie orale.

Revendications

1. Composé de la formule (I):



15 dans laquelle A représente un radical éthényle non substitué en configuration trans (E), ou un ester métaboliquement labile ou un sel physiologiquement compatible de ce composé.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le sel physiologiquement compatible est le sel de sodium.

3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'ester métaboliquement labile est l'ester éthylique.

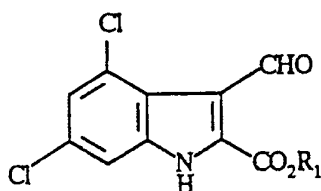
20 4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'ester métaboliquement labile est l'ester 2-(4-morpholino)éthylique.

5. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, destiné à l'utilisation dans le domaine thérapeutique.

6. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la fabrication d'un médicament destiné à antagoniser les effets d'acides aminés excitateurs sur le complexe récepteur de NMDA.

7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, en mélange à un ou plusieurs excipients ou véhicules physiologiquement compatibles.

8. Procédé de préparation du composé tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'indole (II), dans lequel R₁ représente un groupement protégeant la fonction carboxyle:



avec un ylure de phosphore capable de convertir le radical CHO en radical ACONHPh, réaction suivie, si cela se révèle nécessaire ou souhaitable, d'une ou plusieurs des opérations suivantes:

(1) élimination du groupe protégeant la fonction carboxyle;

(2) conversion du composé de la formule (I) résultant ou du dérivé à fonction carboxyle protégée de celui-ci en un sel de ce composé ou un ester métaboliquement labile.