



(22) Date de dépôt/Filing Date: 1992/08/12

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1993/02/14

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2002/05/14

(30) Priorité/Priority: 1991/08/13 (91 10261) FR

(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ C07D 209/18, A61K 31/33,
C07D 231/56, C07D 261/20, C07D 235/16,
C07D 307/81, C07D 333/60, C07D 275/04,
C07D 413/12, C07D 403/12

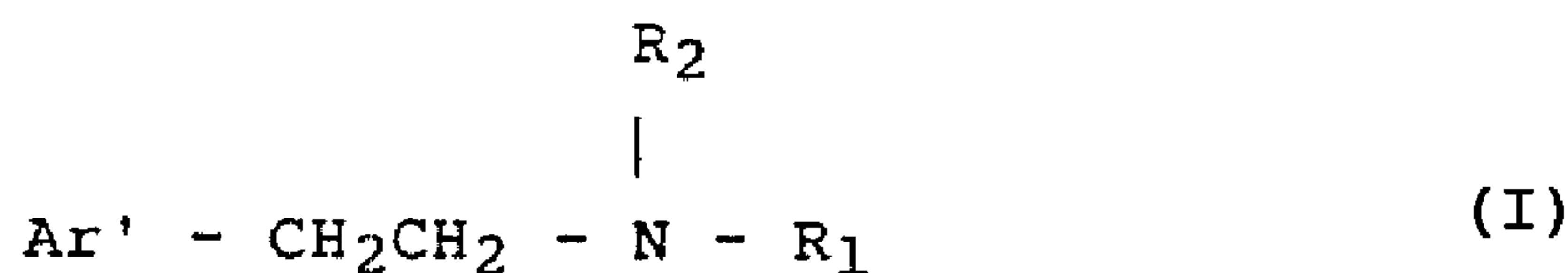
(72) Inventeurs/Inventors:
Guardiola, Béatrice, FR;
Caignard, Daniel Henri, FR;
Lesieur, Daniel, FR;
Adam, Gérard, FR;
Andrieux, Jean, FR;
...

(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: SWABEY OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'ARYLETHYLAMINES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET
LESCOMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: ARYLETHYLAMINES DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS HOLDING SAME



(57) Abrégé/Abstract:

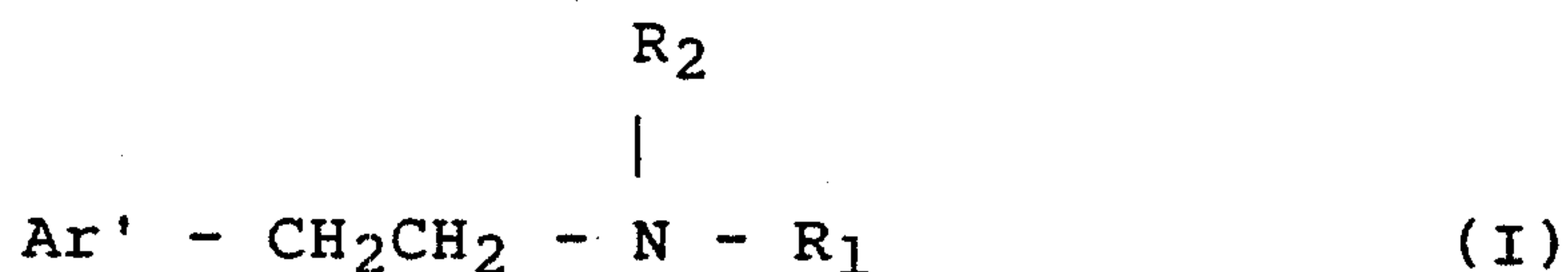
L'invention concerne les dérivés de formule générale (I): (voir formule I) dans laquelle Ar' représente un noyau indol-3-yl, un noyau benzo [b] thiophène-3-yl, un noyau benzimidazol-1-yl, un noyau benzo [b] furan-3-yl, un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl, un noyau benzisothiazol-3-yl, ou un noyau idozol-3-yl, R₁ représente (voir formule II) ou R₇ représente un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl - (C₁-C₄) alkyle éventuellement substitué, ou un triflorométhyle, R₂ représente H ou un alkyle inférieur; leurs isomères, diastéréoisomères, épimères, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Ces dérivés sont utilisés comme médicaments.



(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): Depreux, Patrick, FR; Yous, Said, FR

NOUVEAUX DERIVES D'ARYLETHYLAMINES,
LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

L'invention concerne les dérivés de formule générale (I):



dans laquelle Ar' représente un noyau indol-3-yl, un noyau benzo [b] thiophène-3-yl, un noyau benzimidazol-1-yl, un noyau benzo [b] furan-3-yl, un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl, un noyau benzisothiazol-3-yl, ou un noyau idozol-3-yl, R₁ représente



sente un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl - (C₁-C₄) alkyle éventuellement substitué, ou un triflorométhyle, R₂ représente H ou un alkyle inférieur;

leurs isomères, diastéréoisomères, épimères,

et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Ces dérivés sont utilisés comme médicaments.

2075876

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'aryléthylamines, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Un certain nombre de dérivés d'aryléthylamines possédant un noyau indolique sont décrits comme étant agonistes ou antagonistes de la mélatonine, que ce soit dans des brevets GB 219 2001, WO 89/01472, ou dans des publications J. Med. Chem (1979) 22 (1) p 63-69, et Chemical Abstract (1968) 70 (1) n° 3722 T.

10 Il en est de même pour quelques dérivés possédant un noyau benzo [b] thiophène : J. Med. Chem. (1970) 13 p 1205-1208, J. Heterocyclic Chem. (1978) 15 p 1351-1359, (1983) 20 p 1697-1703.

15 Des analogues benzo [b] furaniques de la mélatonine ont également été synthétisés : Annalen (1963) 662 pp 147-159, Brevet FR 1343073, mais aucune activité pharmacologique du type mélatoninomimétique ne semble avoir été recherchée.

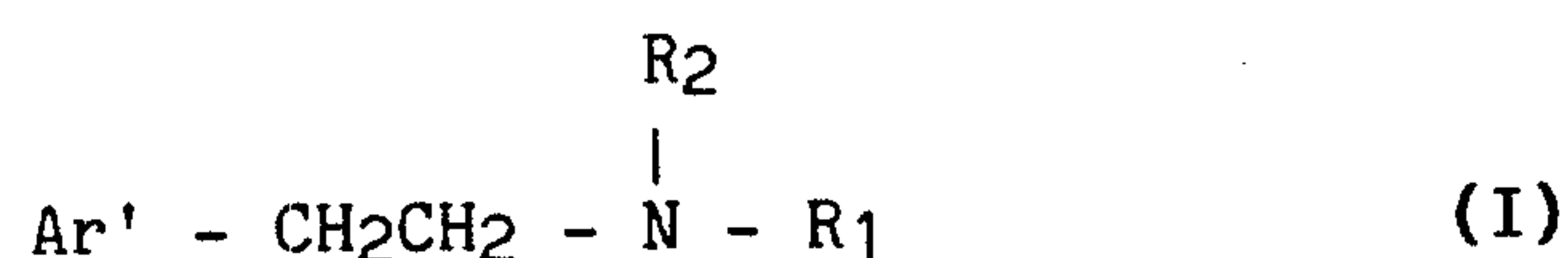
Il en est de même en série benzimidazolique où des analogues déméthoxylés de la mélatonine ont été préparés sans qu'une telle activité semble avoir été recherchée : Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal (1968) 9 pp 21-23.

20 La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés possédant une affinité très largement supérieure à celle des produits décrits dans la littérature et de la mélatonine elle-même pour les récepteurs à la mélatonine.

Ces dérivés possèdent de nombreuses et intéressantes activités pharmacologiques de par leur caractère agoniste ou antagoniste de la mélatonine.

5 Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien et du sommeil et les désordres saisonniers, ils possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques, sur l'ovulation, la circulation cérébrale et l'immunomodulation.

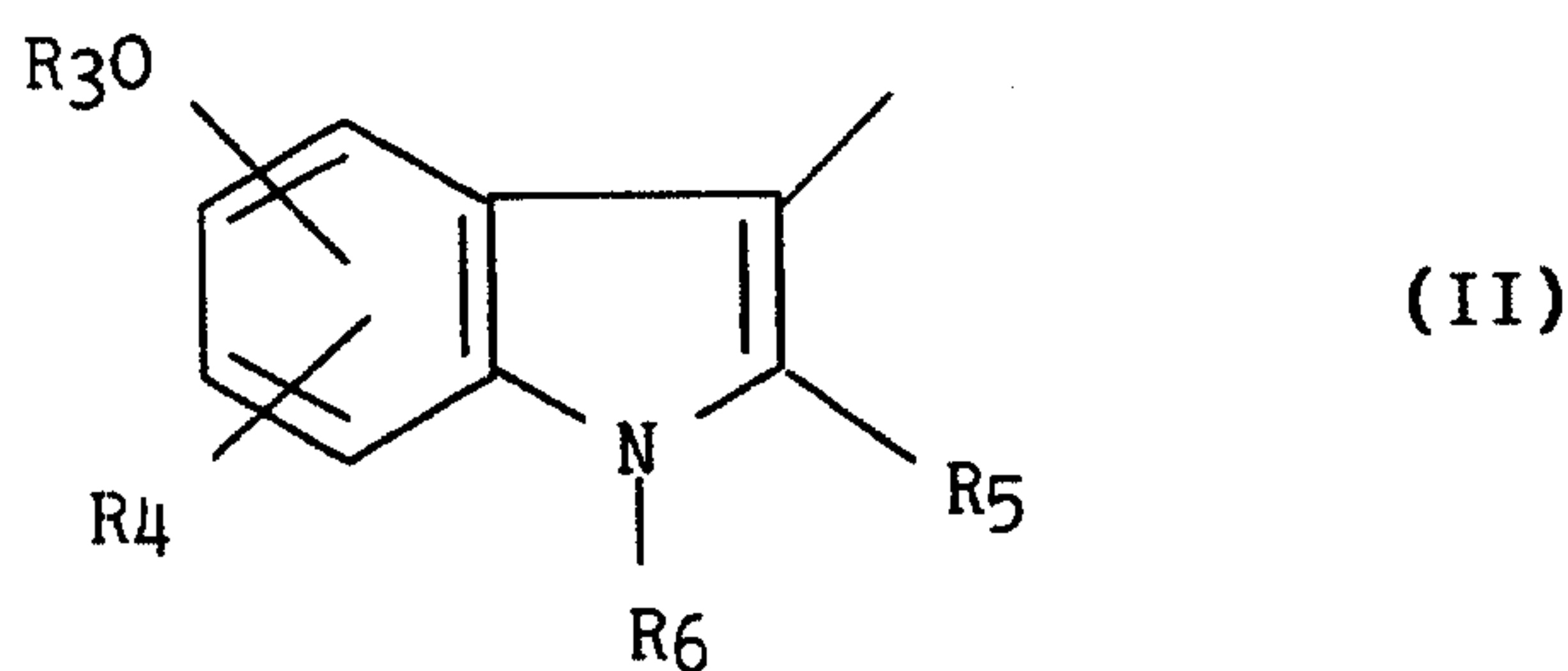
10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) :



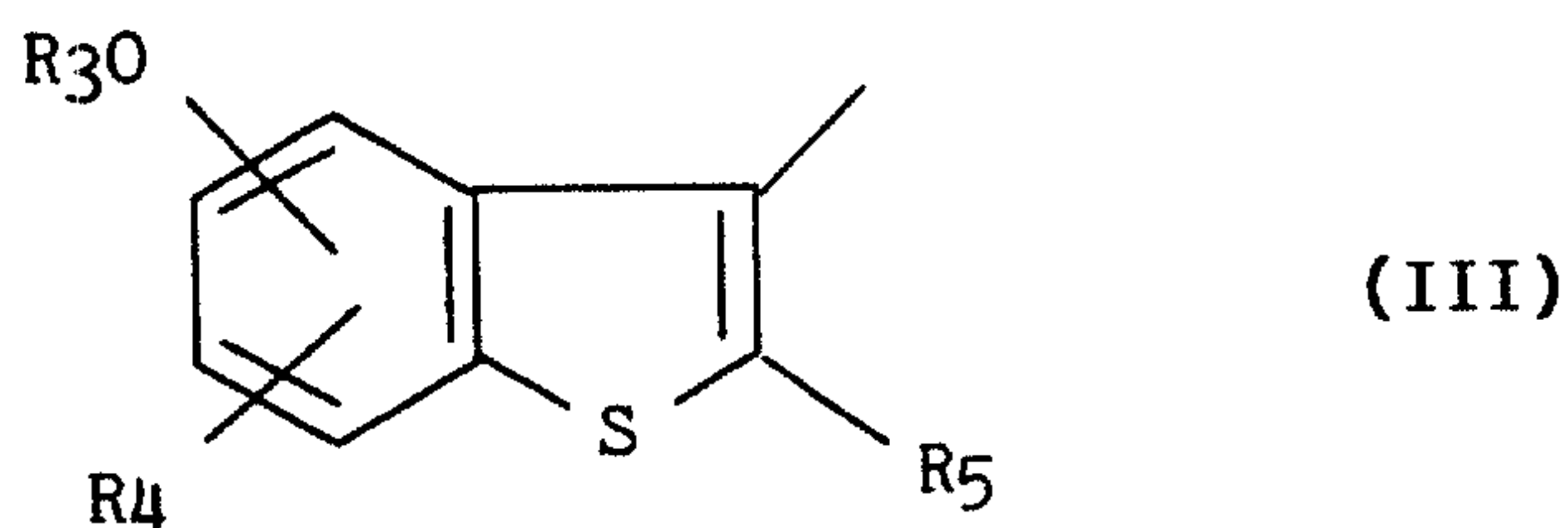
dans laquelle :

- Ar' représente :
 - un noyau indol-3-yl de formule (II) :

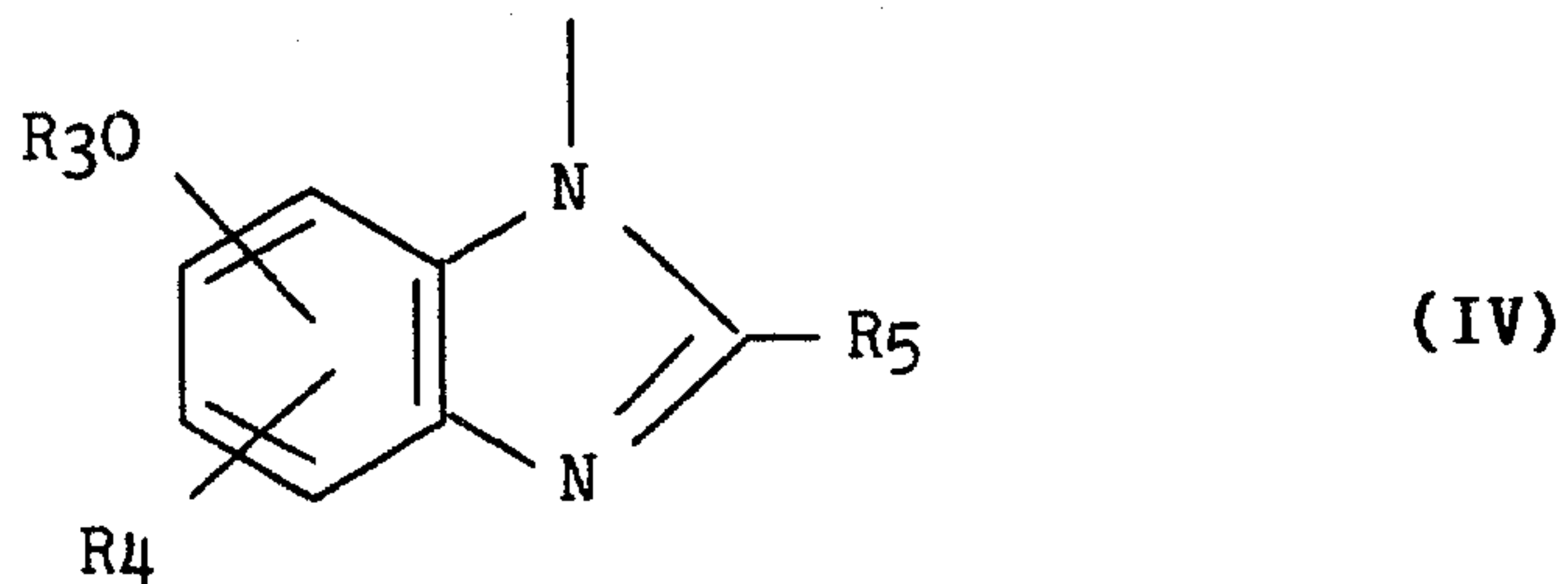
15



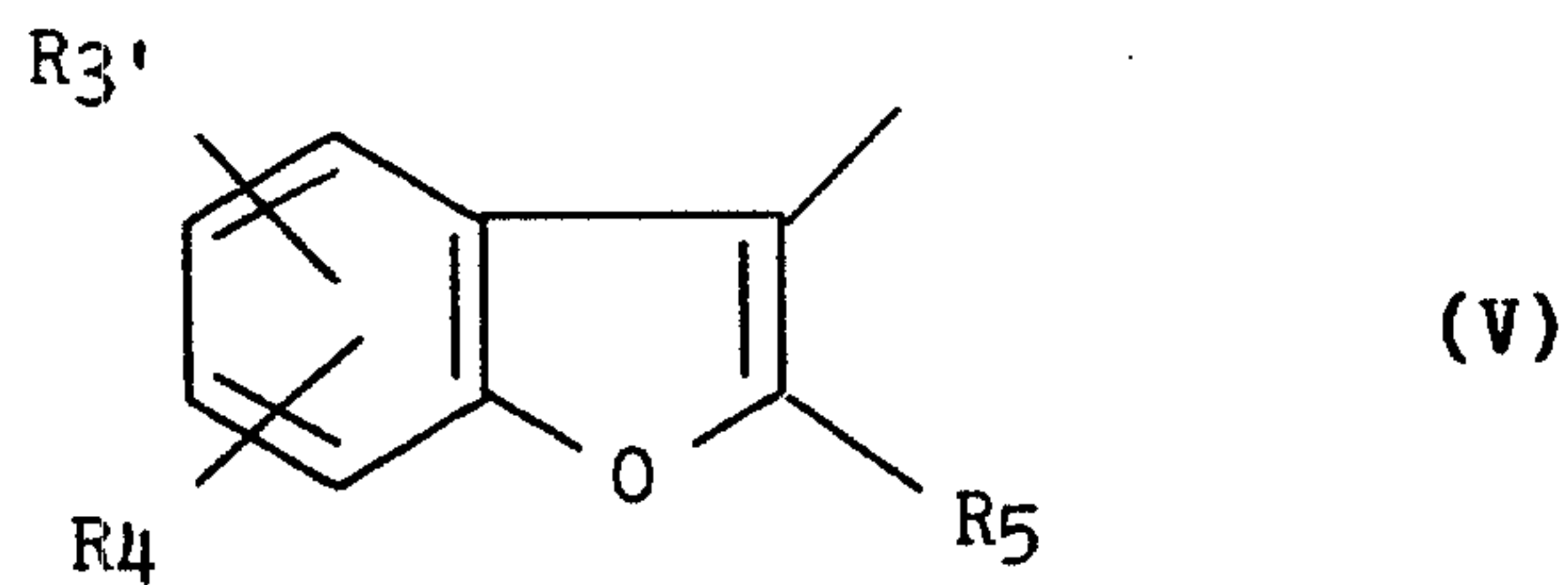
- un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl de formule (III) :



- un noyau benzimidazol-1-yl de formule (IV) :

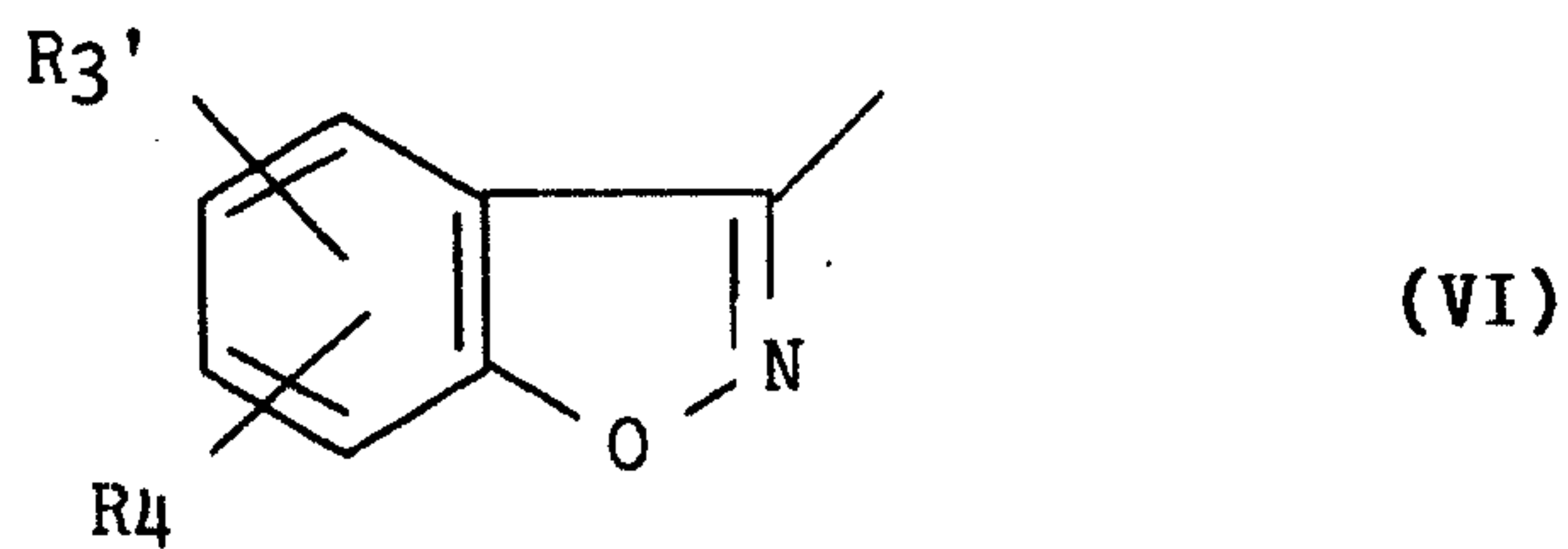


- un noyau benzo [b] furan-3-yl de formule (V) :

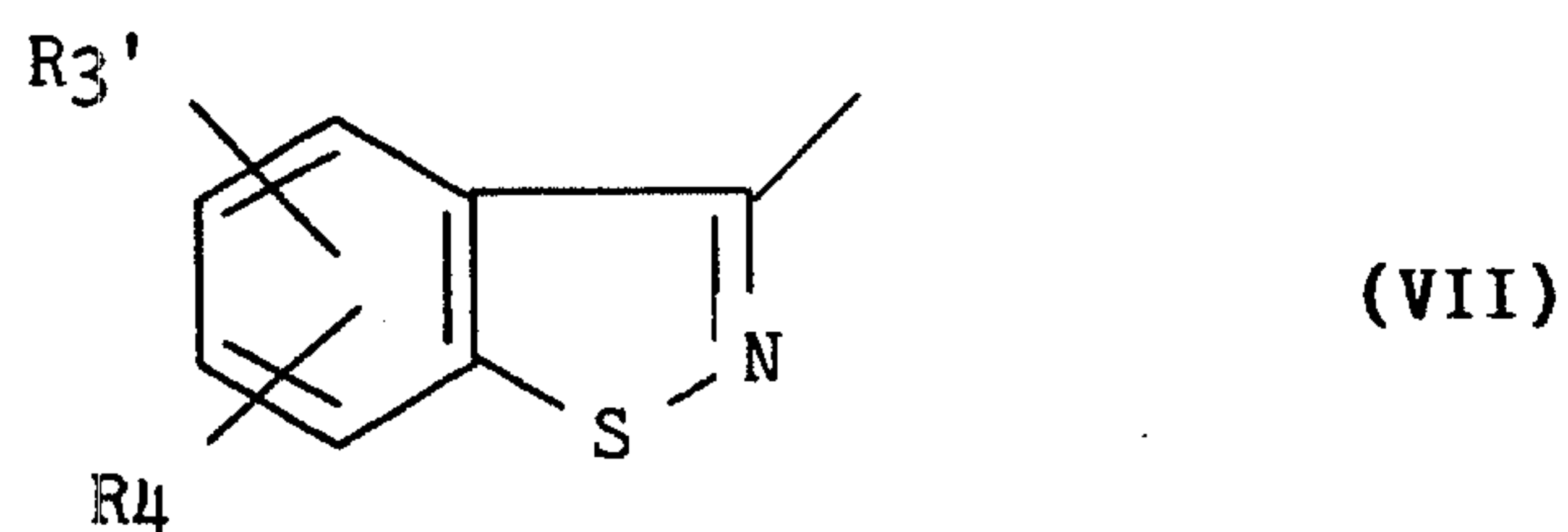


5

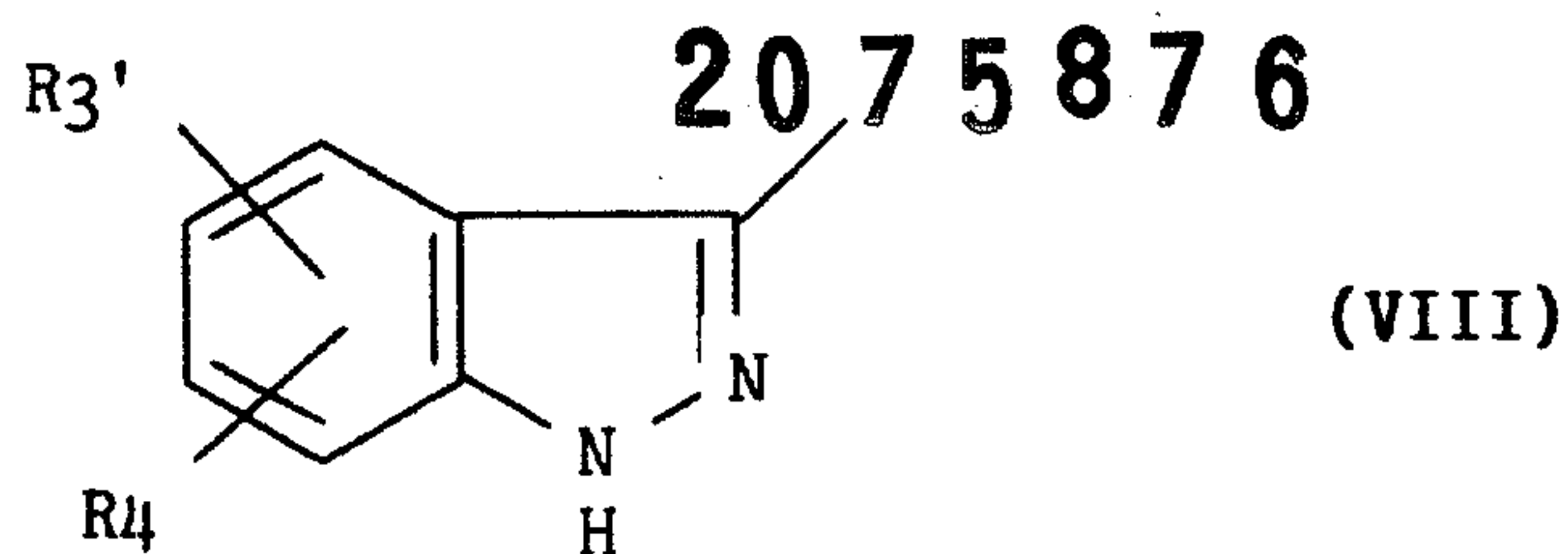
- un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl de formule (VI) :



- un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl de formule (VII) :



- un noyau indazol-3-yl de formule (VIII) :



- R₁ représente :

- un groupement $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - R₇ dans lequel R₇ représente un cycloalkyle

éventuellement substitué, un cycloalkyl-(C₁-C₄)alkyle éventuel-
lement substitué, ou un trifluorométhyle,

étant entendu que lorsque Ar' représente un groupement choisi
parmi ceux de formule (IV), (VI), (VII), et (VIII), alors R₇ peut
également représenter un alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6
atomes de carbone non substitué ou substitué par 1 à 2 radicaux
halogène,

- un groupement $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - NHR₈ ou $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{S} \end{array}$ - NHR₈ dans lesquels R₈ repré-

sente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou
ramifié, un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-(C₁-
C₄)alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement
substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne
alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,

- un groupement $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - (CH₂)_n - E₁ dans lequel

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et E₁ représente
un radical choisi parmi :

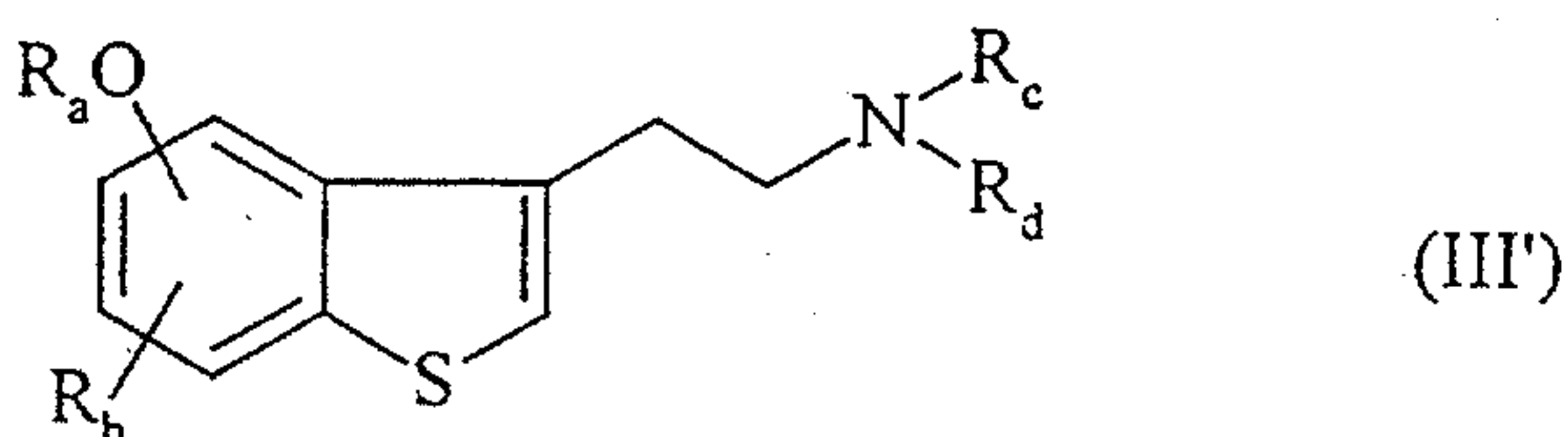
- morpholino,

- pipérazine non substituée ou substituée par un radical -(CH₂)_{n'}-
E₂ où n' représente un entier de 1 à 4 et E₂ représente un
radical phényl ou naphtyl non substitué ou substitué par un à
trois radicaux choisis parmi : halogène, (C₁-C₄) alkyl, et (C₁-
C₄) alcoxy,

- R₂ représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de
carbone linéaire ou ramifié,

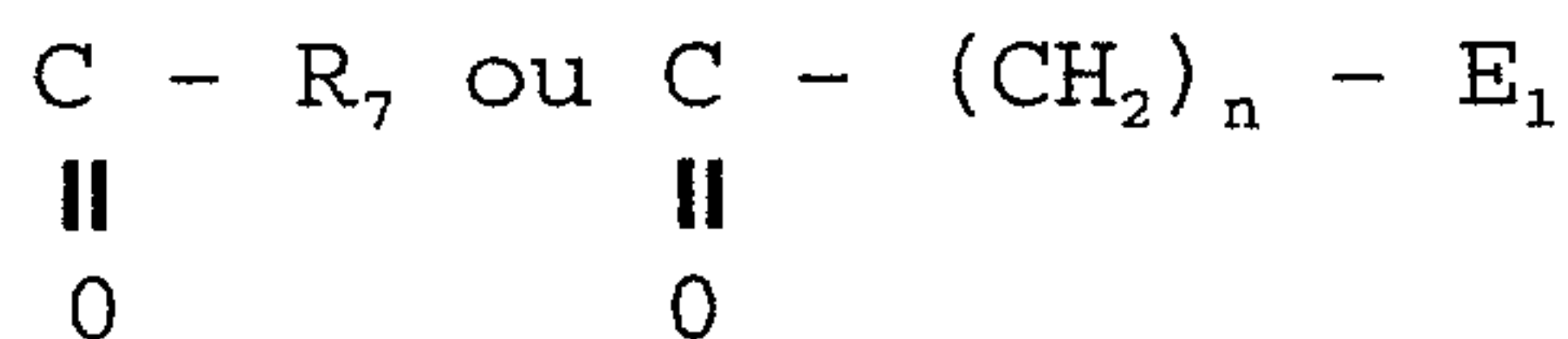
- R_3 représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone, ou un cycloalkyle ou un cycloalkylalkyl dans lequel la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,
- R_3' représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-O-R_3$ avec R_3 tel que défini précédemment,
- 10 - R_4 représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- R_5 représente un hydrogène, un halogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un phényle éventuellement substitué, un phénylalkyle dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- 15 - R_6 représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- 20 - leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- avec les réserves que:
 - 25 • Ar' ne peut pas représenter un groupement 7-méthoxy benzo [b] furan-3-yl lorsque R_1 représente un cyclopropylcarbonyle,
 - R_1 ne peut pas représenter un trifluoroacétyle, lorsque Ar' représente un indole avec $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$,

- et R_1 ne peut pas représenter un radical anilinothiocarbonyl non substitué ou substitué en position 4 du phényle par un radical alcoxy lorsque Ar' représente un noyau indol-3-yl et R_3 représente un radical méthyle ou benzyle,
- le composé de formule (I) ne peut représenter un composé de formule (III')



15 dans laquelle R_a représente un hydrogène ou un alkyl inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, R_b représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, R_c représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et R_d représente un groupement

20



25 dans lesquels R_7 , n et E_1 sont tels que définis précédemment étant entendu que, sauf précisions contraires:

le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "phényle", et "phénylalkyle" signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi: alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,

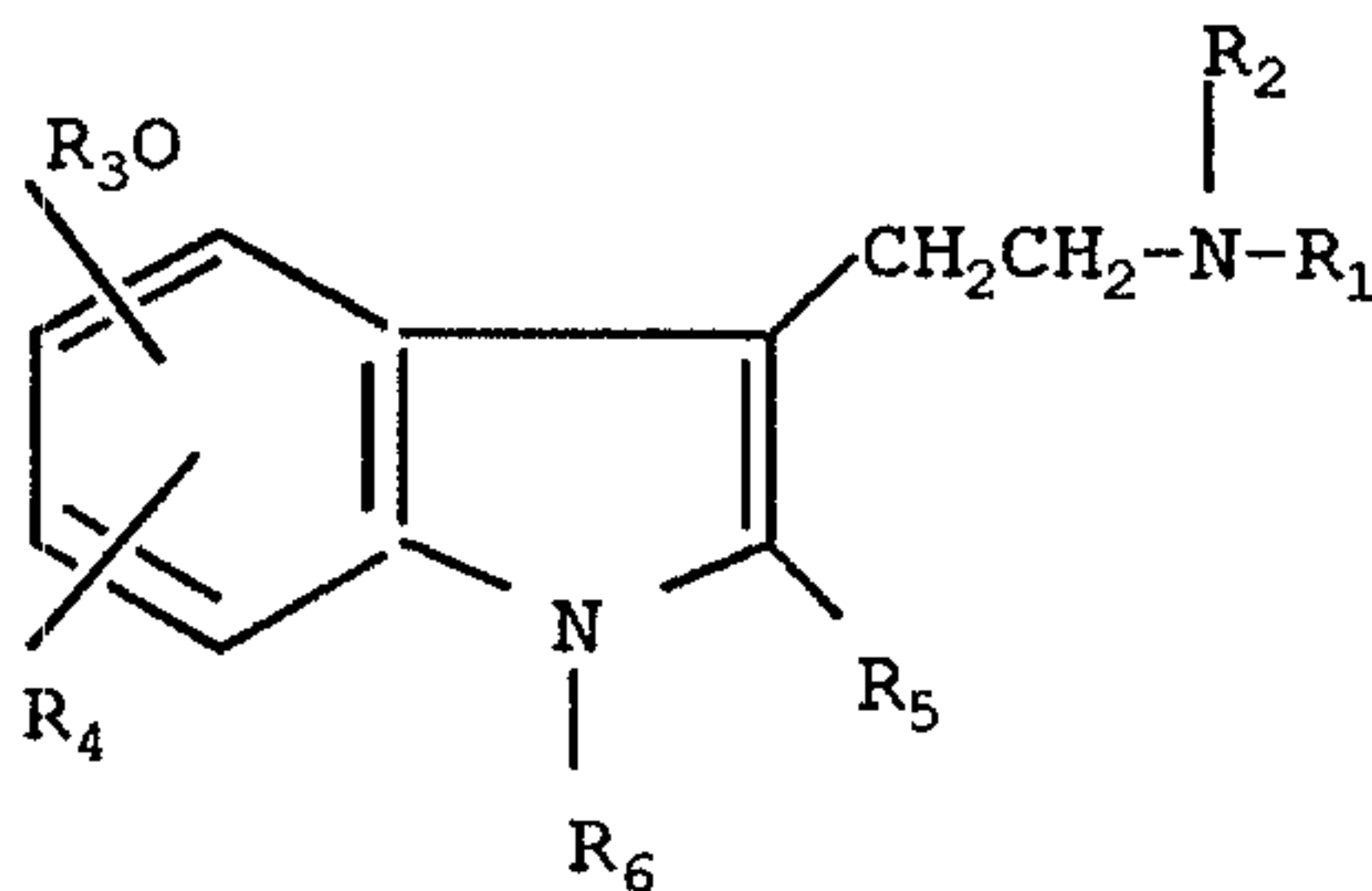
le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", et "cycloalkyl-(C₁-C₄) alkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi: halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,

le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone,

par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, ou pyrimidyle.

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels:

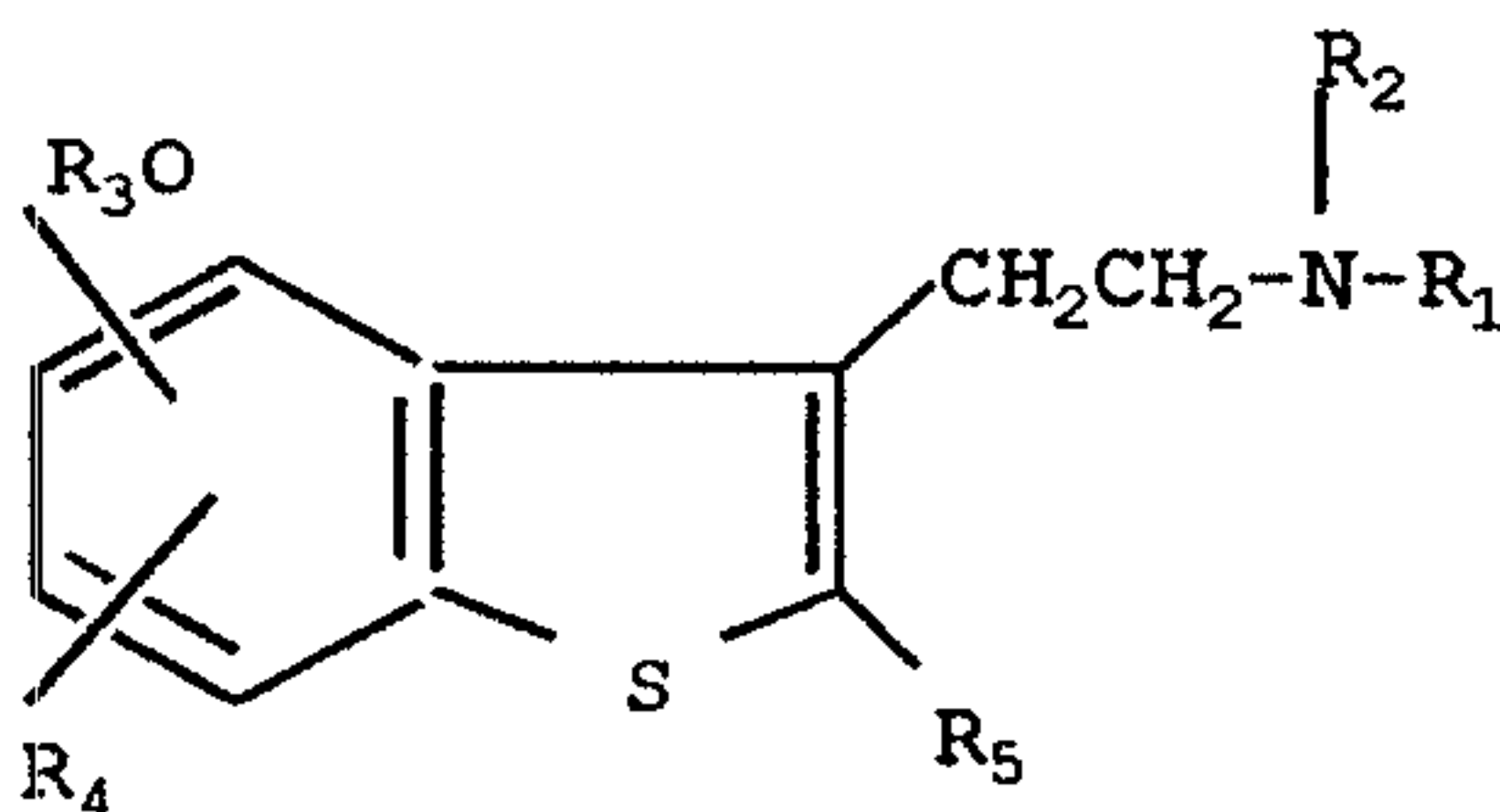
Ar' représente un noyau indol-3-yl ce qui correspond aux indoles de formule:



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la même signification que ci-dessus,

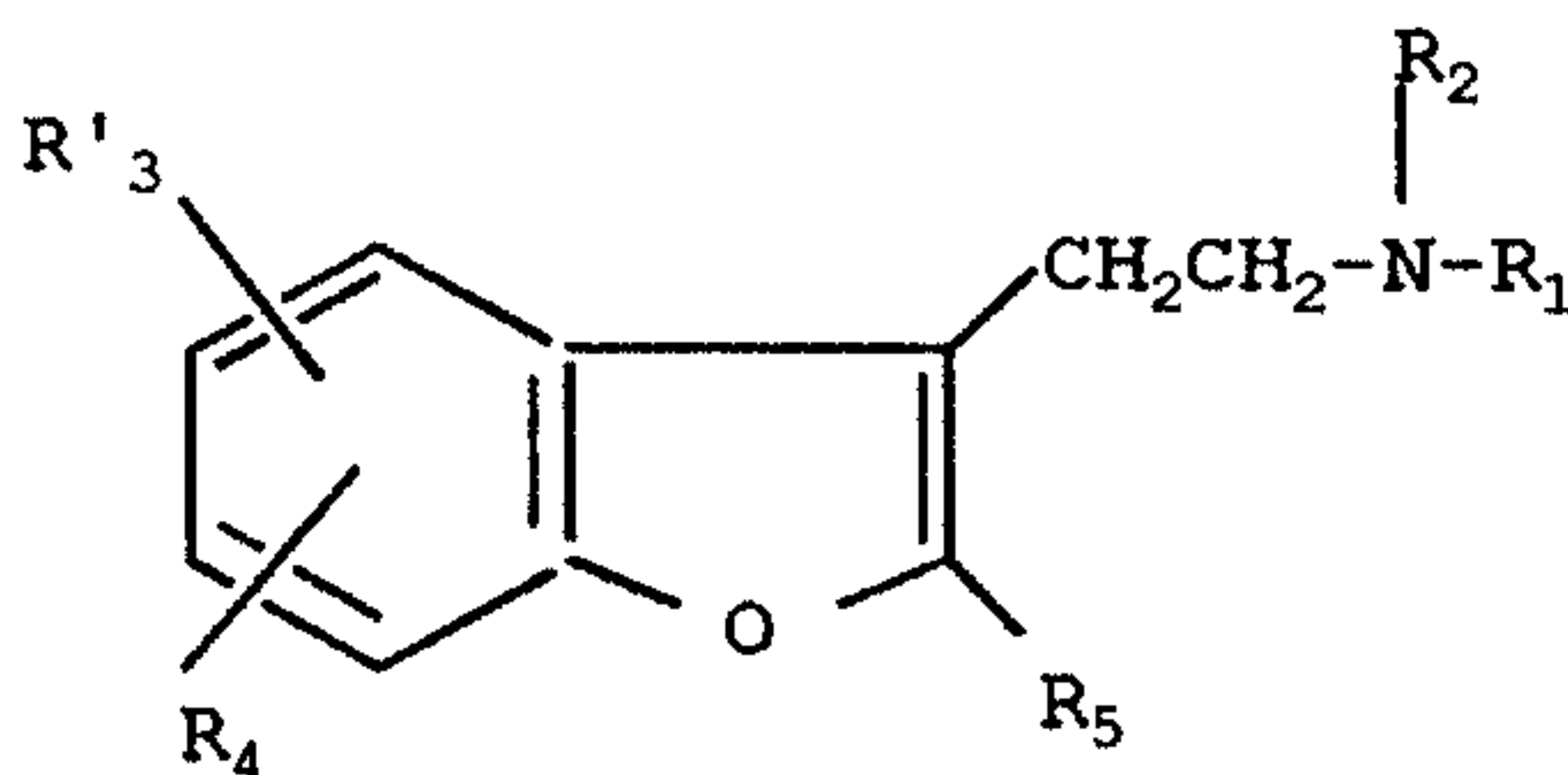
6A

Ar' représente un noyau benzo [b] thiophène-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] thiophènes de formule:



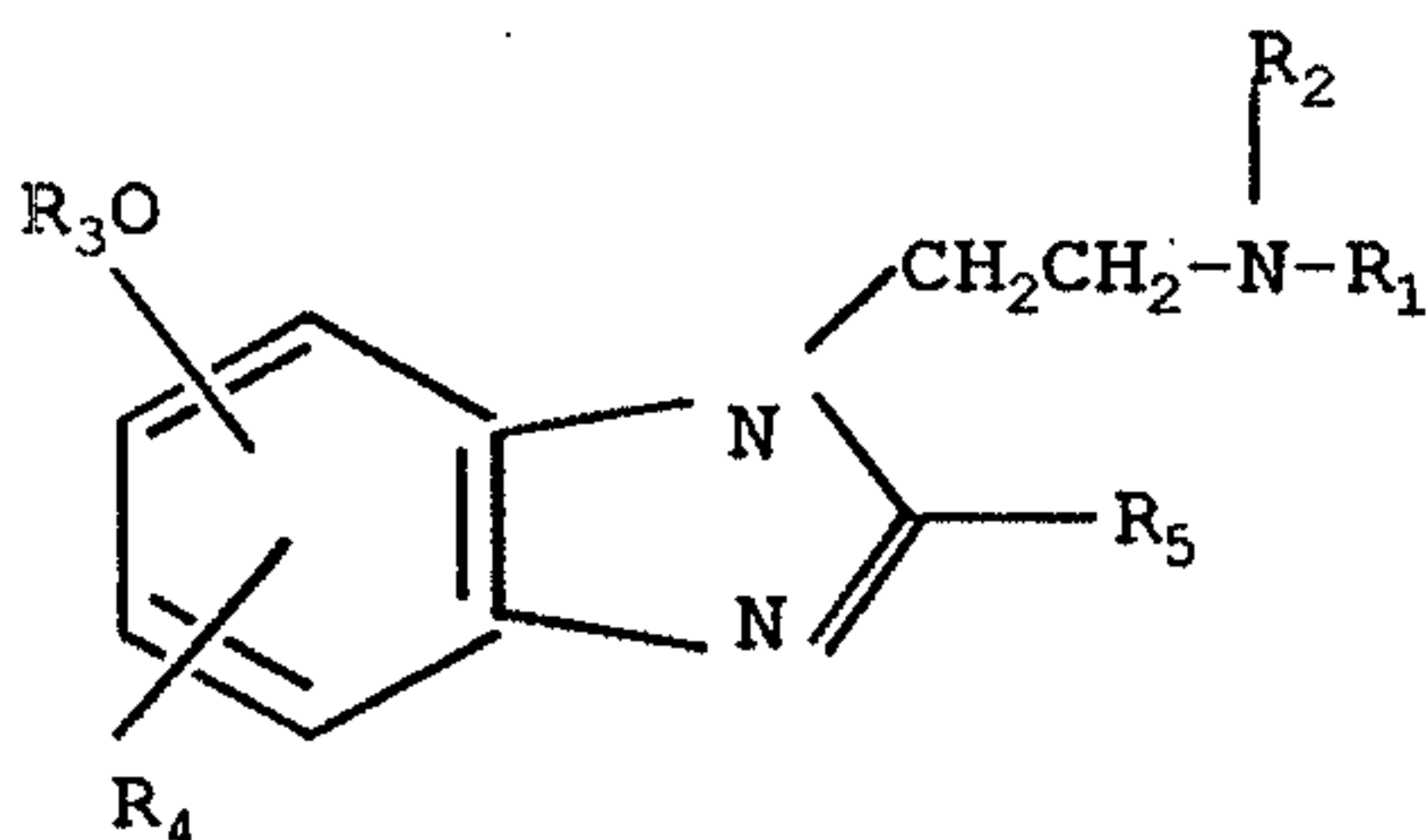
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que ci-dessus,

Ar' représente un noyau benzo [b] furan-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] furanes de formule:



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que ci-dessus,

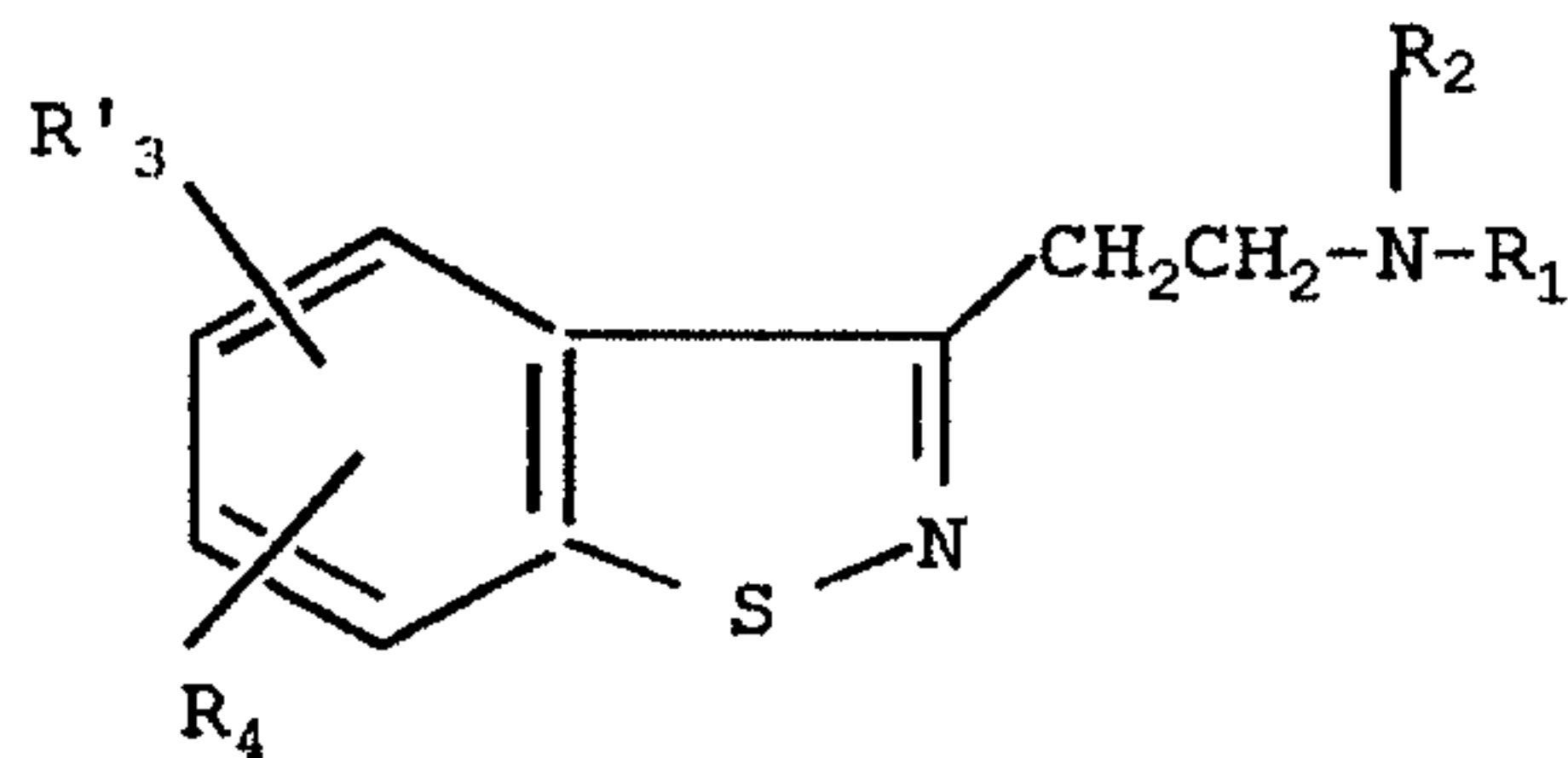
Ar' représente un noyau benzimidazol-1-yl ce qui correspond aux benzimidazoles de formule:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que ci-dessus,

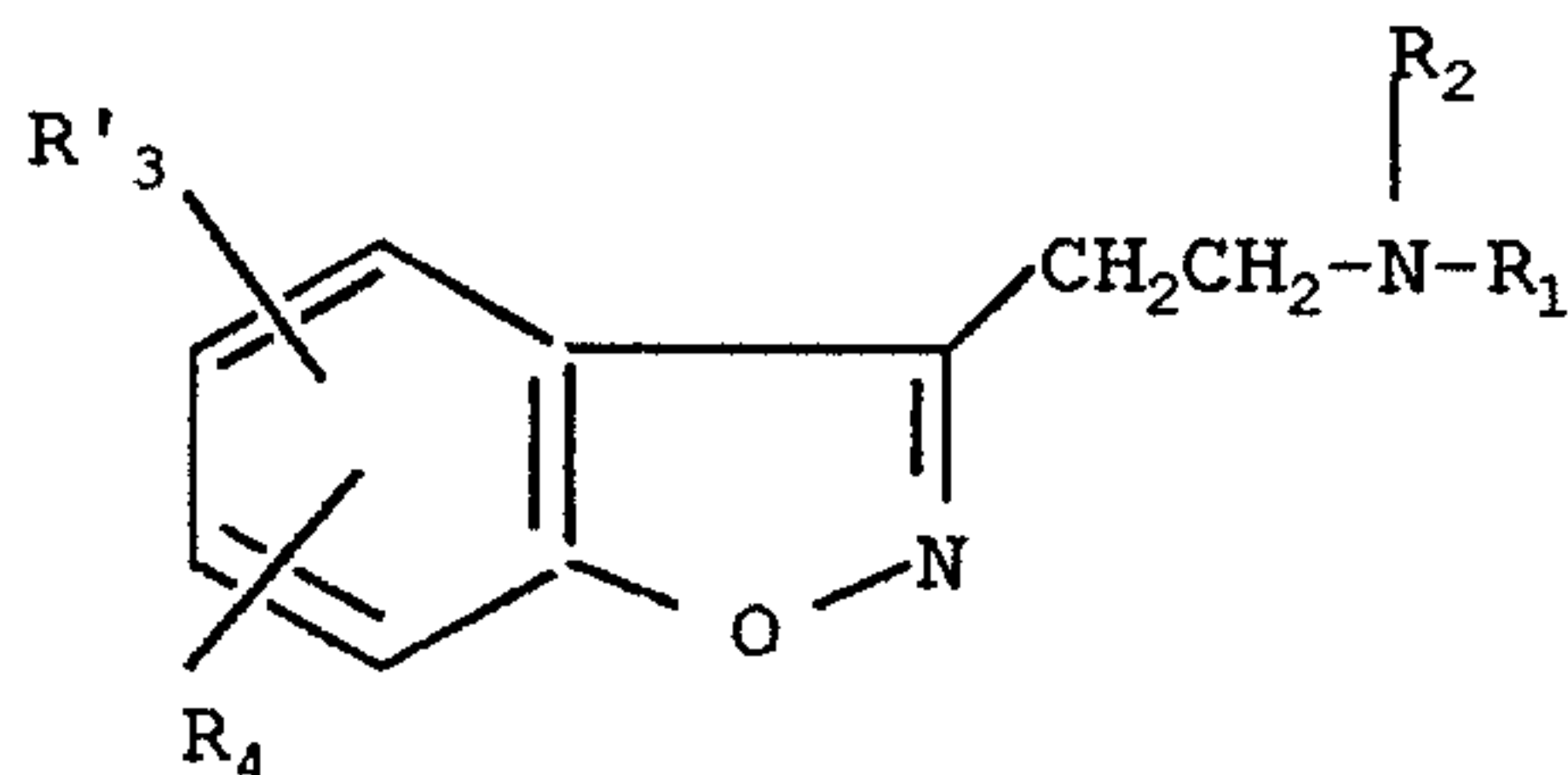
6B

Ar' représente un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl ce qui correspond aux 1,2-benzisothiazoles de formule générale:



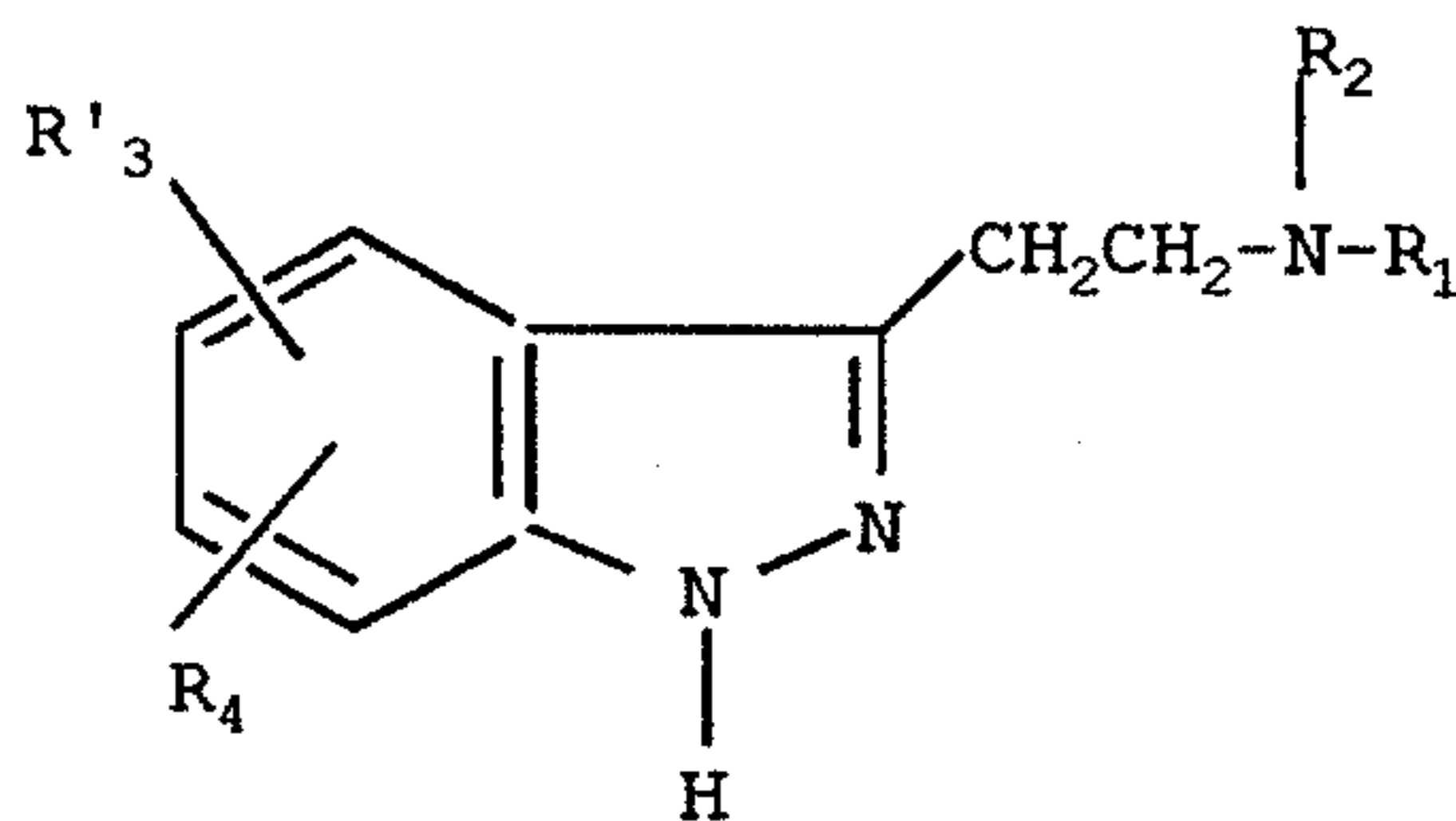
dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R_4 ont la même signification que ci-dessus,

Ar' représente un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl ce qui correspond aux benzisoxazoles de formule générale:



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R_4 ont la même signification que ci-dessus,

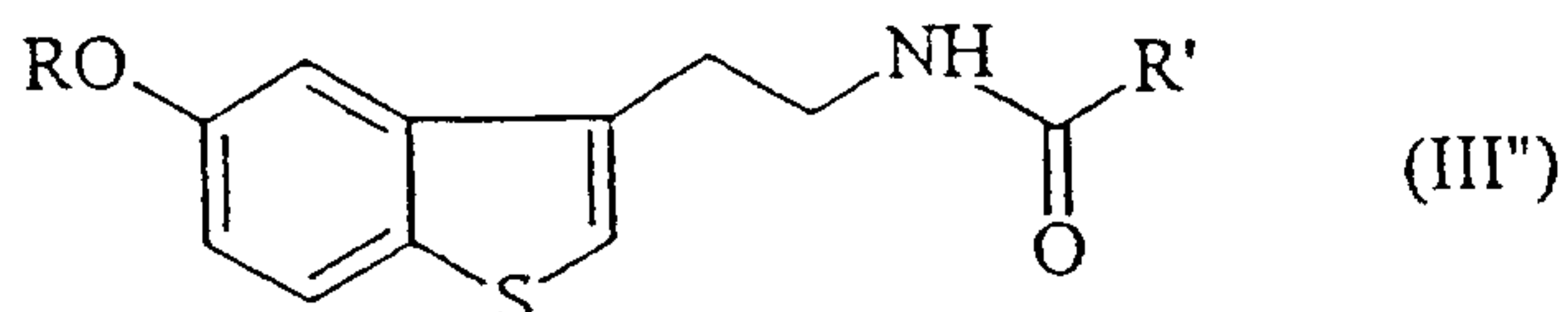
Ar' représente un noyau indazol-3-yl ce qui correspond aux indazoles de formule générale:



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 , et R_4 ont la même signification que ci-dessus.

6C

L'invention concerne aussi les composés de formule (III'')



5

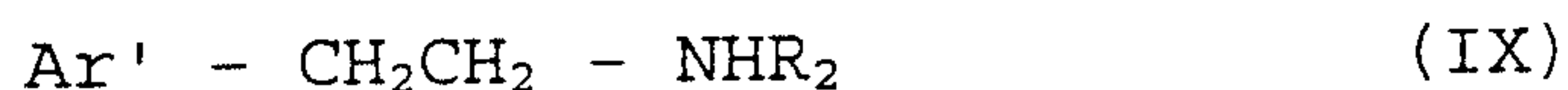
dans laquelle R représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et R' représente un cycloalkyle éventuellement substitué, un
10 cycloalkyle-(C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué ou un trifluorométhyle,

étant entendu que :

- le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle" et "cycloalkyle-(C₁-C₄)alkyle" signifie que le système
15 cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et alkoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé
20 ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutique acceptable.

25 La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX):

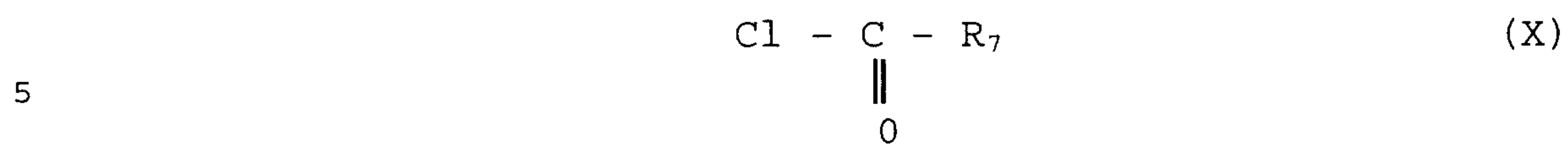
30



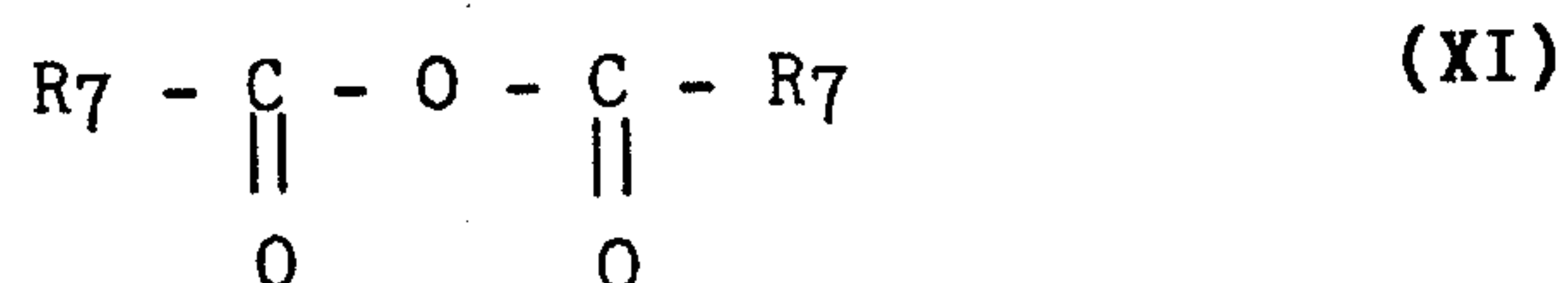
dans laquelle Ar' et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite:

6D

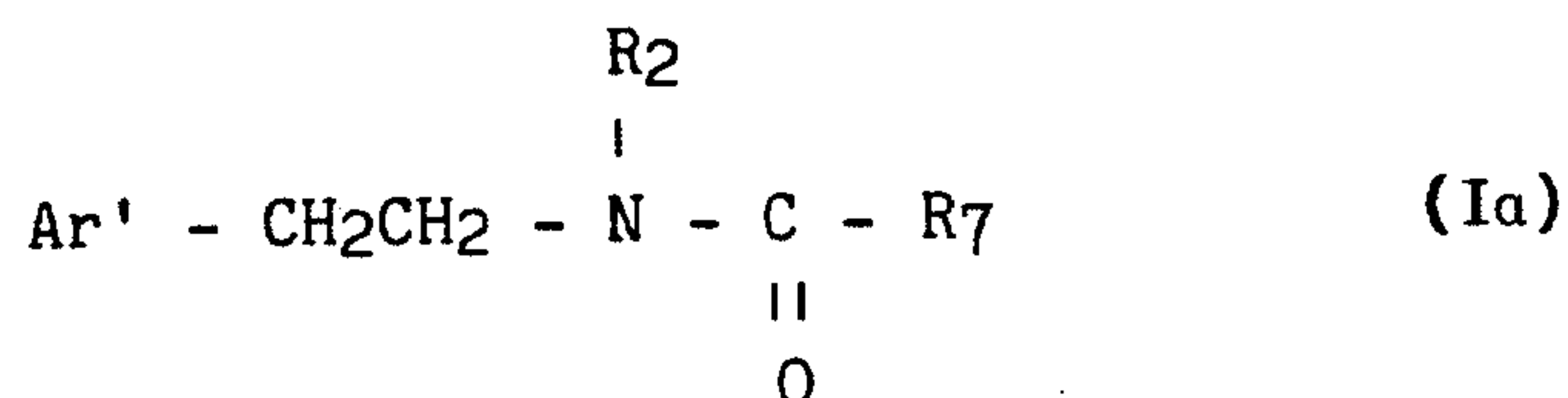
soit par un chlorure d'acide de formule (X) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI) :



dans lesquelles R₇ a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (Ia) :

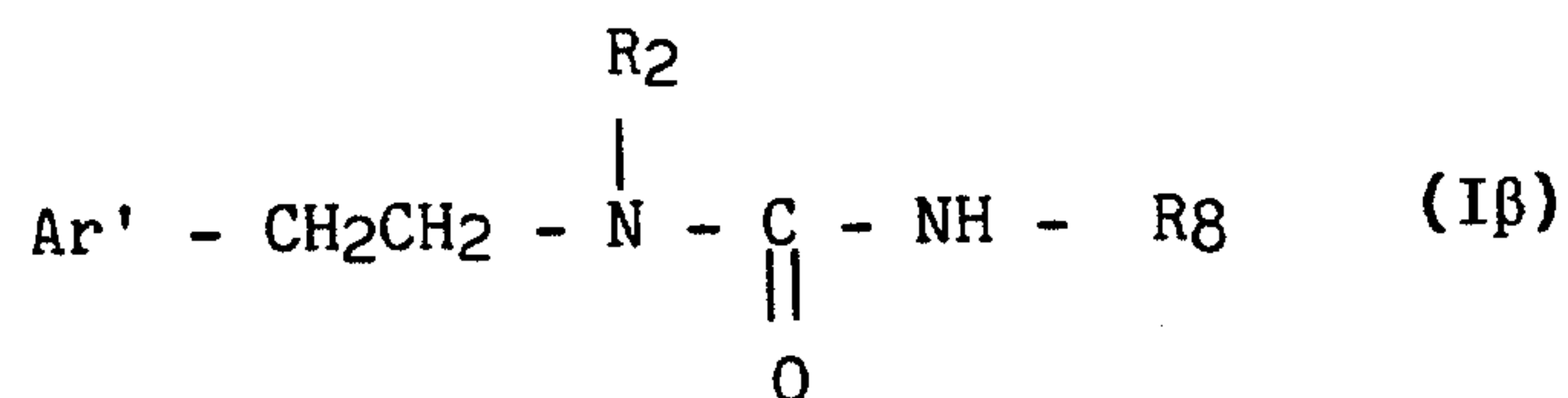


5 dans laquelle Ar', R₂ et R₇ ont la même signification que dans la formule (I),

- soit par un isocyanate de formule (XII) :

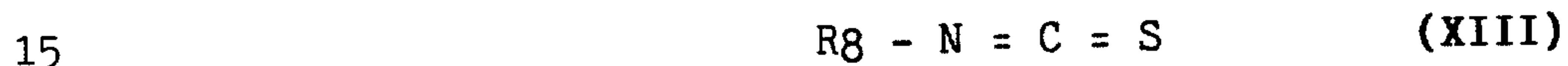


10 dans laquelle R₈ a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (Iβ):



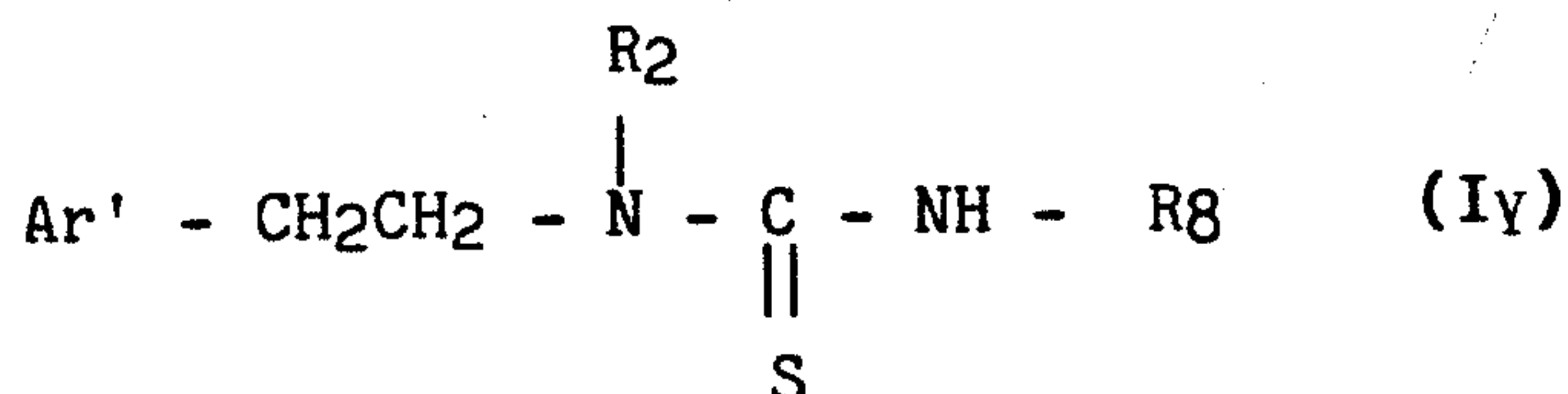
dans laquelle Ar', R₂ et R₈ ont la même signification que dans la formule (I),

- soit par un isothiocyanate de formule (XIII) :



15 dans laquelle R₈ a la même signification que dans la formule (I) de manière à obtenir les composés de formule (Iγ) :

2075876



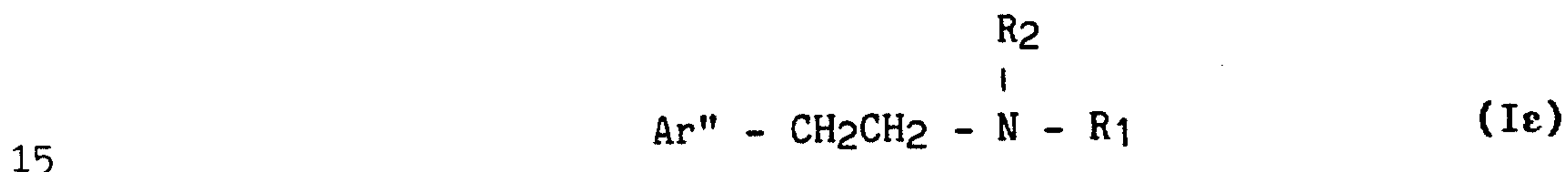
dans laquelle Ar', R₂ et R₈ ont la même signification que dans la formule (I) ,

5 étant entendu que les composés de formules (Iα), (Iβ) et (Iγ) font partie de l'invention et constituent les composés de formule (I),

les composés de formule (I) pouvant être :

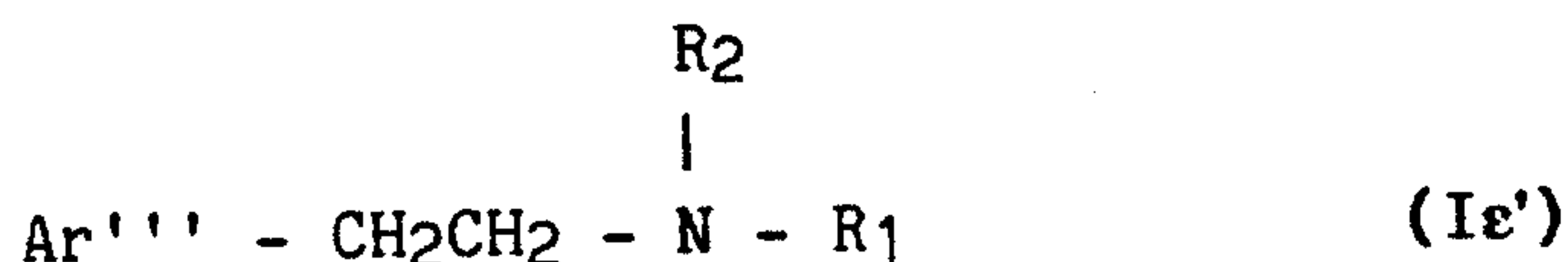
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- 10 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend également au procédé d'obtention des composés de formule (Iε) :



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Ar'' représente un groupement Ar' tel que défini dans la formule (I) substitué par un groupement -O-R₃'' avec R₃'' représentant un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la formule (I)),

20 caractérisé en ce que
on fait réagir un composé de formule (Iε')



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment et Ar''' représente un groupement Ar' tel que défini dans la formule (I) substitué par un groupement $-O-R_3''$ avec R_3'' représentant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XIV)

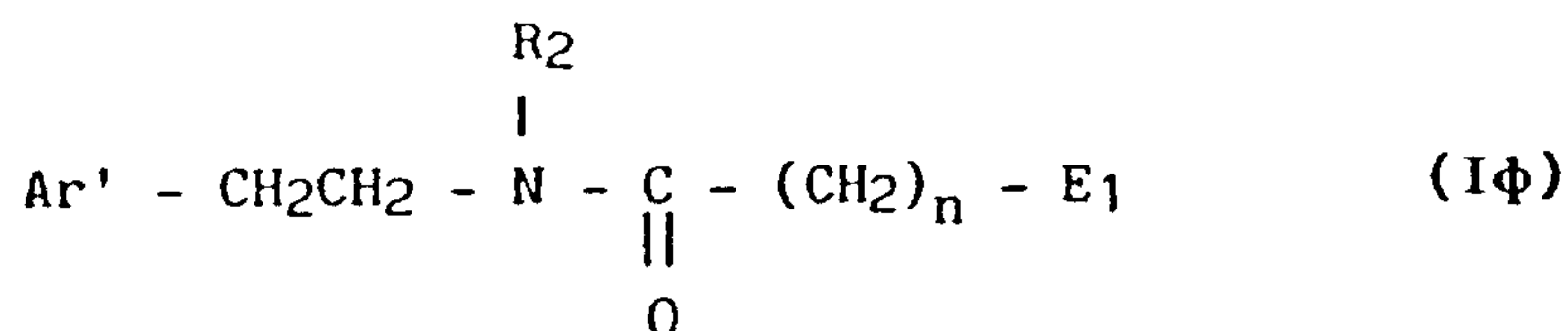


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_3'' représente un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes : "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle",
10 "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la formule (I)),

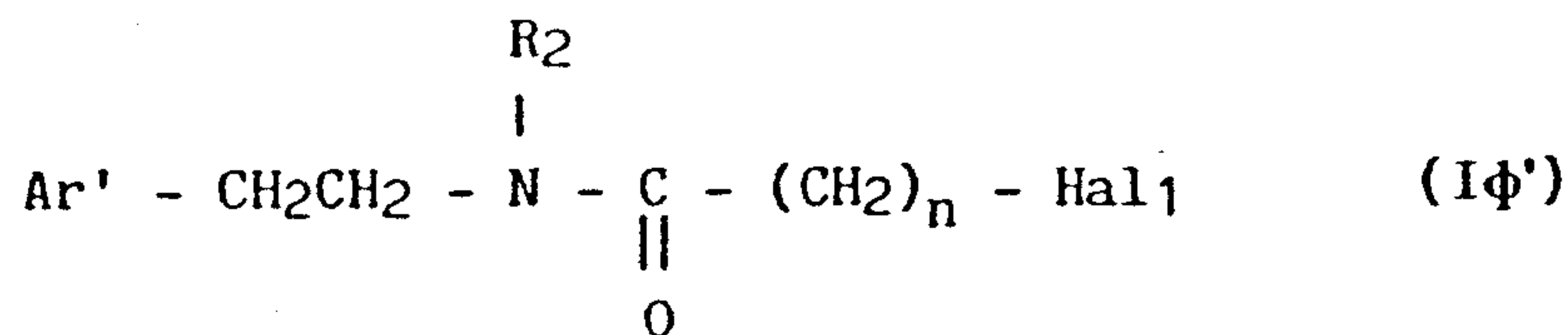
les composés de formule (I ϵ) pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice,
15 l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I ϕ) :



dans laquelle Ar' , R_2 , E_1 , et n sont tels que définis dans la formule (I), caractérisé en ce que on fait réagir un composé de formule (I ϕ')



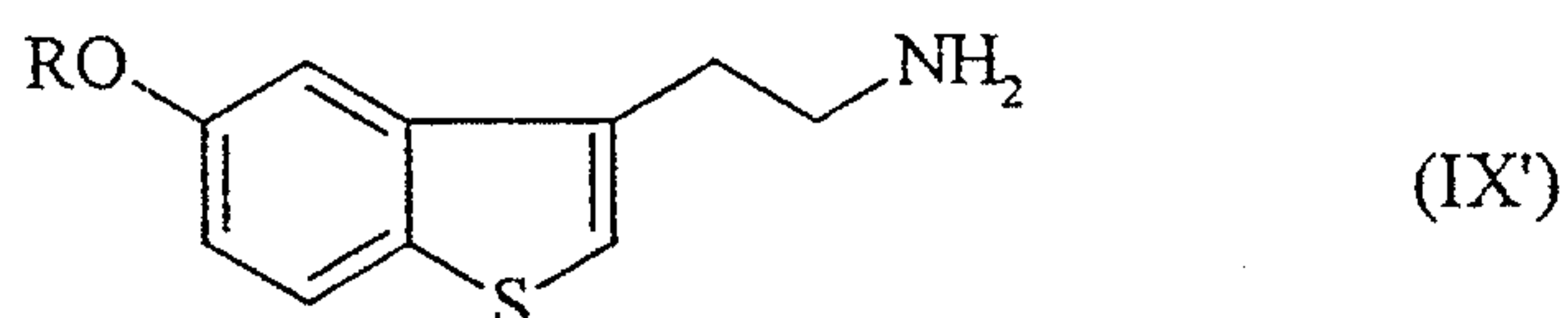
25 dans laquelle Ar' , R_2 , et n sont tels que définis dans la formule (I) et Hal_1 représente un atome d'halogène, avec une morpholine ou une pipérazine

non substituée ou substituée par un radical $-(CH_2)_n-E_2$ où n' et E_2 sont tels que définis dans la formule (I),

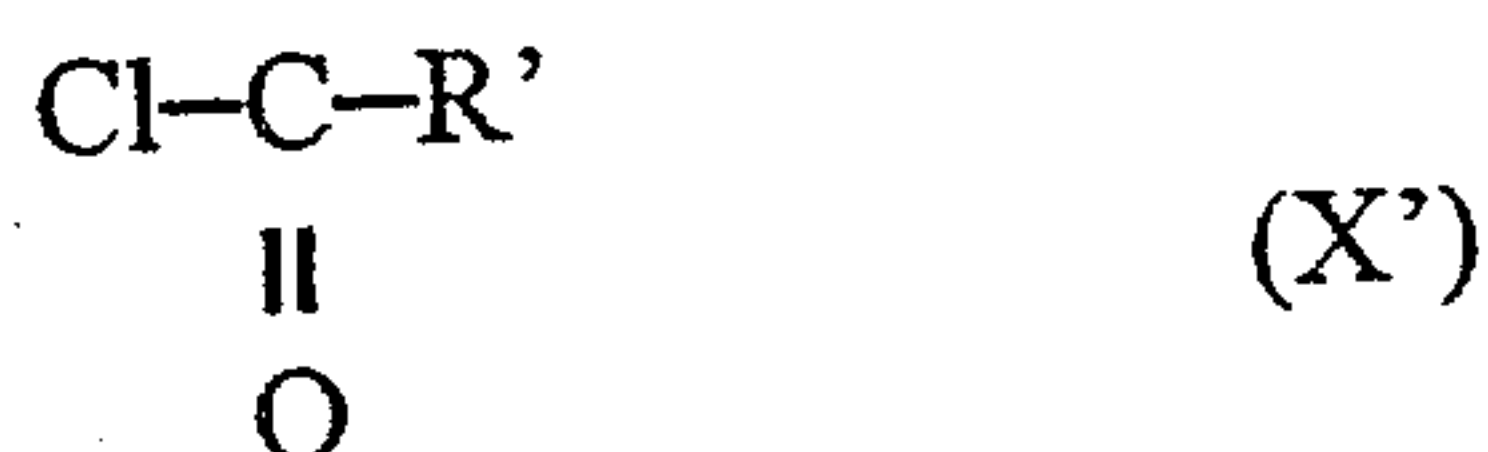
les composés de formule (I ϕ) pouvant être:

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

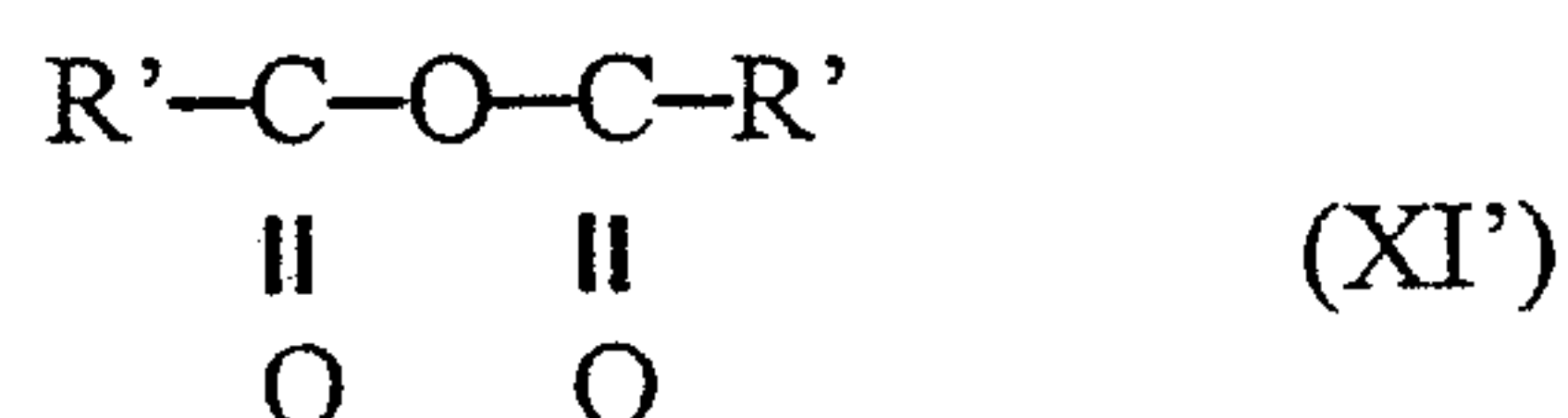
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (III'), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX'):



dans laquelle R est tel que défini précédemment, que l'on traite par un chlorure d'acide de formule (X')



ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI')



10A

dans lesquelles R' a la même signification que précédemment, les composés de formule (III'') pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- 10 - et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les amines de formule (IX) sont, soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme de l'art.

15

Les composés de formule (I), (III') et (III'') possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

L'étude pharmacologique de ces composés a en effet montré qu'ils étaient peu toxiques et doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs à la mélatonine (très supérieure à la mélatonine elle-même et à ses analogues décrits dans la littérature). Ces composés trouvent donc leur utilité dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

25

Parmi leurs importantes activités sur le système nerveux central, les composés de l'invention possèdent des propriétés sédatives anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui les rendent utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de

30

10B

panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des
5 pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer ainsi que des troubles de la circulation cérébrale.

Les composés de l'invention possèdent également des propriétés inhibitrices de l'ovulation et d'immunomodulateur
10 les rendant susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers, tels les cancers hormonodépendants, mélanome, hépatome, carcinomes, et les cancers métastasiques.

Administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée et protègent la peau.

Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leurs propriétés sur le pelage.

5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), (III') et (III'') seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les
15 suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les ampoules buvables et injectables.

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et
20 1 gramme par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL]
CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

25 Ajouter 3 g de 5-méthoxy tryptamine à une solution de 2,2 g de carbonate de potassium dans 40 cm³ d'eau. Ajouter 80 cm³ de chloroforme puis ajouter sous très vive agitation 1,7 g de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, décanner la phase organique, la laver à l'eau puis la mettre à
30 sec.

2075876

Le résidu obtenu est cristallisé dans du toluène.

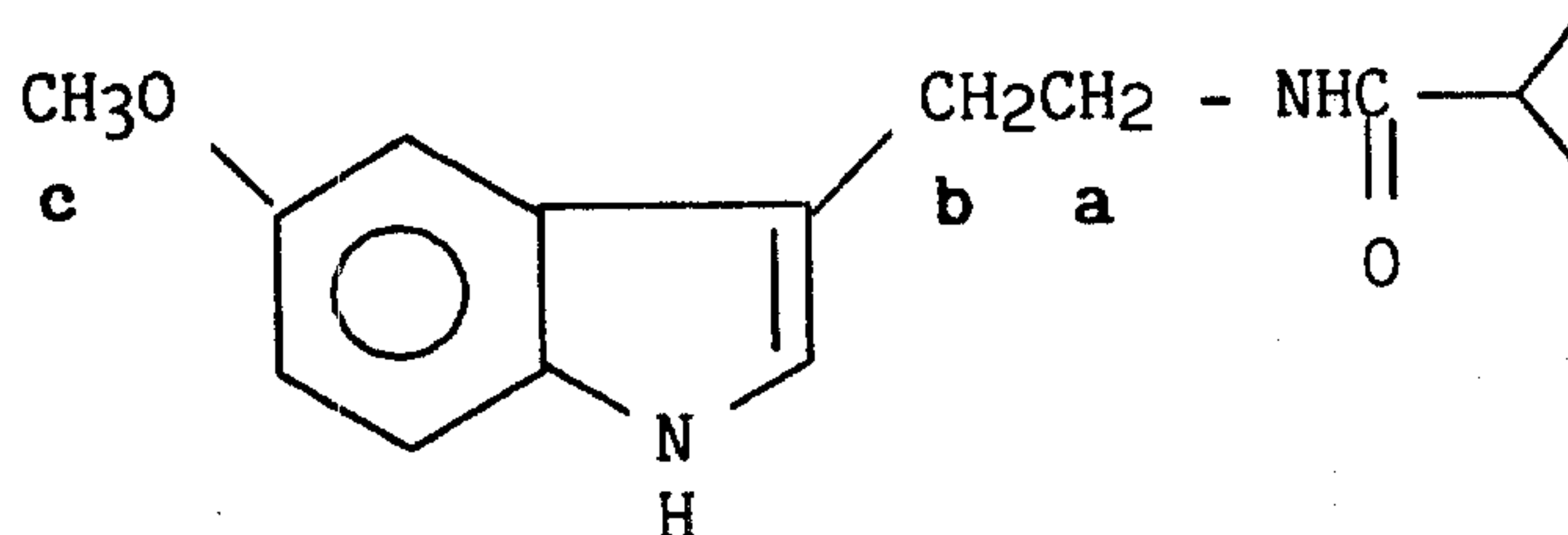
On obtient 3,3 g (80,5 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Point de fusion : 101-102° C

5	Infrarouge (pastille KBr) :	3390 cm^{-1} v NH indole
		3250-3300 cm^{-1} v NH amide
		2900-3050 cm^{-1} v CH alkyle
		1630 cm^{-1} v CO amide

RMN ^1H 80 MHz (CDCl_3)

10



15	0,7-1 ppm	(5H)	cyclopropyl
	2,8-3 ppm	(2H)	CH ₂ b
	3,4-3,7 ppm	(2H)	CH ₂ a
	3,8 ppm	(H)	OCH ₃
	6,7-7,3 ppm	(4H)	indole
	8,1 ppm	(1H)	NH (indole)

EXEMPLE 2 : N-[2-(6-FLUORO 5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-méthoxy 6-fluoro tryptamine (J. Heterocyclic Chem. (1976) 13 pp 1253-1256), on obtient la N-[2-(5-méthoxy 6-fluoro indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Point de fusion (dichlorométhane-éther) : 125-126° C

EXEMPLE 3 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

25

2075876

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxytryptamine par la 5-méthoxy 6-chloro tryptamine (Synthesis (1983) pp 935-936) on obtient la N-[2-(5-méthoxy 6-chloro indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide

5 **EXEMPLE 4 : N-[2-(5-METHOXY 2,6-DIMETHYL INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-méthoxy 2,6-diméthyl tryptamine (Journal of Medicinal Chemistry (1973) 16 pp 757-765) on
10 obtient la N-[2-(5-méthoxy 2,6-diméthyl indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

EXEMPLE 5 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en
15 remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] thiophène (Journal of Medicinal Chemistry (1970) 13 pp 1205-1208), on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophen-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide

Infrarouge (pastille KBr) : 3270 cm⁻¹ v NH amide
20 1640 cm⁻¹ v CO amide

Point de fusion : 124-126° C

EXEMPLE 6 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

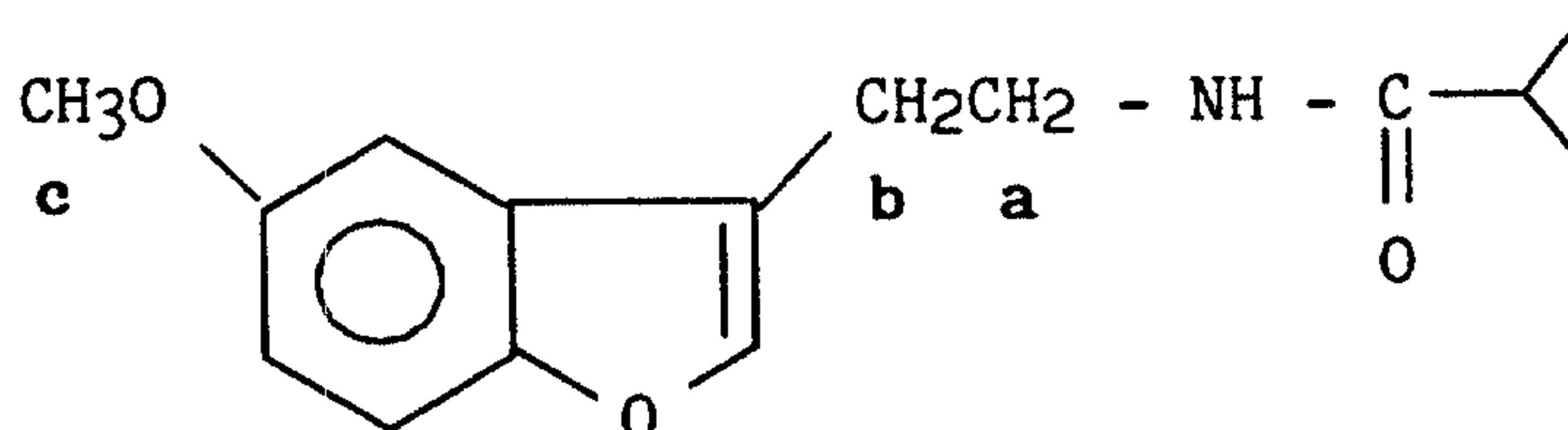
En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en
25 remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy 6-chloro benzo [b] thiophène (J. Heterocyclic Chem. (1983) 20 pp 1671-1703) on obtient le N-[2-(5-méthoxy 6-chloro benzo [b] thiophen-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

EXEMPLE 7 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane (Annalen (1963) 662 pp 147-159 ou Aust. J. Chem. (1975) 28 pp 1097-1111) on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Infrarouge (pastille KBr) : 3290 cm^{-1} v NH amide
1680 cm^{-1} v C=O amide

10 RMN ^1H 80 MHz (CDCl_3)



0,7-1 ppm	(5H)	cyclopropyl
2,9 ppm	(2H)	CH ₂ b
3,5-3,7 ppm	(2H)	CH ₂ a
15 3,9 ppm	(3H)	OCH ₃
6,8-7,3 ppm	(4H)	benzo [b] furane

EXEMPLE 8 : N-[2-(2-METHYL 5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 2-méthyl 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane (Brevet FR 1343073) on obtient le N-[2-(2-méthyl 5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

Infrarouge (pastille KBr) : 3320 cm^{-1} v NH amide
1650 cm^{-1} v CO amide

25 **EXEMPLE 9 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 1-β-aminoéthyl 6-méthoxy benzimidazole (J. Chem. Soc (1957) pp 1671-1674) on obtient le N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

5 Infrarouge (pastille KBr) : 3300 cm^{-1} v NH amide
1660 cm^{-1} v CO amide
Point de fusion (ethyl acétate) : 86-88° C

**EXEMPLE 10 : N-[2-(2-BENZYL 6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL]
CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

10 En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 1-β-aminoéthyl 2-benzyl 6-méthoxy benzimidazole (Brevet FR 2182915) on obtient le N-[2-(2-benzyl 6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

15 **EXEMPLE 11 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL]
CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy 1,2-benzisoxazole (Chem. Pharm. Bull (1976) 24 (4) pp 632-643) on obtient le N-[2-(5-méthoxy 1,2-benzisoxazol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

20 **EXEMPLE 12 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-INDAZOL-3-YL) ETHYL]
CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

En procédant de la même façon que dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy indazole (J.A.C.S (1957) 79 PP 5245-7) on obtient le N-[2-(5-méthoxy 1,2-indazol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

25

EXEMPLE 13 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

Ajouter goutte à goutte 1,14 g d'acide trifluoroacétique à une suspension à - 5° C de 1,90 g de 5-méthoxy tryptamine dans 6 cm^3 de

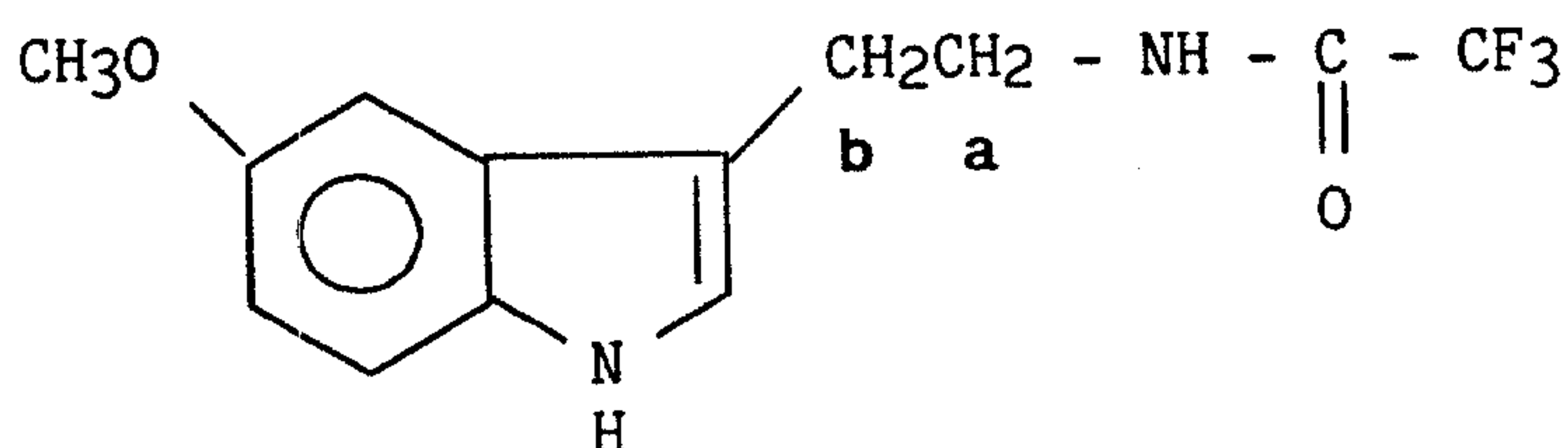
pyridine. Agiter 30 minutes à température ambiante puis verser le milieu réactionnel sur de l'eau glacée. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du toluène.

On obtient 1,14 g (40 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] trifluoroacetamide.

Point de fusion : 135-136° C

Infrarouge (pastille KBr) : 3400 cm^{-1} v NH indole
3300 cm^{-1} v NH amide
1700 cm^{-1} v C = O

10 RMN ^1H 80 MHz (CDCl_3)



3 ppm	(2H)	CH ₂ b
3,6 ppm	(2H)	CH ₂ a
3,8 ppm	(3H)	OCH ₃
15 6,8-7,3 ppm		protons aromatiques

EXEMPLE 14 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] thiophène on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophen-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

Infrarouge (pastille KBr) : 3280 cm^{-1} v NH amide
1690 cm^{-1} v C = O

2075876

EXEMPLE 15 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane on obtient le N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

Infrarouge (pastille KBr) : 3290 cm^{-1} v NH amide
1700 cm^{-1} v C = O amide

EXEMPLE 16 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 1-β-aminoéthyl 6-méthoxy benzimidazole on obtient le N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

Infrarouge (pastille KBr) : 3300 cm^{-1} v NH amide
1690 cm^{-1} v C = O amide

EXEMPLE 17 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 13 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy 1,2-benzisoxazole on obtient le N-[2-(5-méthoxy 1,2-benzisoxazol-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

EXEMPLE 18 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

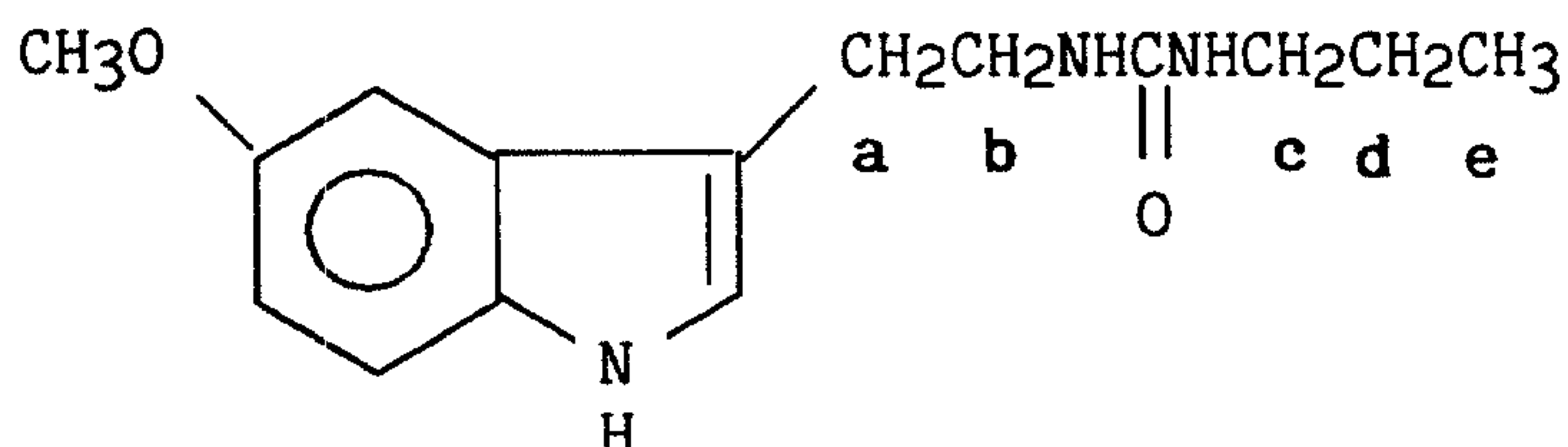
Ajouter 0,851 g d'isocyanate de propyle à une suspension de 1,902 g de 5-méthoxy tryptamine dans 4 cm^3 de pyridine à + 5°C. Agiter 2 heures à température ambiante puis verser le milieu réactionnel sur de l'eau glacée. Acidifier légèrement avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis

recristallisé dans du toluène, on obtient 2,34 g (85 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propyl urée.

Point de fusion : 79-80° C

RMN ^1H 80 MHz (CDCl_3)

5



10

0,9 ppm	(3H)	CH ₃	e
1,4 ppm	(2H)	CH ₂	d
2,9 ppm	(4H)	CH ₂ a CH ₂ c	
3,4 ppm	(2H)	CH ₂ b	
3,9 ppm	(3H)	OCH ₃	
6,6-7,3 ppm		protons aromatiques	

EXEMPLE 19 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 18 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] thiophène, on obtient la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophèn-3-yl) éthyl] N'-propyl urée.

Infrarouge (pastille KBr) : 3300 cm^{-1} v NH
1620 cm^{-1} v C = O

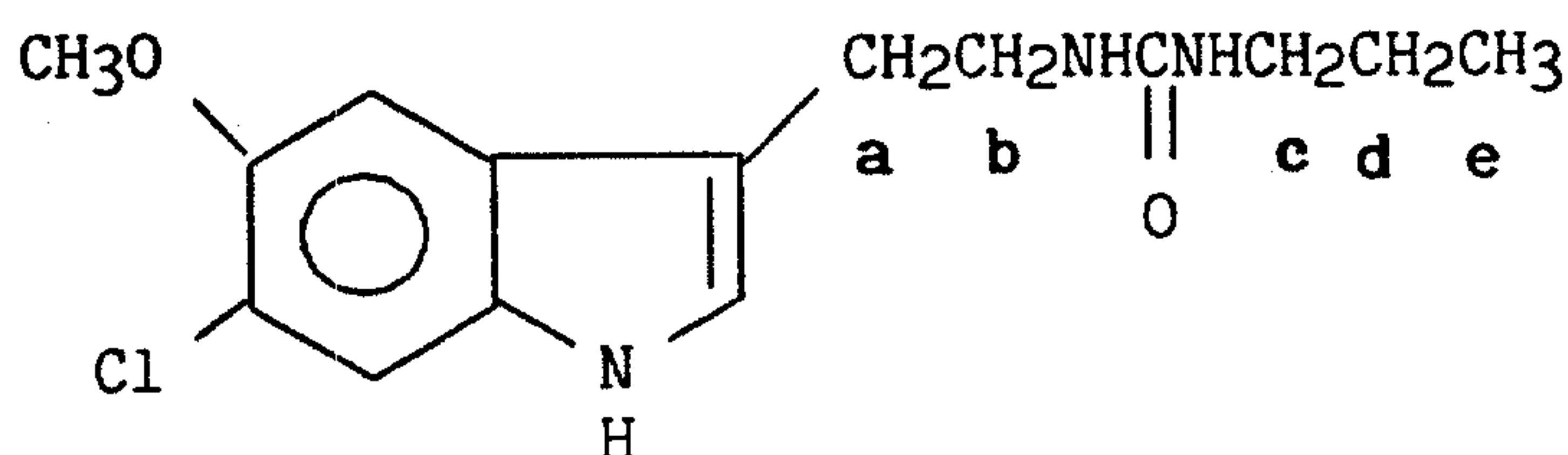
EXEMPLE 20 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 18 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-méthoxy 6-chloro tryptamine, on obtient la N-[2-(5-méthoxy 6-chloro indol-3-yl)éthyl] N'-propyl urée

Infrarouge (pastille KBr) : 3250 cm^{-1} v NH
1620 cm^{-1} v C = O

RMN ^1H 80 MHz (CDCl_3)

2075876



0,9-1 ppm	(3H)	CH ₃	e
1,5 ppm	(2H)	CH ₂	d
2,8-3 ppm	(4H)	CH ₂ b CH ₂ c	
3,4 ppm	(2H)	CH ₂ a	
3,90 ppm	(3H)	OCH ₃	

EXEMPLE 21 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

En procédant de la même façon que dans l'exemple 18 mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par le 3-β-aminoéthyl 5-méthoxy benzo [b] furane, on obtient la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) éthyl] N'-propyl urée

Infrarouge (pastille KBr) : 3290 cm⁻¹ v NH
1620 cm⁻¹ v C = O

EXEMPLE 22 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL THIOUREE

Ajouter 1,11 g d'isothiocyanate de propyle à une suspension de 2,27 g de 5-méthoxy tryptamine dans 5 cm³ de pyridine.

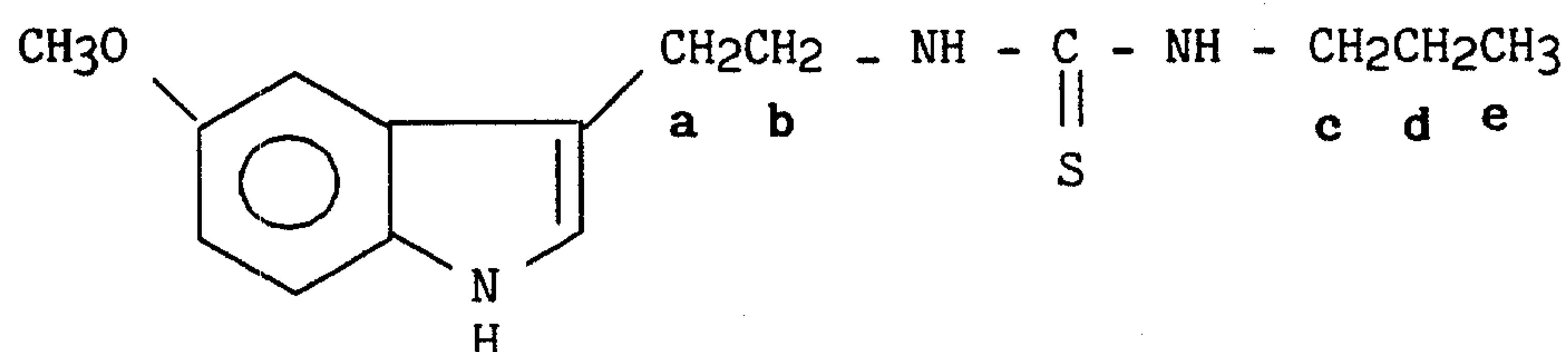
Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 80° puis, après refroidissement, versé sur un mélange d'eau et de glace et acidifié légèrement avec une solution d'acide chlorhydrique 1N.

Le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du toluène.

On obtient ainsi 2,18 g (75 %) de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propyl thiourée

RMN ¹H 80 MHz (CDCl₃)

2075876



	0,85 ppm	(3H)	CH ₃	e
	1,45 ppm	(2H)	CH ₂	d
	2,95 ppm	(4H)	CH ₂ c CH ₂ a	
5	3,4 ppm	(2H)	CH ₂ b	
	3,85 ppm	(3H)	OCH ₃	
	5,50 ppm	(2H)	HNCNH S	disparait dans D ₂ O
	6,7-7,3 ppm		protons aromatiques	

10

EXEMPLE 23 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique, on obtient le composé du titre

Point de fusion : 111 - 112°C

15 Solvant de cristallisation : chloroforme-acétone

EXEMPLES 24 A 25 :

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure d'acide approprié, ou son anhydride d'acide correspondant le cas échéant, on obtient les

20 composés des exemples suivants :

EXEMPLE 24 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOHEXYL-CARBOXAMIDE

EXEMPLE 25 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] 3-CYCLOPENTYL-
PROPIONAMIDE

EXEMPLE 26 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] MORPHOLINO-
ACETAMIDE

5 Stade I : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] BROMOACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide bromoacétique on obtient le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] bromoacétamide

10 Stade II : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] MORPHOLINO
ACETAMIDE

15 Dissoudre sous agitation magnétique 0,01 mole de morpholine dans 50 cm³ d'acétone. Ajouter 0,012 mole de triéthylamine et 0,01 mole de N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] 2-bromoacétamide. Porter à reflux 1 heure sous agitation magnétique. Essorer le précipité formé et évaporer le filtrat.

Reprendre le résidu par de l'eau alcaline essorer le précipité, laver, sécher et recristalliser dans un mélange toluène-cyclohexane pour obtenir le composé du titre.

20 EXEMPLES 27 ET 28 :

En procédant comme dans l'exemple 26, mais en remplaçant au stade II la morpholine par la 1-benzylpipérazine puis par la 1-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine, on obtient successivement les composés des exemples suivants :

25 EXEMPLE 27 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] 2-(4-BENZYLPIPERAZIN-1-YL) ACETAMIDE

EXEMPLE 28 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] 2-(4-(2,3,4-TRIMETHOXYBENZYL)PIPERAZIN-1-YL) ACETAMIDE

2075876

EXEMPLE 29 : N-[2-(5-HYDROXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYL-CARBOXAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 5-méthoxy tryptamine par la 5-hydroxy tryptamine on obtient le composé du titre

5 **EXEMPLE 30 : N-{2-[5-[(CYCLOHEXEN-3-YL)OXY] INDOL-3-YL} ETHYL} CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE**

Dans un ballon rodé de 50 cm³, introduire 1,98.10⁻² mole de carbonate de potassium, 1,33.10⁻² mole de N-[2-(5-hydroxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide dissout dans 20 cm³ d'acétone anhydre, et
10 2,1.10⁻² mole de 3-bromocyclohexène. Chauffer à reflux pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé sous pression réduite. La recristallisation du résidu d'évaporation dans l'acétate d'éthyle permet d'obtenir le N-{2-[5-[(cyclohexène-3-yl)oxy] indol-3-yl} éthyl} cyclopropylcarboxamide purifié.

15 **EXEMPLE 31 : N-[2-(5-BENZYLOXY INDOL-3-YL) ETHYL] CYCLOPROPYL-CARBOXAMIDE**

Dans un ballon de 150 cm³ contenant 50 cm³ d'éthanol absolu, ajouter sous agitation magnétique et par petites fractions 0,23 gramme de sodium.

Ajouter ensuite 0,01 mole de N-[2-(5-hydroxy indol-3-yl) éthyl]
20 cyclopropylcarboxamide, poursuivre l'agitation pendant 30 mn, puis évaporer à sec.

Le dérivé sodé obtenu est dissous dans 30 cm³ de diméthyl formamide anhydre. Sous agitation magnétique, ajouter 0,011 mole de bromure de benzyle par l'intermédiaire d'une ampoule à brome.

25 Chauffer à 90°C pendant 4 heures. Laisser refroidir, puis reverser le milieu réactionnel sur de la glace. Essorer la précipité formé, laver avec une solution d'hydroxyde de sodium 1N puis à l'eau. Sécher et recristalliser pour obtenir le N-[2-(5-benzyloxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide purifié.

2075876

EXEMPLES 32 A 37

En procédant comme dans l'exemple 18, mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par les isocyanates ou isothiocyanates appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

- 5 EXEMPLE 32 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-BENZYL UREE
- EXEMPLE 33 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOPROPYL UREE
- EXEMPLE 34 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOBUTYL UREE
- 10 EXEMPLE 35 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-BUTYL UREE
- EXEMPLE 36 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE
- EXEMPLE 37 : N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOHEXYL THIOUREE

EXEMPLES 38 ET 39

- 15 En procédant comme dans l'exemple 5 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure d'acide ou l'anhydride d'acide appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

- 20 EXEMPLE 38 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE
- EXEMPLE 39 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOOCTYLCARBOXAMIDE

EXEMPLES 40 ET 41

En procédant comme dans l'exemple 19 mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par l'isocyanate ou isothiocyanate approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

5 EXEMPLE 40 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOPROPYLUREE

EXEMPLE 41 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] N'-CYCLOHEXYLTHIOUREE

EXEMPLES 42 ET 43

10 En procédant comme dans l'exemple 6 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure d'acide approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 42 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

15 EXEMPLE 43 : N-[2-(6-CHLORO 5-METHOXY BENZO [b] THIOPHEN-3-YL) ETHYL] 3-CYCLOPENTYLPROPIONAMIDE

EXEMPLES 44 A 46

En procédant comme dans l'exemple 7 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par les chlorures d'acide appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

20 EXEMPLE 44 : N-[2-(BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOBUTYL-CARBOXAMIDE

EXEMPLE 45 : N-[2-(BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] CYCLOHEXYL-CARBOXAMIDE

EXEMPLE 46 : N-[2-(BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

25 EXEMPLES 47 A 51

En procédant comme dans l'exemple 21 mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par l'isocyanate ou l'isothiocyanate approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

5

EXEMPLE 47 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-METHYLUREE

EXEMPLE 48 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-ETHYLUREE

EXEMPLE 49 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-HEXYLUREE

10

EXEMPLE 50 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-BENZYLUREE

EXEMPLE 51 : N-[2-(5-METHOXY BENZO [b] FURAN-3-YL) ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE

EXEMPLES 52 A 54

15

En procédant comme dans l'exemple 11 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 52 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] ACETAMIDE

20

EXEMPLE 53 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] BUTYRAMIDE

EXEMPLE 54 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-BENZISOXAZOL-3-YL) ETHYL] 3-CHLOROPROPIONAMIDE

EXEMPLES 55 ET 56

2075876

En procédant comme dans l'exemple 12 mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 55 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-INDAZOL-3-YL) ETHYL] ACETAMIDE

5 EXEMPLE 56 : N-[2-(5-METHOXY 1,2-INDAZOL-3-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

EXEMPLES 57 A 60

En procédant comme dans l'exemple 9, mais en remplaçant le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par le chlorure de l'acide correspondant, on obtient les composés des exemples suivants :

10 EXEMPLE 57 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] ACETAMIDE

Point de fusion : 173 - 175°C

EXEMPLE 58 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] BUTYRAMIDE

EXEMPLE 59 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] PENTANAMIDE

15 EXEMPLE 60 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] 2-BROMOACETAMIDE

EXEMPLES 61 A 64

En procédant de la même façon que dans l'exemple 16 mais en remplaçant l'isocyanate de propyle par les isocyanates ou isothiocyanates appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

20 EXEMPLE 61 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE

EXEMPLE 62 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-
BENZYLUREE

EXEMPLE 63 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-
PROPYLTHIOUREE

5 EXEMPLE 64 : N-[2-(6-METHOXY BENZIMIDAZOL-1-YL) ETHYL] N'-
CYCLOHEXYLTHIOUREE

EXEMPLE 65 : N-[2-(6-FLUORO 5-METHOXYINDOL-3-YL) ETHYL] N'-
PROPYLUREE

Point de fusion (dichlorométhane-éther) : 109-110° C

10 EXEMPLE A : DETERMINATION DE LA LIAISON AUX RECEPTEURS DE LA
MELATONINE

La liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de
l'invention a été réalisée selon des techniques classiques sur des
récepteurs de la Pars Tuberalis de moutons (Journal of Neuroendocrinology
15 Vol 1 N° 1 pages 1 à 4 (1989)).

Les composés de l'invention se lient de manière extrêmement
spécifiques aux récepteurs de la mélatonine avec, pour les plus affins
d'entre eux, une affinité de plus de 100 fois supérieure à celle de la
mélatonine elle-même. Les composés de l'invention testés ont une constante
20 de dissociation (Kd) de l'ordre de 10^{-13} mol. l⁻¹ contre $6,3 \cdot 10^{-11}$ mol. l⁻¹
pour la mélatonine elle-même.

EXEMPLE B : TEST DES QUATRE PLAQUES

Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne
à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme.
25 30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont
placés dans des habitacles dont le plancher comprend quatre plaques
métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il
reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre des passages
est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de

2075876

l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique ces dérivés de l'invention.

EXEMPLE C : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA
MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE

5 L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémasters de rats mâles (Sprague-Dawley*) après ligature de l'artère iliaque commune.

10 Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO₂/N₂ 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de vaisseaux.

On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
- 15 - sur le crémaster sous ligature, c'est-à-dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- 20 - un groupe traité per os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg⁻¹ par jour.

On n'a constaté aucune différence ni dans la vitesse des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémasters normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

25 Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vitesse des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

* Marque de commerce

En fait, chez les animaux traités, la vélocité des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquent que le traitement chronique par l'un des composés de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

EXEMPLE D : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

A des groupes de six souris, on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous-cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

EXEMPLE E : INHIBITION DE L'OVULATION

On utilise des rats femelles adultes avec des cycles réguliers de quatre jours.

Des frottis vaginaux quotidiens ont été réalisés et des rates ont été sélectionnées après qu'elles aient montré au moins deux cycles consécutifs de quatre jours.

Chaque cycle est constitué de deux jours de dioestrus, un jour de proestrus et un jour d'oestrus.

L'après-midi du jour de proestrus, l'hormone lutéinisante est libérée dans le sang par l'hypophyse. Cette hormone induit l'ovulation qui se traduit par la présence d'oeufs au niveau de l'oviducte le jour de l'oestrus.

Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à midi le jour de l'oestrus. Les rates traitées et témoins sont sacrifiées le jour de l'oestrus. Les oviductes sont examinés. On remarque un pourcentage significatif de diminution du nombre des oeufs dans les oviductes de rates
5 traitées par les composés de l'invention.

EXEMPLE F : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

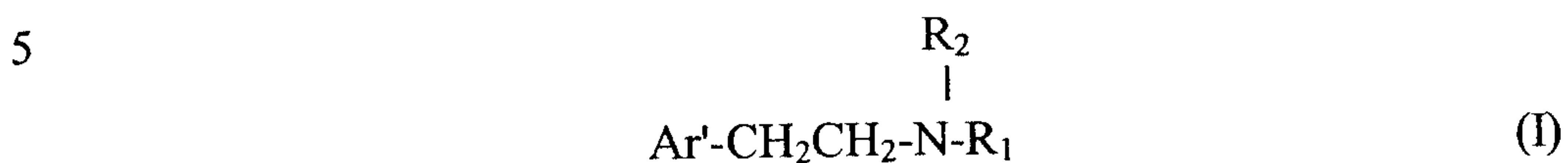
comprimés dosés à 5 mg de N-[2-(5-METHOXY INDOL-3-YL) ETHYL] N'-PROPYL UREE

Formule de préparation pour 1000 comprimés :

10	N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N'-propyl urée	5 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
15	Silice	1 g
	Hydroxypropyl cellulose	2 g

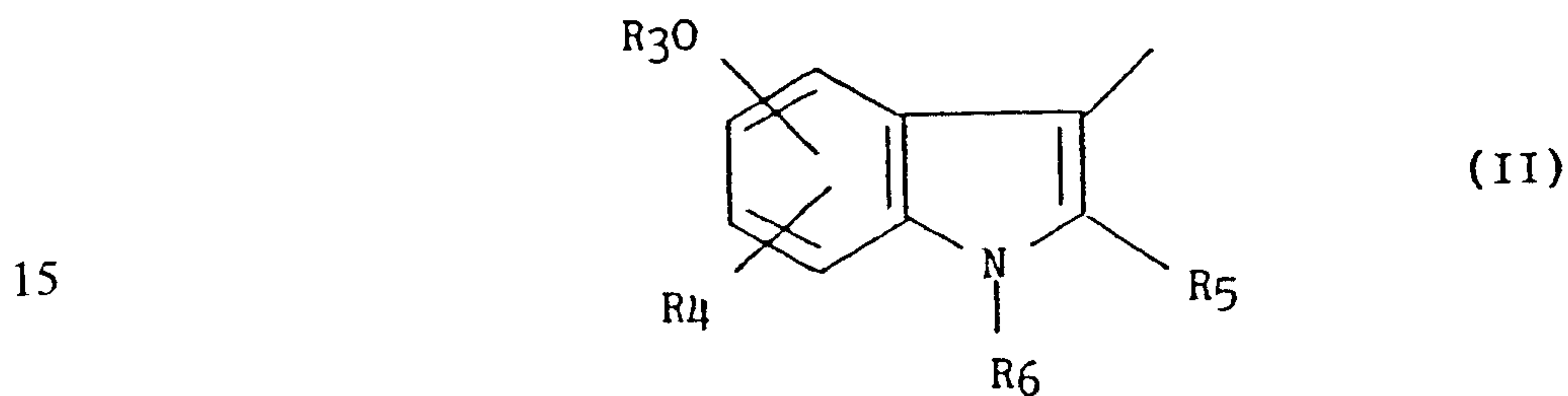
Les réalisations de l'invention au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué sont définies comme il suit:

1. Composés de formule générale (I):

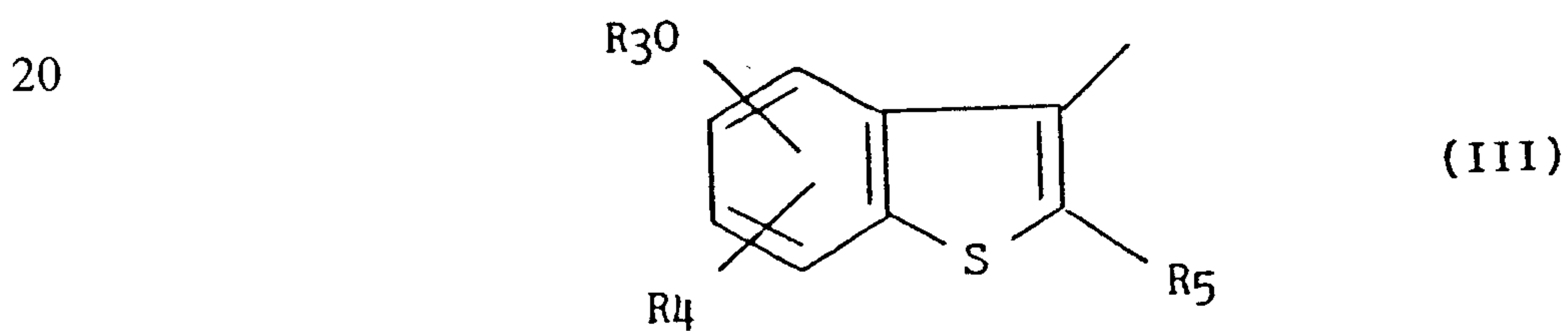


dans laquelle:

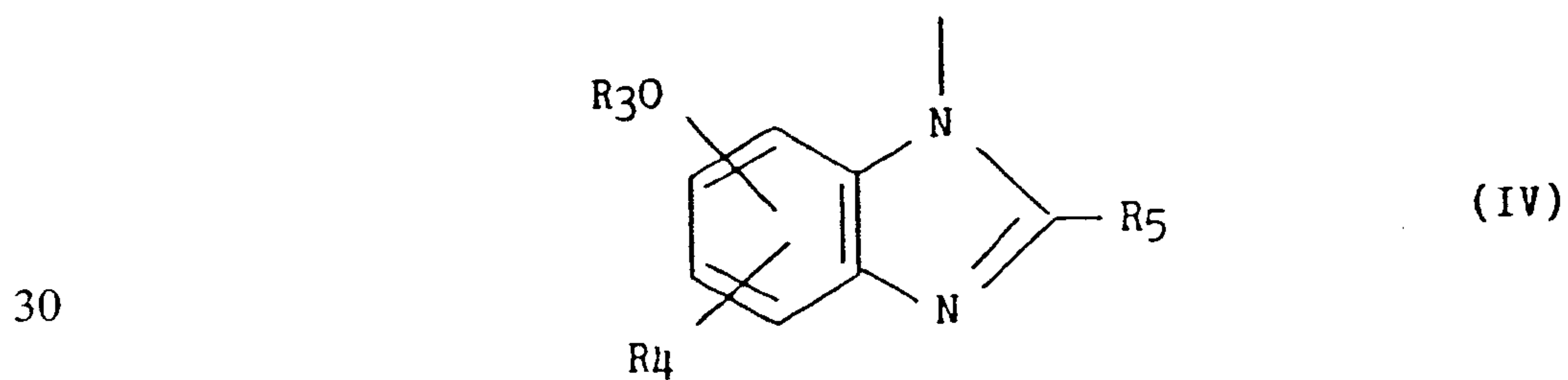
- 10
- Ar' représente un groupement choisi parmi:
 - un noyau indol-3-yl de formule (II):



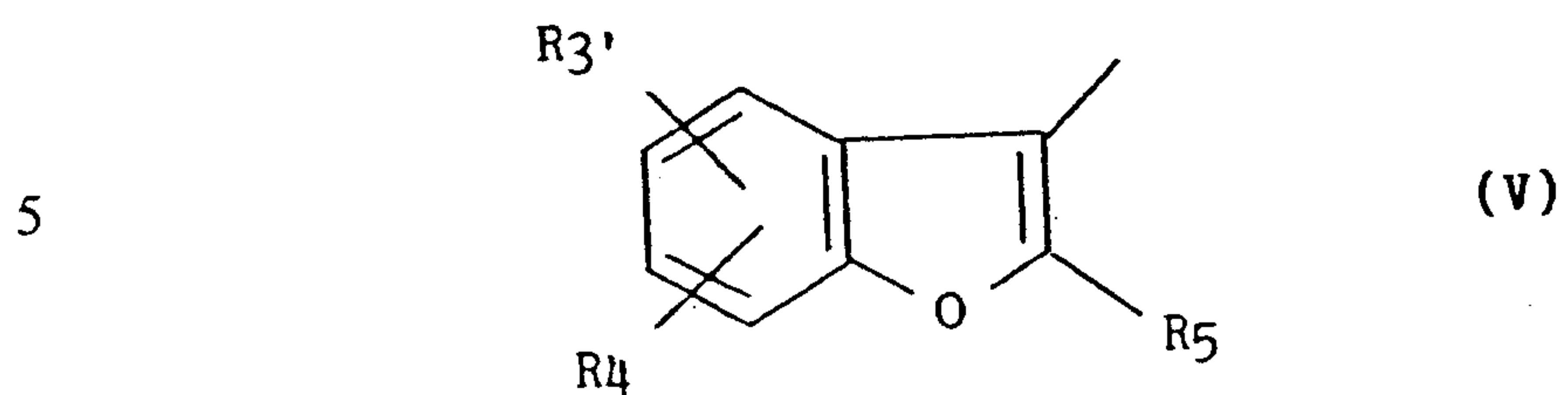
- un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl de formule (III):



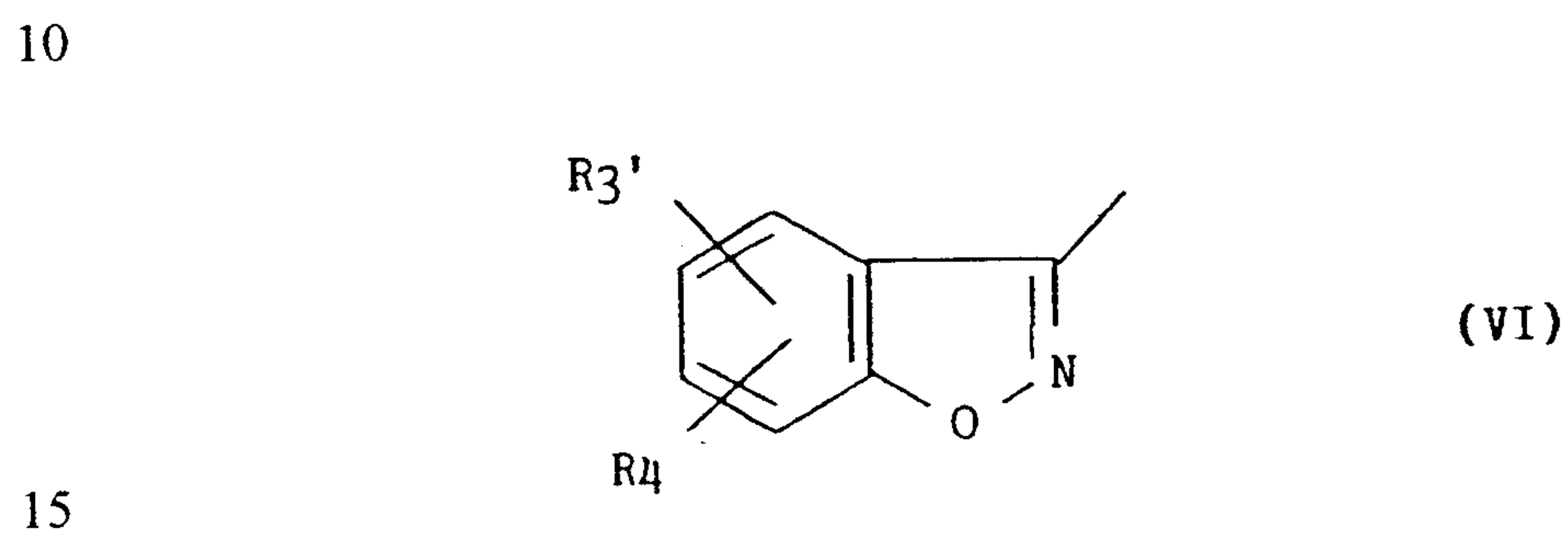
- 25
- un noyau benzimidazol-1-yl de formule (IV):



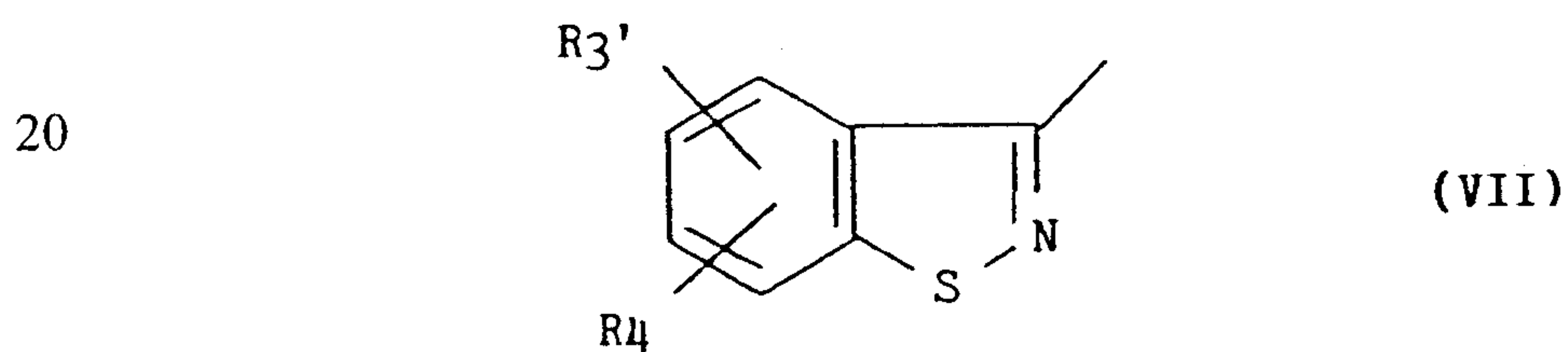
- un noyau benzo [b] furan-3-yl de formule (V):



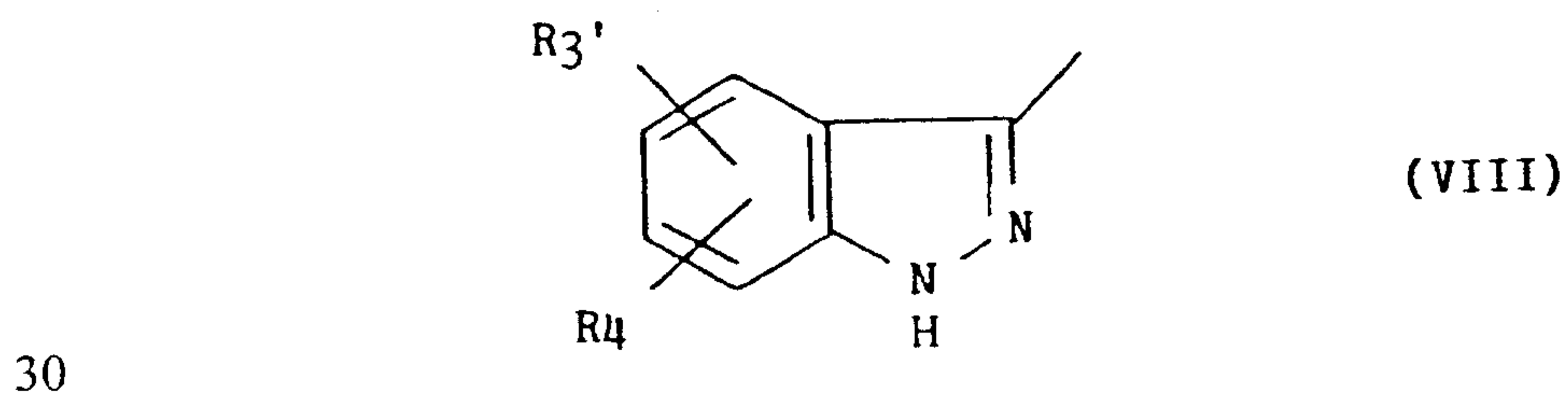
- un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl de formule (VI):



- un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl de formule (VII):



- 25 - un noyau indazol-3-yl de formule (VIII):



- R₁ représente un groupement choisi parmi:

- un groupement $\begin{array}{c} \text{C} - \text{R}_7 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ dans lequel R_7 représente un cycloalkyle

éventuellement substitué, un cycloalkyl-(C_1 - C_4)alkyle éventuellement substitué, ou un trifluorométhyle,

5

étant entendu que lorsque Ar' représente un groupement choisi parmi ceux de formule (IV), (VI), (VII), et (VIII), alors R_7 peut également représenter un alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone non substitué ou substitué par 1 à 2 radicaux halogène,

10

- un groupement $\begin{array}{c} \text{C} = \text{NHR}_8 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{C} - \text{NHR}_8 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ dans lesquels R_8

représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyl-(C_1 - C_4)alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué ou un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,

15

- un groupement $\begin{array}{c} \text{C} - (\text{CH}_2)_n - \text{E}_1 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ dans lequel

20

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et E_1 représente un radical choisi parmi:

- morpholino,
- pipérazine non substituée ou substituée par un radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{E}_2$ où n représente un entier de 1 à 4 et E_2 représente un radical phényl ou naphtyl non substitué ou substitué par un à trois radicaux choisis parmi: halogène, (C_1 - C_4) alkyl, et (C_1 - C_4) alcoxy,

25

- R_2 représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

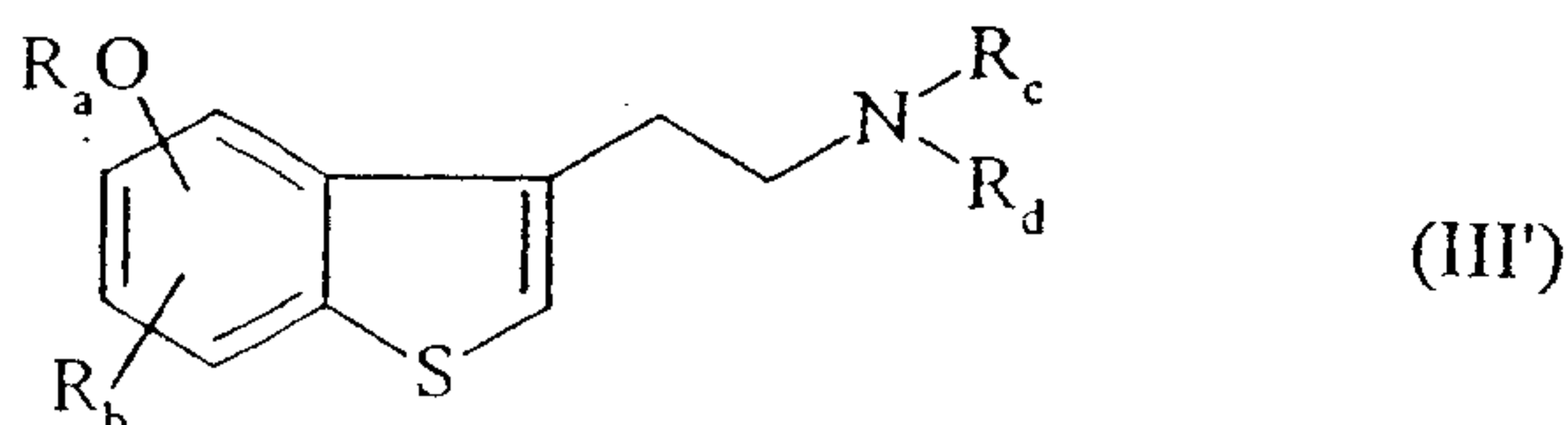
30

- R_3 représente un hydrogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle

ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone, ou un cycloalkyle ou un cycloalkylalkyle dans lequel la chaîne alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone,

- 5 - R_3' représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-O-R_3$ avec R_3 tel que défini précédemment,
- R_4 représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alcoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- 10 - R_5 représente un hydrogène, un halogène, un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un phényle éventuellement substitué ou un phénylalkyle dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- R_6 représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- 15 - leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- avec les réserves que:
- 20 • Ar' ne peut pas représenter un groupement 7-méthoxy benzo [b] furan-3-yl lorsque R_1 représente un cyclopropylcarbonyle,
- R_1 ne peut pas représenter un trifluoroacétyle, lorsque Ar' représente un indole avec $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$,
- R_1 ne peut pas représenter un radical anilinothiocarbonyl non substitué ou substitué en position 4 du phényl par un radical alcoxy lorsque
- 25 Ar' représente un noyau indol-3-yl et R_3 représente un radical méthyle ou benzyle,
- le composé de formule (I) ne peut représenter un composé de formule (III'):

30

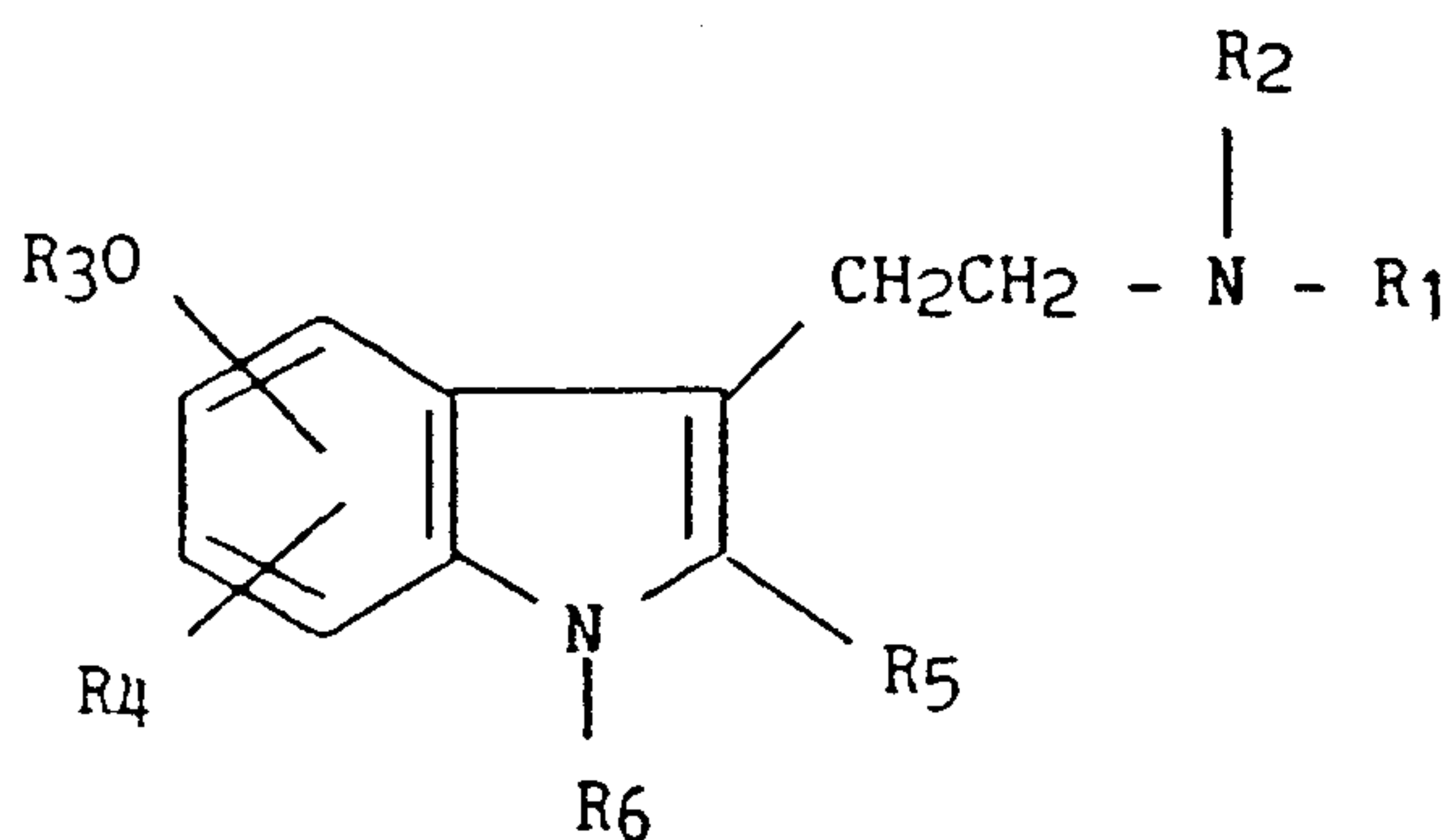


dans laquelle R_a représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, R_b représente un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un alkoxy de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, R_c représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et R_d représente un groupement $C-R_7$ ou $C-(CH_2)_n-E_1$



- dans lesquels R_7 , n et E_1 sont tels que définis précédemment, étant entendu que, sauf précisions contraires:
- le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "phényle", et "phénylalkyle" signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi: alkyle inférieur de 1 à 6 atome de carbone, linéaire ou ramifié, alkoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,
 - le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", et "cycloalkyl-(C₁-C₄)alkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi: halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et alkoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone,
 - par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphthyle, thiényle, furyle, ou pyrimidyle.

2. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau indol-3-yl ce qui correspond aux indoles de formule:

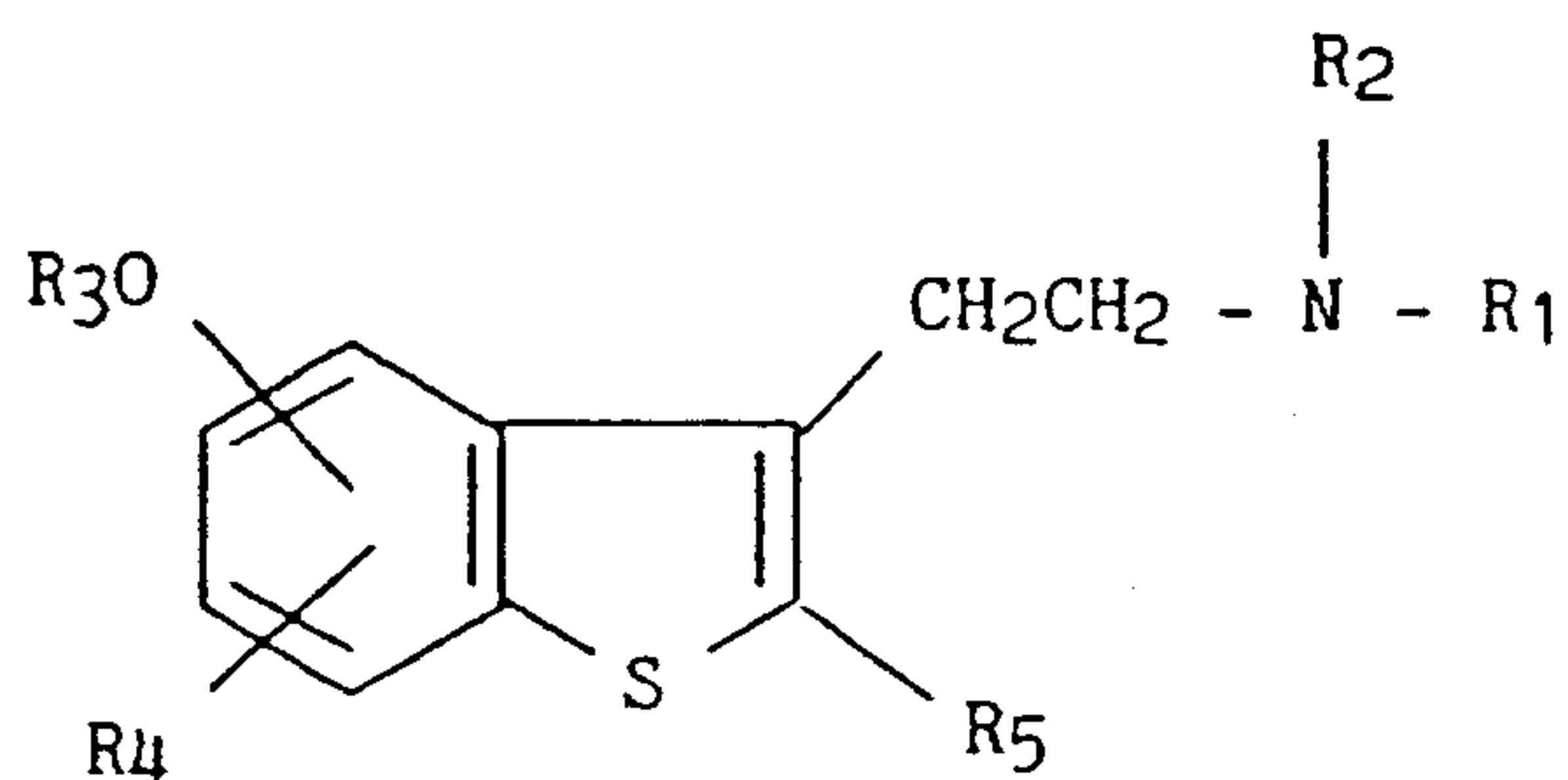


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5

3. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau benzo [b] thiophèn-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] thiophènes de formule:

10



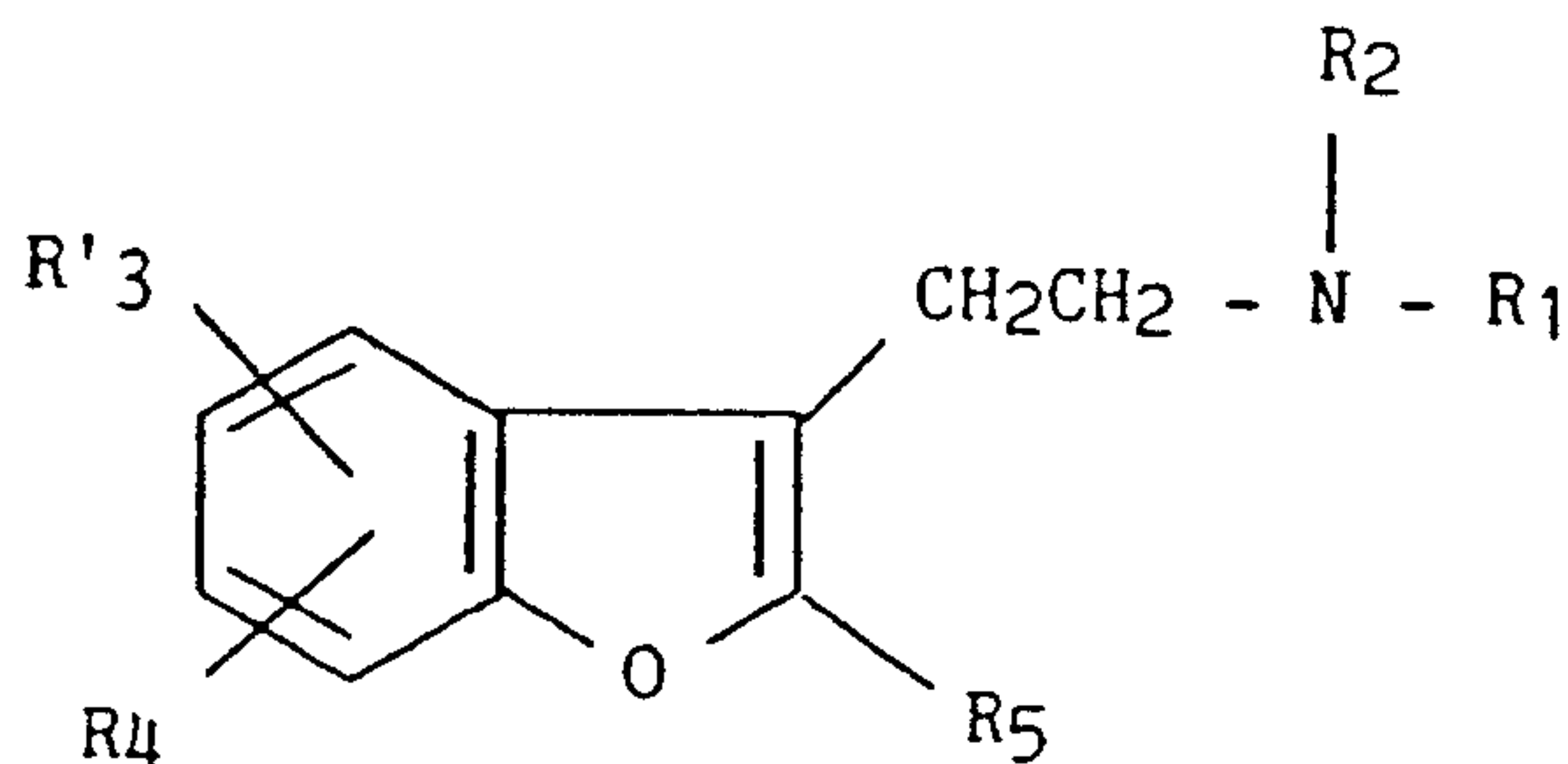
15

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

4. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau benzo [b] furan-3-yl ce qui correspond aux benzo [b] furanes de formule:

25

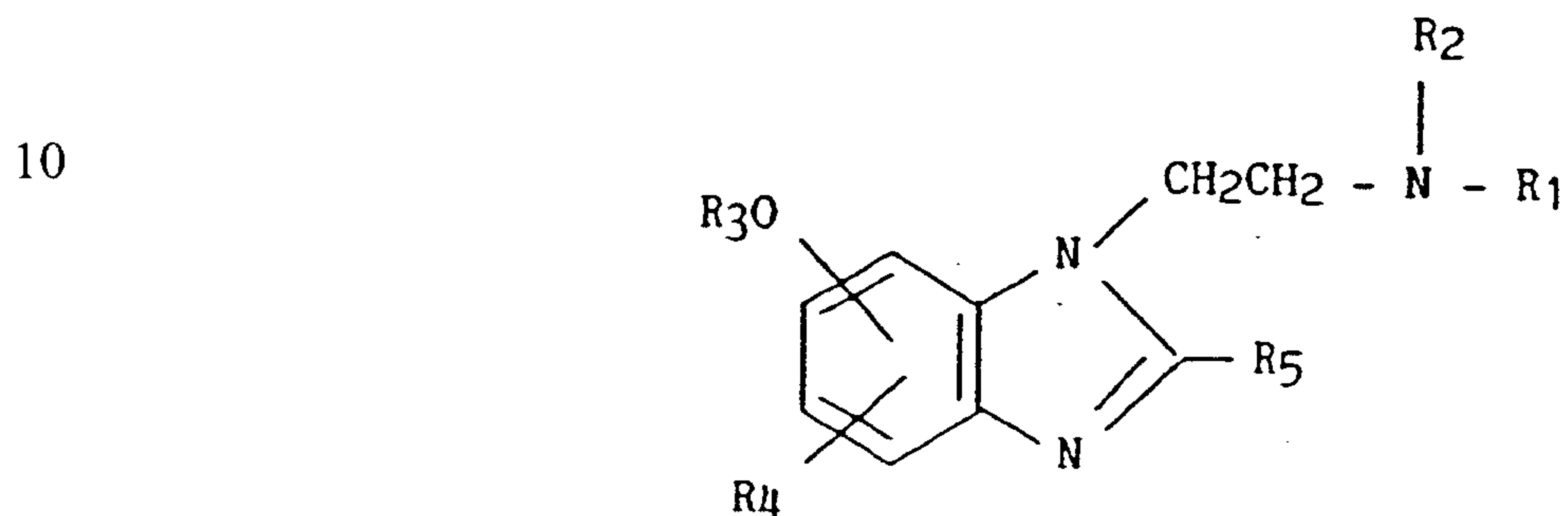


30

dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5

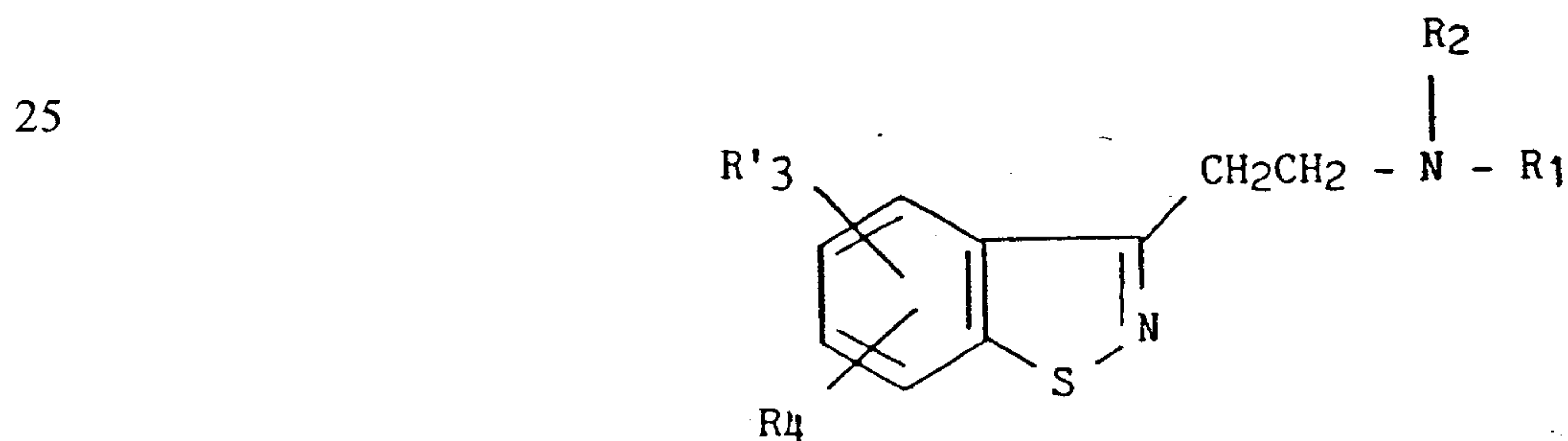
5. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau benzimidazol-1-yl ce qui correspond aux benzimidazoles de formule:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

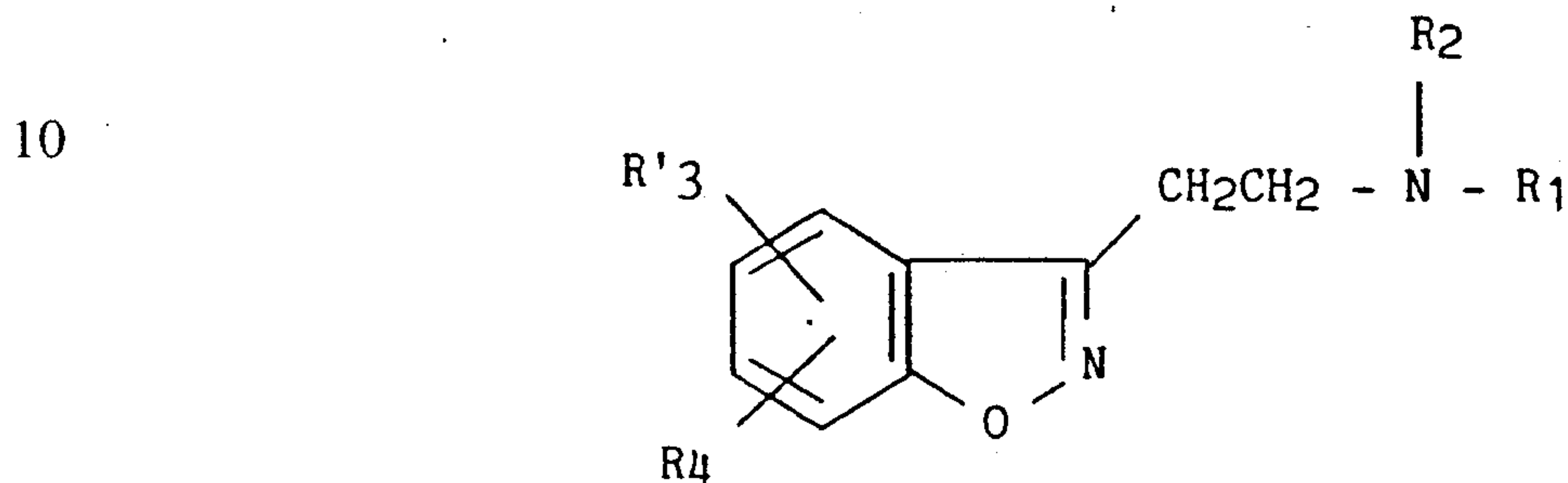
6. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau 1,2-benzisothiazol-3-yl ce qui correspond aux 1,2-benzisothiazoles de formule générale:



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R_4 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

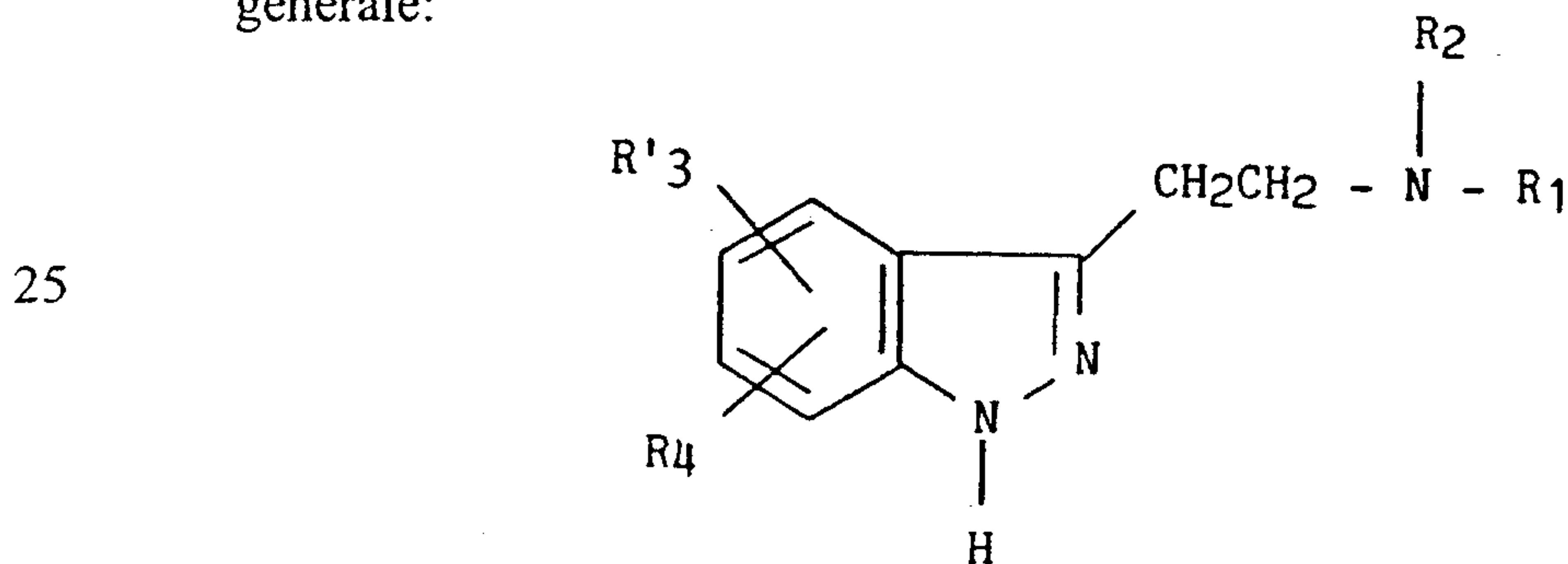
5

7. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau 1,2-benzisoxazol-3-yl ce qui correspond aux benzisoxazoles de formule générale:



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R_4 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 8. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar' représente un noyau indazol-3-yl ce qui correspond aux indazoles de formule générale:



30 dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R_4 ont la même signification que dans la revendication 1, leurs isomères, épimères, et diastéréoisomères ainsi que

leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 9. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] trifluoroacétamide.

10. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl)éthyl] N' -propylurée.

10 11. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl)éthyl] N' -propylthiourée.

12. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl)éthyl] cyclopropylcarboxamide.

15

13. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] furan-3-yl) ethyl] N' -propylurée.

20 14. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy benzo [b] thiophèn-3-yl) éthyl] N' -propylurée.

15. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclobutylcarboxamide.

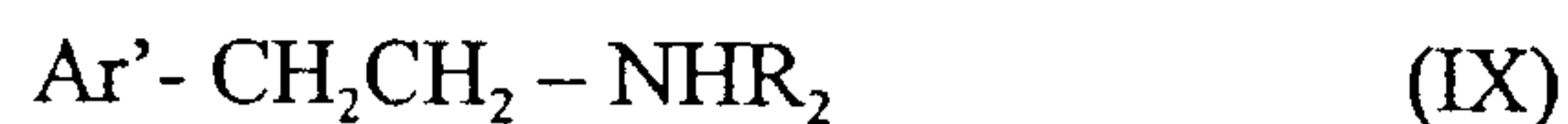
25 16. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(6-méthoxy benzimidazol-1-yl) éthyl] acétamide.

17. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(6-fluoro 5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

30

18. Composé selon la revendication 1 qui est la N-[2-(6-fluoro 5-méthoxy indol-3-yl) éthyl] N' -propylurée.

19. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX):



dans laquelle Ar' et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1, que l'on traite:

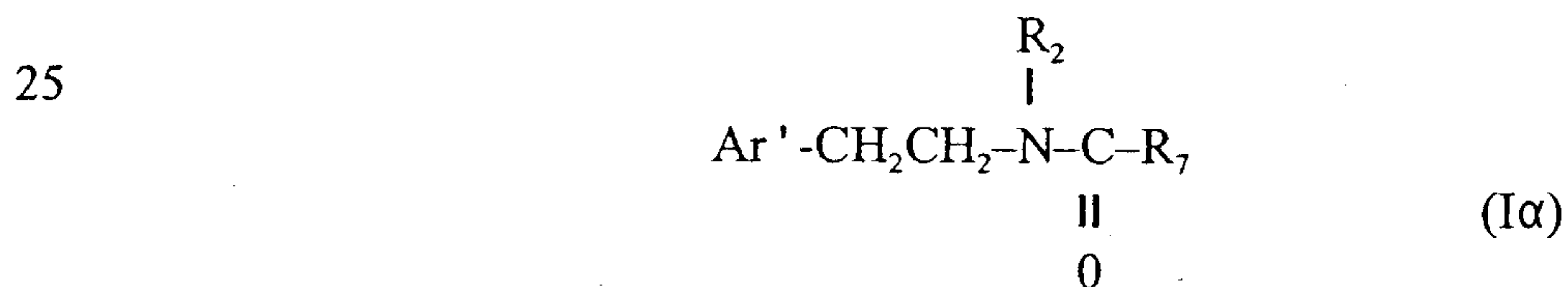
- soit par un chlorure d'acide de formule (X):



ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI):



dans lesquelles R₇ a la même signification que dans la revendication 1 de manière à obtenir les composés de formule (Iα)

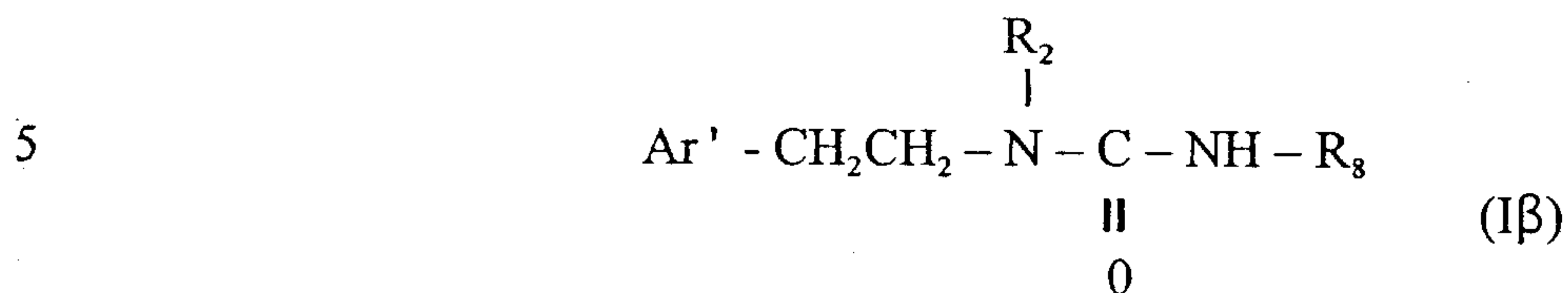


dans laquelle Ar', R₂ et R₇ ont la même signification que dans la revendication 1,

- soit par un isocyanate de formule (XII):



dans laquelle R_8 à la même signification que dans la revendication 1, de manière à obtenir les composés de formule (I β)

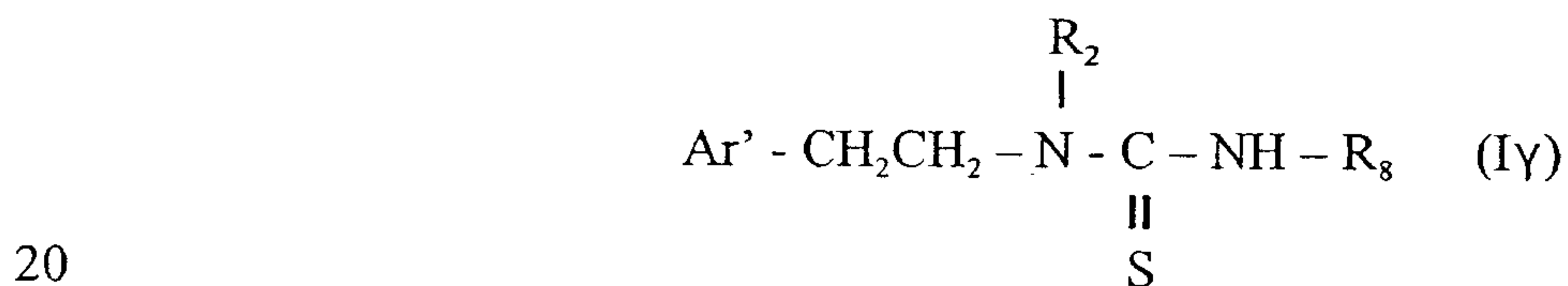


dans laquelle Ar' , R_2 et R_8 ont la même signification que dans la revendication 1,

soit par un isothiocyanate de formule (XIII):



dans laquelle R_8 a la même signification que dans la revendication 1, de manière à obtenir les composés de formule (I γ)



dans laquelle Ar' , R_2 et R_8 ont la même signification que dans la revendication 1,

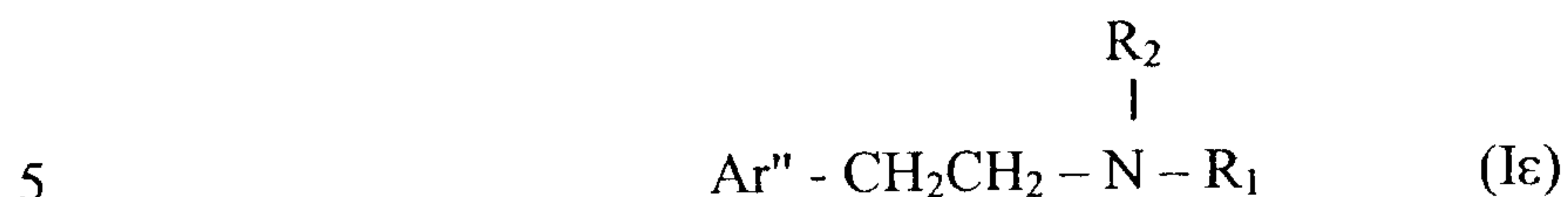
étant entendu que les composés de formule (I α), (I β) et (I γ) font partie de

l'invention et constituent les composés de formule (I) selon la revendication 1,

les composés de formule (I) selon la revendication 1 pouvant être:

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

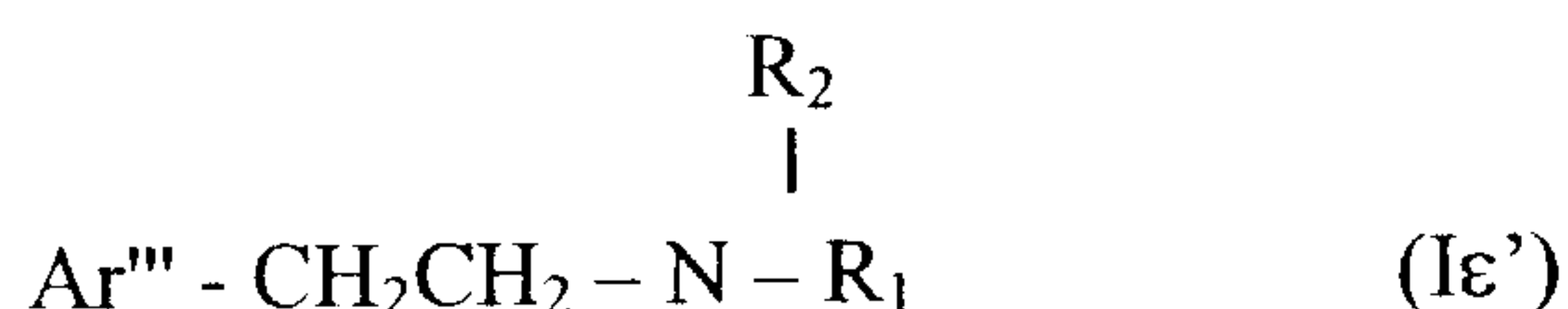
20. Procédé de préparation des composés de formule (Iε), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1:



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1 et Ar'' représente un groupement Ar' tel que défini dans la revendication 1 substitué par un groupement $-\text{O}-\text{R}_3''$ avec R_3'' représentant un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes: "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la revendication 1),

caractérisé en ce que

on fait réagir un composé de formule (Iε')



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment et Ar''' représente un groupement Ar' tel que défini dans la revendication 1 substitué par un groupement $-\text{O}-\text{R}_3'''$ avec R_3''' représentant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule (XIV)

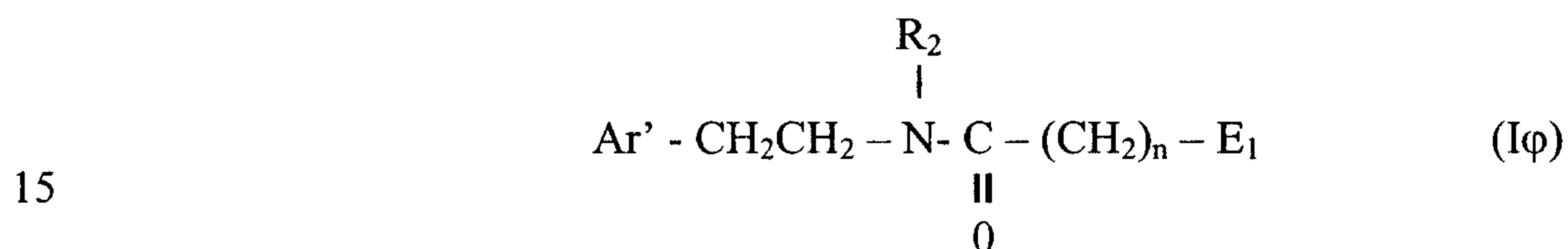


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_3'' représente un groupement choisi parmi aryle éventuellement substitué, arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitué, ou cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, (les termes: "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", et "substitué(s)" étant tels que définis dans la revendication 1),

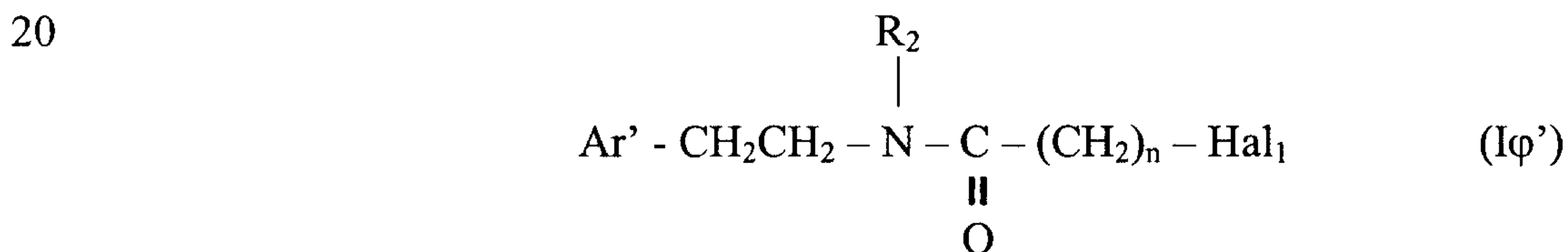
les composés de formule (Iε) pouvant être:

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- 5 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 21. Procédé de préparation des composés de formule (Iφ), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1:



dans laquelle Ar', R₂, E₁, et n sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (Iφ')



dans laquelle Ar', R₂, et n sont tels que définis dans la revendication 1 et Hal₁ représente un atome d'halogène, avec une morpholine ou une pipérazine non substituée ou substituée par un radical – (CH₂)_{n'}–E₂ où n' et E₂ sont tels que définis dans la revendication 1,

30 les composés de formule (Iφ) pouvant être:

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange,
- 35 en leurs éventuels isomères optiques,

- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

22. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 18 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables, utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

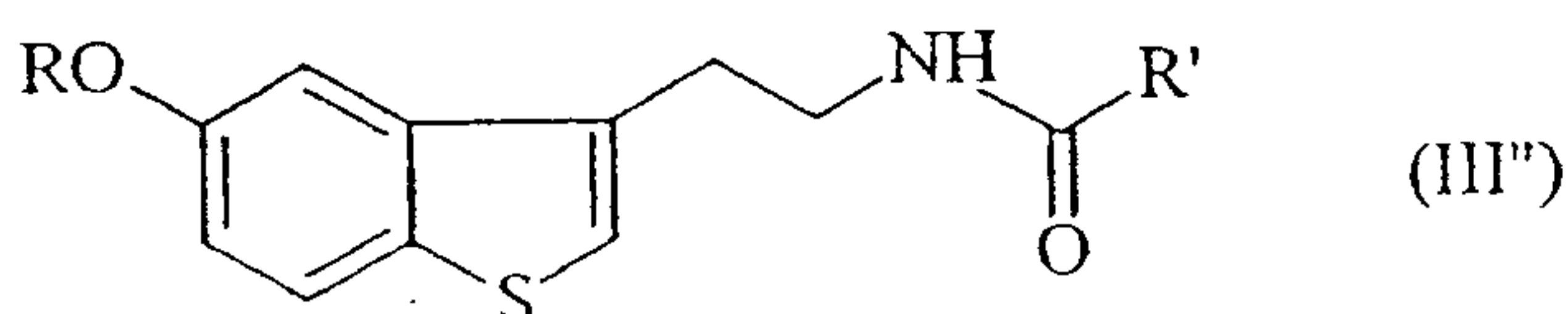
10

23. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 18 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables, utile dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation cérébrale, les cancers hormonodépendants, mélanomes, hépatomes, carcinomes et cancers métastasiques, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

25

24. Composé de formule (III'')

30



dans laquelle R représente un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et R' représente un cycloalkyle éventuellement substitué, un cycloalkyle-(C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué ou un trifluorométhyle,

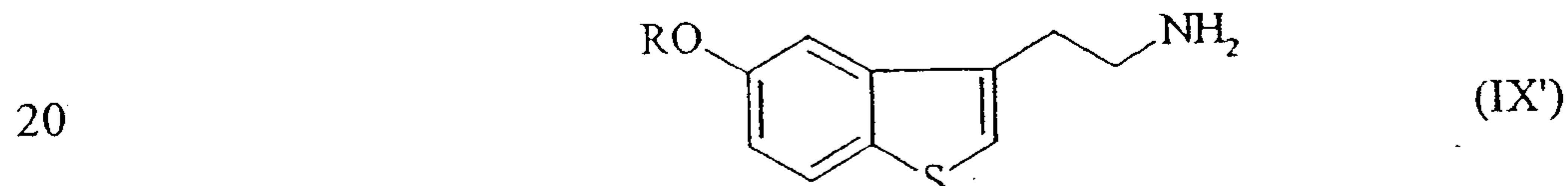
5 étant entendu que:

- le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle" et "cycloalkyle -(C₁-C₄)alkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi: halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et alkoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

10 - le terme "cycloalkyle" désigne un système cyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 8 atomes de carbone, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutique acceptable.

15

25. Procédé de préparation des composés de formule (III'') selon la revendication 24, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première une amine de formule générale (IX')



dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 24, que l'on traite par un chlorure d'acide de formule (X')

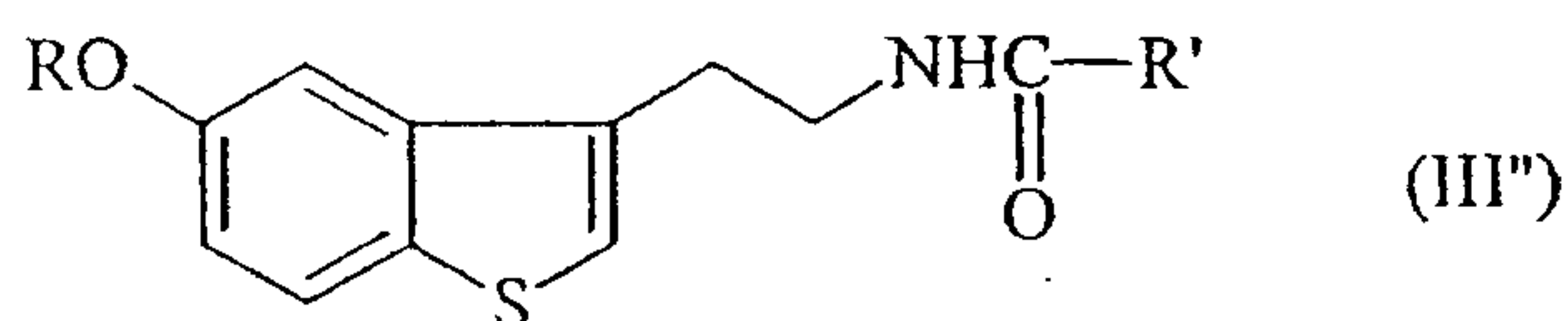


ou par l'anhydride d'acide correspondant de formule (XI')



dans lesquelles R' a la même signification que dans la revendication 24,

pour obtenir le composé de formule (III''):



5

dans laquelle R et R' sont tels que définis précédemment,
les composés de formule (III'') pouvant être:

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies
parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice,
l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en
leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement
acceptable.

15

26. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon
la revendication 24 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base
pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs
excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement
acceptable.

20

27. Composition pharmaceutique selon la revendication 26 utile
dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

25

28. Composition pharmaceutique selon la revendication 26 utile
dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des
dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages
horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, de la
régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de
l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des désordres
liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de

30

mémoire, de la maladie d'alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation
cérébrale, des cancers hormonodépendants, mélanomes, hépatomes,
carcinomes et des cancers métastatiques, du psoriasis, de l'acné, de la
séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire
5 dans les troubles du pelage.

29. Composition pharmaceutique comprenant un composé de
formule (III') tel que défini dans la revendication 1 en combinaison avec un ou
plusieurs excipients ou véhicules inertes ou non-toxiques pharmaceutiquement
10 acceptables, utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

30. L'usage d'un composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 18 et 24 ou un de ses sels d'addition à un acide ou une
15 base pharmaceutiquement acceptable pour le traitement des troubles du
système mélatoninergique.

31. L'usage d'un composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 18 et 24 ou un de ses sels d'addition à un acide ou une
20 base pharmaceutiquement acceptable pour le traitement des troubles du
stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières,
des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de
l'attaque de panique, de la mélancolie, de la régulation de l'appétit, de
l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladies de
25 Parkinson, de la démence sénile, des désordres liés au vieillissement normal
ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie
d'alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation cérébrale, les cancers
hormonodépendants, mélanomes, hépatomes, carcinomes et cancers
métastatiques, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur
30 de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

32. L'usage d'un composé de formule (III') tel que défini dans la revendication 1 dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

