

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 25 janvier 1985.

③0 Priorité : GB, 25 janvier 1984, n° 84 01888; 15 octobre 1984, n° 84 25959.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 38 du 20 septembre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

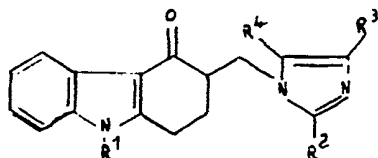
⑦2 Inventeur(s) : Ian Harold Coates, James Angus Bell et David Cedric Humber.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin et Ahner.

⑤4 Composés hétérocycliques du type tétrahydrocarbazolone, procédé pour leur préparation et composition pharmaceutique les comprenant.

⑤7 L'invention concerne les composés de formule (I) :



Les composés sont de puissants antagonistes sélectifs des récepteurs « neuronaux » à la 5-hydroxytryptamine et sont utiles dans le traitement de la migraine et des désordres psychotiques comme la schizophrénie, les délires chroniques et psychoses délirantes.

où R¹ représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C1 à C10, un cycloalcoyle en C3 à C7, un alcényle en C3 à C6, un phényle ou un phényl-alcoyle en C1 à C3, et où l'un des groupes représentés par R², R³ et R⁴ est un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C1 à C6, un cycloalcoyle en C3 à C7, un alcényle en C2 à C6 ou un phénylcoyle en C1 à C3 et chacun des deux autres groupes, qui peut être semblable ou différent, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C1 à C6; et leurs sels et produits de solvatation, par exemple hydrates, physiologiquement acceptables.

-1-

La présente invention concerne des composés hétérocycliques, des procédés pour leur préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leur application médicale. En particulier l'invention concerne les composés qui agissent sur certains récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5HT).

La 5HT, qui se trouve de façon endogène en abondance dans les nerfs périphériques et dans les plaquettes sanguines, est connue pour provoquer de la douleur chez l'homme par une action spécifique sur les récepteurs 5HT situés sur les extrémités des nerfs afférents primaires. On a montré que les composés qui ont une action antagoniste des effets neuronaux de 5HT possèdent une activité analgésique, par exemple pour soulager la douleur de la migraine. La 5HT provoque également une dépolarisation de la préparation de nerf pneumogastrique isolé de rat par le même mécanisme de récepteur 5HT, et l'inhibition de cet effet est en corrélation avec un effet analgésique in vivo.

On trouve également beaucoup la 5HT dans les voies neuroniques du système nerveux central (SNC) et on sait qu'un trouble de ces voies 5HT altère les syndromes comportementaux, comme l'humeur, l'activité psychomotrice, l'appétit et la mémoire. Comme les récepteurs 5HT "neuronaux" du même type que ceux présents sur les extrémités afférentes primaires sont également présents dans le SNC, on pense que les composés qui sont antagonistes des effets neuronaux de 5HT seront utiles dans le traitement des états comme la schizophrénie, les délires chroniques et psychoses délirantes, l'anxiété, l'obésité et la manie.

Les traitements existant pour de tels états souffrent d'un certain nombre d'inconvénients. Ainsi, par exemple, les traitements connus pour la migraine comprennent l'administration d'un vasoconstricteur

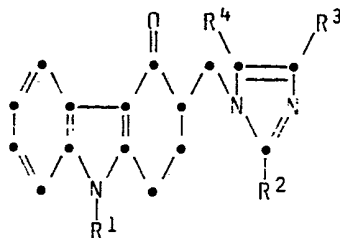
comme l'ergotamine, qui est non sélectif et produit une vasoconstriction dans tout le corps. L'ergotamine possède donc des effets secondaires indésirables et potentiellement dangereux. On peut également traiter la migraine en administrant un analgésique comme l'aspirine ou le paracétamol, généralement en combinaison avec un anti-émétique comme le métaclopramide, mais ces traitements sont seulement d'une valeur limitée.

De même, les traitements existants pour les désordres psychotiques comme la schizophrénie et les délires chroniques et psychoses délirantes présentent un certain nombre d'effets secondaires graves comme des effets secondaires extra-pyramidaux.

On a donc besoin d'un médicament sûr et efficace pour le traitement des états faisant intervenir une atteinte des voies contenant de la 5HT, comme la migraine ou les désordres psychotiques tels que la schizophrénie, les délires chroniques et psychoses délirantes. On pense qu'un composé qui est un antagoniste puissant et sélectif aux récepteurs 5HT "neuronaux" remplira un tel rôle.

On a maintenant trouvé un groupe de 3-imidazolylméthyltétrahydrocarbazolones qui sont des antagonistes puissants et sélectifs aux récepteurs 5HT "neuronaux".

L'invention fournit une tétrahydrocarbazolone de formule générale (I) :



(I)

où
R¹ représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C¹
à C¹⁰, un cycloalcoyle en C³ à C⁷, un alcényle en C³ à
C⁶, un phényle ou un phényl-alcoyle en C¹ à C³, et où
5 l'un des groupes représentés par R², R³ et R⁴ est un
atome d'hydrogène ou un alcoyle en C¹ à C⁶, un cyclo-
alcoyle en C³ à C⁷, un alcényle en C² à C⁶ ou un phé-
nyl-alcoyle en C¹ à C³ et chacun des deux autres grou-
pes, qui peut être semblable ou différent, représente
10 un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C¹ à C⁶;
et ses sels et produits de solvatation, par exemple hy-
drates, physiologiquement acceptables.

On comprendra que lorsque R¹ représente un
groupe alcényle en C³ à C⁶, la double liaison peut ne
15 pas être adjacente à l'atome d'azote.

Si l'on se réfère à la formule générale (I),
les groupes alcoyle représentés par R¹, R², R³ et R⁴
peuvent être des groupes alcoyle à chaîne droite ou
ramifiée, par exemple méthyle, éthyle, propyle, prop-2-
20 yle, butyle, but-2-yle, 2-méthylprop-2-yle, pentyle,
pent-3-yle ou hexyle.

Un groupe alcényle peut être, par exemple, un groupe
propényle. Un groupe phényl-alcoyle en C₁ à C₃ peut être par exemple un
groupe benzyle, phénéthyle ou 3-phénylpropyle.

25 Un groupe cycloalcoyle peut être, par exemple, un groupe
cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle.

On appréciera que l'atome de carbone en po-
sition 3 du noyau tétrahydrocarbazolone est asymétri-
que et peut exister sous la configuration R ou S.
30 L'invention comprend à la fois les formes isomériques
individuelles des composés de formule (I) et tous leurs
mélanges, y compris les mélanges racémiques.

Les sels physiologiquement acceptables appro-
priés des indoles de formule générale (I) comprennent
35 les sels d'addition d'acides formés avec des acides

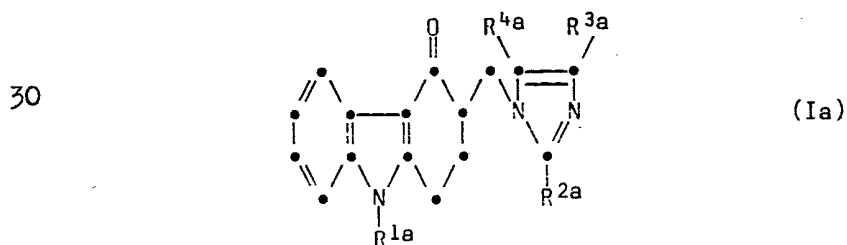
organiques ou inorganiques, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, citrates, fumarates et maléates. Les produits de solvatation peuvent être par exemple des hydrates.

5 Une classe préférée de composés représentés par la formule générale (I) est celle où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C1 à C6, un cycloalcoyle en C3 à C6 ou un alcényle en C3 à C6.

10 Une autre classe préférée de composés représentés par la formule générale (I) est celle où l'un des groupes représentés par R_2 , R_3 et R_4 représente un groupe alcoyle en C1 à C3, cycloalcoyle en C3 à C6 ou alcényle en C3 à C6 et chacun des deux autres groupes, qui peut être semblable ou différent, représente un
15 atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C1 à C3.

Une autre classe préférée de composés représentés par la formule générale (I) est celle où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C1 à C6, cycloalcoyle en C3 à C6 ou alcényle en C3 à C4 et ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène et
20 R^3 et/ou R^4 représente un groupe alcoyle en C1 à C3, ou bien R^2 représente un groupe alcoyle en C1 à C3 et R^3 et R^4 représentent tous deux des atomes d'hydrogène.

25 Une classe particulièrement préférée de composés selon l'invention est celle représentée par la formule (Ia) :



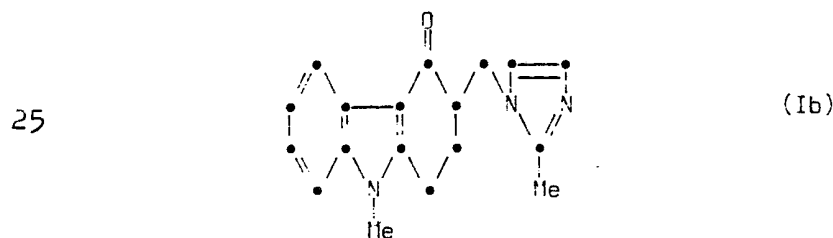
35 (où R^{1a} représente un atome d'hydrogène ou un groupe

méthyle, éthyle, propyle, pro-2-yle, pro-2-ényle ou cyclopentyle; R^{3a} représente un atome d'hydrogène et ou bien R^{2a} représente un groupe méthyle, éthyle, propyle ou prop-2-yle et R^{4a} représente un atome d'hydrogène, ou bien R^{2a} représente un atome d'hydrogène et R^{4a} représente un groupe méthyle ou éthyle) et leurs sels et produits de solvatation (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables.

Les composés préférés sont les suivants :

10 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-9-(prop-2-ényl)-4H-carbazol-4-one;
9-cyclopentyl-1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-méthyl]-4H-carbazol-4-one; et
1,2,3,9-tétrahydro-3-[2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-9-(prop-2-yl)-4H-carbazol-4-one et leurs sels
15 et produits de solvatation physiologiquement acceptables.

Un composé particulièrement préféré est la
1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one qui peut être représentée par la formule (Ib) :



et ses sels et produits de solvatation (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables. Une forme préférée de ce composé est le chlorhydrate dihydraté.

On appréciera que l'invention s'étend à d'autres équivalents physiologiquement acceptables des composés selon l'invention, c'est-à-dire les composés physiologiquement acceptables qui sont transformés in

vivo en le composé parent de formule (I).

Les composés de l'invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des réponses induites par la 5HT de la préparation de nerf vagus isolé de rat et agissent ainsi comme antagonistes puissants et sélectifs du type de récepteur 5HT "neuronal" situé sur les nerfs afférents primaires.

Les composés de l'invention sont utiles comme analgésiques, par exemple pour soulager la douleur associée à la migraine, aux maux de tête et de nombreuses autres formes de douleur pour lesquelles la 5HT est le médiateur endogène.

Des expériences chez l'animal ont montré que les composés de l'invention sont également utiles dans le traitement de la schizophrénie, des délires chroniques et psychoses délirantes et d'autres désordres psychotiques. Comme on l'a indiqué ci-dessus, la 5HT est largement répandue dans les voies neuronales dans le SNC et on sait qu'une atteinte de ces voies contenant de la 5HT altère nombre d'autres syndromes de comportement, comme l'humeur, l'appétit et la mémoire. Comme les récepteurs 5HT "neuronaux" du même type que ceux présents sur les extrémités afférentes primaires sont également présents dans le SNC, les composés de l'invention peuvent également être utiles dans le traitement des états comme l'anxiété, l'obésité et la manie.

En particulier, on a trouvé que les composés de formule (Ia) tels que définis ci-dessus sont très sélectifs et extrêmement puissants dans leur action. Ils sont bien absorbés par l'appareil gastro-intestinal et conviennent pour l'administration orale ou rectale. Les composés de formule (Ia) ne prolongent pas la durée du sommeil chez les souris anesthésiées à la pentobarbitone, ce qui indique qu'il n'y a pas d'inter-

-action indésirable avec les enzymes métabolisant le médicament. De fait ils ne présentent pas d'effets sur le comportement normal, sont non toxiques et ne présentent pas d'effets indésirables sur les souris aux
5 doses allant jusqu'à 1 mg/kg par voie intraveineuse.

Tout en présentant les excellentes propriétés des composés de formule (Ia), le composé de formule (Ib) lorsqu'on l'administre à des êtres humains ne présente pas d'effets nocifs.

10 Selon un autre aspect, l'invention fournit un procédé de traitement d'un sujet humain ou animal souffrant d'un état provoqué par un trouble de la fonction 5HT "neuronale". Ainsi, par exemple l'invention fournit un procédé de traitement d'un sujet hu-
15 main souffrant d'une douleur migraineuse ou d'un désordre psychotique comme la schizophrénie, les délires chroniques et psychoses délirantes.

L'invention fournit donc également une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé
20 choisi parmi les dérivés de 3-imidazolylméthyltétrahydrocarbazonolone de formule générale (I), leurs sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables, par exemple les hydrates, adaptés pour application en médecine humaine ou vétérinaire, et formulés
25 pour l'administration par n'importe quelle voie com-
mode.

Ces compositions peuvent être formulées de façon classique en utilisant un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables.

30 Ainsi les composés de l'invention peuvent être formulés pour l'administration orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme appropriée à l'administration par inhalation ou insufflation (par la bouche ou le nez).

35 Pour l'administration orale, les compositions

pharmaceutiques peuvent prendre la forme de, par exemple, comprimés ou capsules préparés de façon classique avec des excipients pharmaceutiquement acceptables comme des agents liants (par exemple l'amidon de maïs
5 pré-gélatinisé, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxy-propylméthylcellulose); des agents de remplissage (par exemple le lactose, la cellulose microcristalline ou le phosphate acide de calcium); des lubrifiants (par
10 exemple le stéarate de magnésium, le talc ou la silice); des désintégrants (par exemple l'amidon de pomme de terre ou le glycolate d'amidon sodique); ou des agents mouillants (par exemple le laurylsulfate de sodium). Les comprimés peuvent être revêtus par des procédés bien connus des spécialistes. Les préparations liquides
15 pour l'administration orale peuvent prendre la forme de, par exemple, solutions, sirops ou suspensions, ou peuvent être présentées sous forme de produit sec aux fins de reconstitution avec de l'eau ou un autre véhicule approprié avant l'emploi. Ces préparations li-
20 quides peuvent être préparées par des moyens classiques avec des additifs pharmaceutiquement acceptables comme des agents de suspension (par exemple le sirop de sorbitol, les dérivés de cellulose ou les matières grasses comestibles hydrogénées); des agents émulsifiants
25 (par exemple la lécithine ou l'acacia); des véhicules non aqueux (par exemple l'huile d'amande, les esters gras, l'alcool éthylique ou les huiles végétales fractionnées); et des agents de conservation (par exemple les p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle ou
30 l'acide sorbique). Les préparations peuvent également contenir des sels tampon, des agents de sapidité, colorants et adoucissants selon les besoins.

Les préparations pour l'administration orale peuvent être commodément formulées pour donner une li-
35 bération contrôlée du composé actif.

Pour l'administration buccale les composés peuvent prendre la forme de comprimés ou de pastilles formulés de façon classique.

Les composés de l'invention peuvent être formulés pour l'administration parentérale par injection. Les formulations injectables peuvent être présentées sous forme posologique unitaire, par exemple dans des ampoules ou des récipients multi-doses, avec addition d'un agent de conservation. Les compositions peuvent prendre des formes telles que suspensions, solutions ou émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux, et peuvent contenir des agents de formulation comme des agents de suspension, des agents de stabilisation et/ou des agents dispersants. Autre solution, l'ingrédient actif peut être sous forme de poudre aux fins de reconstitution avec un véhicule approprié, par exemple l'eau apyrogène stérile, avant l'emploi.

Les composés de l'invention peuvent également être formulés dans des compositions rectales comme des suppositoires ou des lavements à garder, par exemple contenant des bases suppositoires classiques comme le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Outre les formulations décrites ci-dessus, les composés de l'invention peuvent également être formulés sous forme de préparation dépôt. Ces formulations à action de longue durée peuvent être administrées par implantation (par exemple par voie sous-cutanée ou intra-musculaire) ou par injection intra-musculaire. Ainsi, par exemple, les composés de l'invention peuvent être formulés avec des matières polymères ou hydrophobes appropriées (par exemple sous forme d'émulsion dans une huile acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous forme de dérivés peu solubles, par exemple sous forme d'un sel peu soluble.

Pour l'administration par inhalation les com-

posés selon l'invention sont commodément délivrés sous une présentation de liquide de pulvérisation en aérosol à partir de conditionnements sous pression ou d'un nébuliseur, avec utilisation d'un vecteur approprié, par exemple le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le dioxyde de carbone ou d'autres gaz appropriés. Dans le cas d'un aérosol sous pression l'unité posologique peut être déterminée en fournissant une soupape pour délivrer une quantité mesurée. On peut formuler des capsules et cartouches par exemple de gélatine pour application dans un inhalateur ou insufflateur contenant un mélange pulvérulent d'un composé de l'invention et une base poudre appropriée comme le lactose ou l'amidon.

Une dose proposée des composés de l'invention pour administration chez l'homme (d'environ 70 kg de poids corporel) est de 0,05 à 20 mg de préférence de 0,1 à 10 mg de l'ingrédient actif par dose unitaire que l'on peut administrer, par exemple, 1 à 4 fois par jour. La dose dépend du mode d'administration et du poids corporel du malade. On appréciera qu'il peut être nécessaire de faire des variations posologiques de routine selon l'âge et le poids du malade ainsi que de la gravité de l'état à traiter.

Pour l'administration orale une dose unitaire contient de préférence de 0,5 à 10 mg de l'ingrédient actif. Une dose unitaire pour l'administration parentérale contient de préférence de 0,1 à 10 mg de l'ingrédient actif.

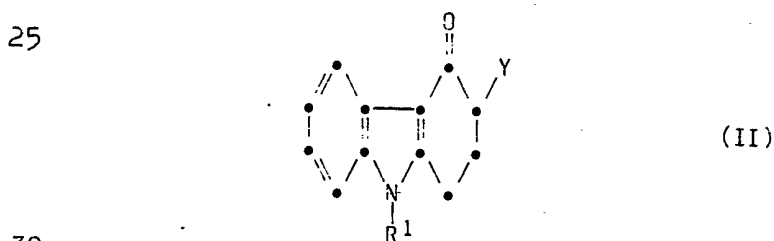
Les formulations d'aérosol sont de préférence disposées de manière que chaque dose mesurée ou "bouffée" délivrée à partir d'un aérosol sous pression contienne de 0,2 mg à 2 mg d'un composé de l'invention, et chaque dose administrée au moyen de capsules et de

cartouches dans un insufflateur ou un inhalateur contient de 0,2 à 20 mg d'un composé de l'invention. La dose quotidienne globale par inhalation est dans l'intervalle allant de 0,4 à 80 mg. L'administration peut se faire en plusieurs fois par jour, par exemple de 2 à 8 fois, donnant par exemple 1, 2 ou 3 doses à chaque fois.

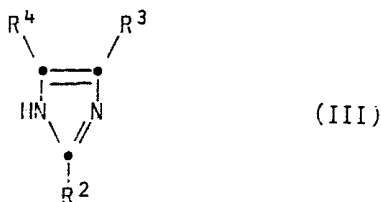
Les composés de l'invention peuvent, si on le désire, être administrés en combinaison avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques, comme des agents anti-nauséeux.

Selon un autre aspect de l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) et leurs sels ou produits de solvation physiologiquement acceptables ou leurs équivalents physiologiquement acceptables par les procédés généraux présentés plus loin.

Selon un premier procédé général (A), on peut préparer un composé de formule générale (I) ou un de ses sels ou produits de solvation physiologiquement acceptables ou un de ses équivalents physiologiquement acceptables en faisant réagir un composé de formule générale (II) :



30 (où R¹ est tel que défini ci-dessus et Y représente un substituant réactif) ou un de ses dérivés protégés avec un imidazole de formule générale (III) :



5

(où R^2 , R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus) ou un de ses sels.

10

Les exemples de composés de formule (II) employés comme produits de départ dans le procédé (A) comprennent les composés où Y représente un groupe choisi entre un groupe alcényle $=CH_2$ ou un groupe de formule CH_2Z où Z représente un atome ou groupe facilement déplaçable comme un atome d'halogène, par exemple de chlore ou de brome; un groupe acyloxy comme acétoxy, trifluorométhanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy; un groupe $-NR^5R^6R^7X^+$, où R^5 , R^6 et R^7 , qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un alcoyle inférieur, par exemple un méthyle, un aryle, par exemple un phényle ou un aralcoyle, par exemple le benzyle, ou R^5 et R^6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés peuvent former un noyau à 5 ou 6 chaînons, par exemple un noyau pyrrolidine, et X représente un anion comme un ion halogénure, par exemple chlorure, bromure ou iodure; ou un groupe $-NR^5R^6$ où R^5 et R^6 sont tels que définis ci-dessus, par exemple $-N(CH_3)_2$.

25

Lorsque Y représente le groupe $-CH_2$, on peut commodément conduire le procédé dans un solvant approprié, dont les exemples comprennent l'eau; les esters, par exemple l'acétate d'éthyle; les cétones, par exemple l'acétone; ou la méthylisobutylcétone; les amides, par exemple le diméthylformamide; les alcools, par exemple l'éthanol; et les éthers, par exemple le dio-

35

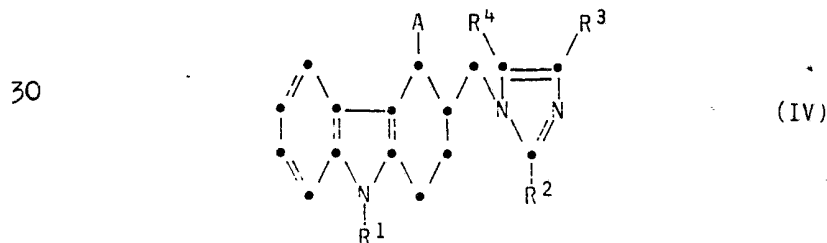
xanne ou le tétrahydrofuranne; ou leurs mélanges. Le procédé peut être conduit à une température de, par exemple, 20 à 100°C.

Lorsque Y représente le groupe CH_2Z , où Z est un atome d'halogène ou un groupe acyloxy, le procédé peut être commodément conduit dans un solvant approprié comme un amide, par exemple le diméthylformamide; un alcool, par exemple le méthanol ou l'alcool dénaturé industriel; ou un haloalcane, par exemple le dichlorométhane, et à une température allant de -10 à 150°C, par exemple +20 à +100°C.

On peut commodément conduire la réaction d'un composé de formule (II) où Y représente le groupe CH_2Z ou Z est le groupe $-\text{NR}^5\text{R}^6\text{R}^7\text{X}^-$, dans un solvant approprié comme l'eau, un amide, par exemple le diméthylformamide; une cétone, par exemple l'acétone; ou un éther, par exemple le dioxanne, et à une température allant de 20 à 150°C.

On peut commodément conduire la réaction incluant un composé de formule (II) où Y représente le groupe $-\text{CH}_2\text{Z}$, où Z est le groupe $-\text{NR}^5\text{R}^6$, dans un solvant approprié comme l'eau ou un alcool, par exemple le méthanol, ou leurs mélanges, et à une température allant de 20 à 150°C.

Selon un autre procédé général (B) on peut préparer un composé de formule (I) en oxydant un composé de formule (IV)



35 (où A représente un atome d'hydrogène ou un groupe

hydroxyle et R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus) ou un de ses sels ou dérivés protégés.

On peut conduire le procédé d'oxydation en utilisant des procédés classiques et les réactifs et conditions réactionnelles doivent être choisis de manière telle qu'ils ne provoquent pas une oxydation du groupe indole. Ainsi, on conduit de préférence le procédé d'oxydation en utilisant un agent oxydant doux.

Lorsqu'on oxyde un composé de formule (IV) où A représente un atome d'hydrogène, les agents oxydants appropriés comprennent les quinones en présence d'eau, par exemple la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone ou la 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone; le dioxyde de sélénium; un réactif oxydant au cérium (IV) comme le nitrate d'ammonium cérique ou un agent oxydant au chrome (VI), par exemple une solution d'acide chromique dans l'acétone (par exemple le réactif de Jones) ou le trioxyde de chrome dans la pyridine.

Lorsqu'on oxyde un composé de formule (IV) où A représente un groupe hydroxyle, les agents oxydants appropriés comprennent les quinones en présence d'eau, par exemple la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone ou la 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone; les cétones, par exemple l'acétone, la méthyléthylcétone ou la cyclohexanone, en présence d'une base, par exemple le t-butoxyde d'aluminium; un agent oxydant au chrome (VI), par exemple une solution d'acide chromique dans l'acétone (par exemple le réactif de Jones) ou le trioxyde de chrome dans la pyridine; un N-halosuccinimide, par exemple N-chlorosuccinimide ou N-bromosuccinimide; un dialcoylsulfoxyde par exemple diméthylsulfoxyde en présence d'un agent activant comme le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ou un halogénure d'acyle, par exemple le chlorure d'oxalyle ou le chlorure de tosyle; le complexe pyridine-trioxyde de

soufre; ou un catalyseur de déshydrogénation comme le chromite de cuivre, l'oxyde de zinc, le cuivre ou l'argent.

Les solvants appropriés peuvent être choisis
5 parmi les cétones, par exemple l'acétone ou la butanone; les éthers, par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxane; les amides, par exemple le diméthylformamide; les alcools, par exemple le méthanol; les hydrocarbures, par exemple le benzène ou le toluène; les
10 hydrocarbures halogénés, par exemple le dichlorométhane; et l'eau ou leurs mélanges.

Le procédé est commodément conduit à une température allant de -70 à +50°C. On comprendra que le choix de l'agent oxydant a une influence sur la température réactionnelle préférée.
15

Selon un autre procédé général (C), on peut transformer un composé de formule (I) selon l'invention ou un de ses sels ou dérivés protégés en un autre composé de formule (I) en utilisant des techniques classiques. Ces techniques classiques comprennent l'alcoylation, qui peut être conduite à n'importe quelle position dans un composé de formule (I) où un des radicaux R^1 et R^2 , ou les deux, représente un atome d'hydrogène, et l'hydrogénation, qui peut, par exemple, être utilisée pour transformer un substituant alcényle en un substituant alcoyle. Le terme "alcoylation" comprend l'introduction d'autres groupes comme des groupes cycloalcoyle ou alcényle. Ainsi, par exemple, on peut transformer un composé de formule (I) où R^1 représente un
20 atome d'hydrogène en le composé correspondant où R^1 représente un alcoyle en C1 à C10, un cycloalcoyle en C3 à C7, un alcényle en C3 à C6 ou un groupe phényl-alcoyle en C1 à C3.
25

On peut conduire les réactions d'alcoylation
35 ci-dessus en utilisant l'agent alcoylant approprié

choisi parmi les composés de formule R^aX^a où R^a représente un alcoyle en C1 à C10, un cycloalcoyle en C3 à C7, un alcényle en C3 à C6 ou un groupe phényl-alcoyle en C1 à C3, et X^a représente un groupe sortant comme
5 un halogénure ou un groupe acyloxy tel que défini ci-dessus pour Y, ou un sulfate de formule $(R^a)_2SO_4$.

La réaction d'alcoylation est commodément conduite dans un solvant organique inerte comme un amide, par exemple le diméthylformamide; un éther, par
10 exemple le tétrahydrofurane; ou un hydrocarbure aromatique, par exemple le toluène, de préférence en présence d'une base. Les bases appropriées comprennent, par exemple, les hydrides de métaux alcalins comme l'hydride de sodium, les amidures de métaux alcalins
15 comme l'amidure de sodium, les carbonates de métaux alcalins comme le carbonate de sodium ou un alcoxyde de métal alcalin comme le méthoxyde, l'éthoxyde ou le t-butoxyde de sodium ou de potassium. On peut commodément conduire la réaction à une température dans un
20 intervalle allant de -20 à +100°C, de préférence de 0 à 50°C.

On peut conduire l'hydrogénation selon le procédé général (C) en utilisant des procédés classiques, par exemple en utilisant de l'hydrogène en
25 présence d'un catalyseur en métal noble comme le palladium, le nickel de Raney, le platine, l'oxyde de platine ou le rhodium. Le catalyseur peut être porté sur par exemple du charbon ou on peut utiliser un catalyseur homogène comme le chlorure de tris(triphénylphosphine) rhodium. L'hydrogénation est généralement conduite dans un solvant comme un alcool, par
30 exemple l'éthanol; un amide, par exemple le diméthylformamide; un éther, par exemple le dioxanne; ou un ester, par exemple l'acétate d'éthyle, et à une température située dans un intervalle allant de -20 à
35

100°C, de préférence de 0 à 50°C.

Il faut apprécier que dans certaines des transformations ci-dessus il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger les groupes sensibles éventuellement présents dans le composé pour éviter les réactions secondaires indésirables. Il est souhaitable que les groupes protecteurs utilisés dans la préparation de composés de formule (I) soient des groupes que l'on puisse facilement séparer à une étape appropriée dans la séquence réactionnelle, commodément à la dernière étape. Ainsi, pendant l'une quelconque des séquences réactionnelles décrites ci-dessus, il peut être nécessaire de protéger le groupe céto, par exemple sous forme de cétal ou de thiocétal.

On peut ainsi préparer les composés de formule générale (I) selon un autre procédé général (D), comprenant l'enlèvement des groupes protecteurs éventuels d'une forme protégée d'un composé de formule (I). On peut conduire la déprotection en utilisant des techniques classiques comme celles décrites dans "Protective Groups in Organic Chemistry" dir. publ. J.F.W McOmie (Plenum Press, 1973). Ainsi, on peut enlever un cétal comme un groupe alcoylènecétal par traitement avec un acide minéral comme l'acide chlorhydrique. On peut cliver le groupe thiocétal par traitement avec un sel mercurique, par exemple le chlorure mercurique, dans un solvant approprié, comme l'éthanol.

On peut transformer les composés de formule (I) en leurs sels physiologiquement acceptables selon des procédés classiques. Ainsi, par exemple, on peut traiter la base libre de formule générale (I) avec un acide approprié, de préférence avec une quantité équivalente dans un solvant approprié (par exemple l'éthanol aqueux).

On peut préparer des équivalents physiologi-

quement acceptables d'un composé de formule (I) selon des procédés classiques.

On peut obtenir les énantiomères individuels des composés de l'invention par dédoublement d'un mélange d'énantiomères, par exemple d'un mélange racémique, en utilisant des moyens classiques, comme un acide séparateur optiquement actif; cf par exemple "Sterochemistru of Carbon Coumpounds" par E.L. Eliel (McGraw Hill 1962) et "Tables of Resolving Agents" par S. H. Wilen.

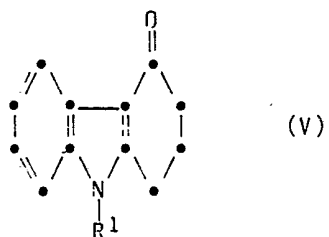
Les exemples d'acides séparateurs optiquement actifs que l'on peut utiliser pour former des sels avec les composés racémiques comprennent les formes (R) et (S) d'acides carboxyliques et sulfoniques organiques comme les acides tartrique, di-p-toluoyltartrique, camphosulfonique et lactique. On peut séparer les mélanges de sels isomériques obtenus, par exemple, par cristallisation fractionnée, pour donner les diastéréoisomères et si on le désire on peut transformer l'isomère optiquement actif requis en la base libre.

Les procédés indiqués ci-dessus pour préparer les composés de l'invention peuvent être utilisés comme dernière étape principale dans la séquence de préparation. On peut utiliser les mêmes procédés généraux pour l'introduction des groupes désirés à une étape intermédiaire dans la formation par étapes du composé requis, et on appréciera que ces procédés généraux peuvent être combinés de différentes manières dans de tels procédés à plusieurs étapes. Il faut naturellement choisir la séquence de réactions dans les procédés à plusieurs étapes de manière que les conditions réactionnelles utilisées n'affectent pas les groupes dans la molécule qui sont souhaités dans le produit final.

On peut préparer les produits de départ de

formule (II) où Y représente le groupe $=CH_2$ à partir de composés de formule (II) où Y représente le groupe $CH_2NR^5R^6R^7X^-$ par réaction avec une base dans un solvant approprié. Les exemples de base comprennent les hydroxydes de métaux alcalins, par exemple l'hydroxyde de potassium ou les carbonates ou carbonates acides de métaux alcalins, par exemple le carbonate acide de sodium.

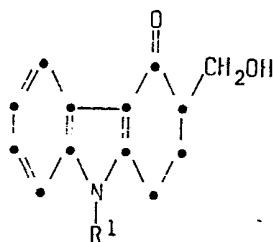
On peut former les sels quaternaires à partir de l'amine tertiaire correspondante par réaction avec un agent alcoylant comme l'iodure de méthyle ou le diméthylsulfate, si on le préfère dans un solvant approprié, par exemple le diméthylformamide (DMF). On peut préparer l'amine tertiaire par réaction d'une tétrahydrocarbazolone de formule générale (V) :



avec du formaldéhyde et l'amine secondaire correspondante, si on le désire dans un solvant approprié comme un alcool, par exemple l'éthanol.

On peut préparer les composés de formule générale (V) par exemple par le procédé décrit par H. Iida et coll., in J. Org. Chem. (1980) Vol 45, N° 15, pages 2938-2942.

On peut préparer les produits de départ de formule générale (II) où Y représente $-CH_2Z$ où Z est un atome d'halogène ou un groupe acyloxy à partir du dérivé hydroxyméthyle correspondant de formule générale (VI) :



(VI)

5

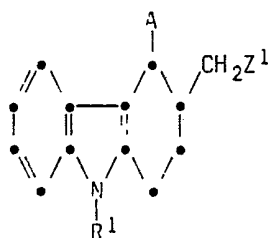
que l'on peut obtenir en faisant réagir la tétrahydro-
carbazolone de formule générale (V) avec du formaldé-
10 hyde, de préférence dans un solvant approprié comme un
alcool, par exemple l'éthanol, et de préférence en pré-
sence d'une base.

Ainsi, on peut obtenir les composés où Z est
un atome d'halogène en faisant réagir un composé de
15 formule (VI) avec un agent halogénant comme un triha-
logénure de phosphore, par exemple le trichlorure de
phosphore.

On peut préparer les composés où Z est un
groupe acyloxy en faisant réagir un composé de formule
20 (VI) avec un agent acylant approprié comme un anhydri-
de ou un halogénure de sulfonyle tel que le chlorure
de sulfonyle.

On peut également préparer les composés de
formule (II) où Y représente $-\text{CH}_2\text{Z}$ où Z est un atome
25 d'halogène en faisant réagir un composé de formule (II)
où Y représente le groupe $=\text{CH}_2$ avec l'acide halohydr-
ique approprié, par exemple l'acide chlorhydrique, com-
modément dans un solvant approprié comme un éther, par
exemple le diéthyléther.

30 On peut préparer les composés de formule gé-
nérale (IV) en faisant réagir un composé de formule
générale (VII) :



(VII)

5 (où R^1 et A sont tels que définis ci-dessus et Z^1 est un atome ou groupe facilement déplaçable comme un
 10 atome d'halogène, un groupe acyloxy ou le groupe $-NR^5R^6R^7X^-$ tel que défini ci-dessus pour Z^1) avec un imidazole de formule (III) selon le mode opératoire du procédé (A) ici décrit.

On peut préparer les composés de formule
 15 (VII) en réduisant des composés de formule (II) en utilisant par exemple l'hydrure de lithium-aluminium ou le borohydrure de sodium.

On peut également préparer les composés de formule (VII) où A représente un atome d'hydrogène en
 20 faisant réagir un composé de formule (VII) où A représente un groupe hydroxyle avec un halogénure de tosyle (par exemple le chlorure de tosyle) puis en réduisant le tosylate obtenu avec de l'hydrure de lithium-aluminium.

25 Les composés de formule (IV) sont des composés nouveaux, et en tant que tels fournissent un autre caractère de l'invention.

Les exemples suivants précisent l'invention. Les températures sont en °C. Là où cela est indiqué,
 30 on sèche les solutions sur Na_2SO_4 et on sèche les solides sous vide sur P_2O_5 à 50° pendant la nuit. On conduit une chromatographie en utilisant la technique décrite par W.C. Still et coll (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925), sur kieselgel 9385.

PREPARATION 1

Iodure de 2,3,4,9-tétrahydro-N,N,N-triméthyl-4-oxo-1H-carbazole-3-méthanaminium

On chauffe au reflux pendant 5 heures une solution de 3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-4H-carbazol-4-one (0,53 g) dans l'iodométhane (15 ml) et on fait évaporer jusqu'à siccité, ce qui donne le composé du titre sous la forme d'un solide blanc (0,84 g) Pf 202-205°.

10 PREPARATION 2

Iodure de 2,3,4,9-tétrahydro-N,N,N,9-tétraméthyl-4-oxo-1H-carbazole-3-méthanaminium

On agite au reflux pendant 57 heures une suspension de 3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-4H-carbazol-4-one (3,80 g) dans l'iodométhane (100 ml). On concentre la solution obtenue sous vide pour donner l'iodure de méthanaminium du titre sous la forme d'un solide (5,72 g) Pf 192°-195°.

20 PREPARATION 3

1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-méthylène-4H-carbazol-4-one

On traite une solution du produit de la préparation 2 (5,0 g) dans l'eau (20 ml) avec du carbonate de sodium 2 N (6,55 ml) et on chauffe à 35° pendant 45 minutes. On refroidit à 0° la bouillie obtenue et on sépare le solide par filtration, on le lave à l'eau et on sèche pour donner le composé du titre (2,8 g), Pf 127-129°.

30 PREPARATION 4

2,3,4,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-1H-carbazole maléate

On ajoute du borohydrure de sodium (90 mg) sous azote à une solution agitée du produit de l'exemple 7 (500 mg) dans un mélange de méthanol (3 ml) et

-23-

de chloroforme (3 ml). On continue d'agiter pendant 48 heures (on ajoute encore du borohydrure de sodium (250 mg) au bout de 17 heures 1/2 et de 42 heures), puis on répartit la suspension entre de l'acide chlorhydrique 2 N (15 ml) et du chloroforme (3 x 10 ml). On rend basique la couche aqueuse avec du carbonate de sodium solide, on extrait avec du chloroforme (3 x 10 ml), et on lave les extraits réunis avec de l'eau (2 x 10 ml) et de la saumure (10 ml), on sèche et on concentre sous vide. La chromatographie sur colonne de la mousse résiduelle (557 mg) en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniaque à 0,88 (300:10:1) donne un solide (200 mg). On dissout cette matière dans l'éthanol absolu au reflux (3 ml) et on ajoute une solution d'acide maléique (80 mg) dans l'éthanol absolu au reflux (1 ml). On filtre la solution chaude, on agite, et on dilue avec de l'éther sec (40 ml) pour donner le composé du titre (240 mg),
Pf 138,5°-140°.

20 PREPARATION 5

2,3,4,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-1H-carbazol-4-ol

On ajoute le produit de l'exemple 7, sous azote, à une suspension agitée d'hydruure de lithium-aluminium (7,75 g) dans le tétrahydrofurane (THF) sec (750 ml). On agite le mélange au reflux pendant 1 heure puis on le refroidit dans de la glace. On dilue avec précaution la suspension avec du THF aqueux (H₂O 15 %; 100 ml) et de l'eau (100 ml), on concentre sous vide et on extrait le solide résiduel avec du dichlorométhane (2 x 500 ml). On concentre les extraits organiques sous vide et on purifie le solide résiduel (16,4 g) par chromatographie sur colonne à courte trajectoire sur silice (gel de silice 60; Merck 7747; 500 g) en éluant avec un mélange de dichlorométhane,

d'éthanol et d'ammoniaque à 0,88 (150:10:1) pour donner le composé du titre sous la forme d'une mousse (13,4 g). CCM silice, dichlorométhane/éthanol/ammoniaque à 0,88 (150:10:1) Rf 0,34 et 0,36 (deux paires de diastéréoisomères), détection u.v. et acide iodo-

5 -platinique.
 RMN δ [CDCl_3 + CD_3OD (1 goutte)] 1,6-2,3 et 2,6-3,0 (5H,m), 2,32 et 2,40 (3H, s+s, Me en 2 isomères différents), 3,32 (3H,s,NMe), 3,65-4,3 (2H,m,CHCH₂N),
 10 4,75-4,85 (1H,m,CH-OH), 6,8-7,8 (CH,m,aromatique).

Exemple 1a

Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On agite sous azote à 95° pendant 1 heure
 15 3/4 une solution du produit de la préparation 2 (2,0 g) et de 2-méthylimidazole (5,0 g) dans le diméthylformamide sec (30 ml), puis on laisse refroidir. On sépare par filtration le solide qui cristallise, on le lave avec du DMF sec glacé (3 x 2 ml) et de l'éther sec (2 x 10 ml) puis on sèche. On met en suspension le solide obtenu (0,60 g) dans un mélange d'éthanol absolu (30 ml) et d'acide chlorhydrique éthan-

20 nologique (1 ml), et on chauffe doucement pour obtenir une solution, qu'on filtre tandis qu'elle est chaude.

25 On dilue alors le filtrat avec de l'éther sec pour déposer un solide (0,6 g) qu'on recristallise à partir de l'éthanol absolu pour donner le composé du titre sous la forme d'un solide (0,27 g), pf 186-187°.

Analyse Trouvé : C 61,9; H 6,4; N 11,8.

30 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ nécessite

C 62,3; H 6,1; N 12,1 %.

On prépare les composés suivants par un procédé analogue à celui exposé en détail au tableau I :

TABLEAU I

Ex. N°	Formule I				Pds de l'imide dazole Vol. Sol- vant (ml)	Sel formé	Poids du pro- duit (q)	Pf	Formule molécu- laire	Analyse (%)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴						Trouvé C H N	Nécessite C H N
1b	CH ₃	H	H	H	30	HCl	0,78	199,5° 200,5°	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O. HCl. 0,8H ₂ O	62,05 5,5 12,7	61,8 5,9 12,7
1c	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	5	Maléate	0,50	151° 152°	C ₁₄ H ₂₂ N ₃ O. C ₁₄ H ₂₀ N ₃ O. 0,2H ₂ O	64,6 6,0 9,8	64,7 6,0 9,8
1d	CH ₃	Pr	H	H	40	HCl	1,0	178° 182°	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O. HCl. 0,5H ₂ O	64,9 6,9 11,2	65,5 6,9 11,45
1e	Me	H	CH ₂ Ph	H		HCl	0,25	130-135°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. HCl. 0,5H ₂ O	69,1 6,1 9,9	69,5 6,1 10,1
1f	Me	H	H	CH ₂ Ph	5	-	0,05	170-174°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O. 1,5 H ₂ O	72,8 6,2 10,5	72,7 6,6 10,6
1g	Me	H	H	H	30	HCl	0,3a	150-155°	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O. HCl. 0,3H ₂ O	68,5 7,55 10,4	68,4 7,15 10,4

* 2,3,4,9-tétrahydro-9,N,N-tétraméthyl-4-oxo-1H-carbazol-3-méthanaminium méthosulfate utilisé comme produit de départ. Dans le tableau, II représente :

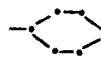
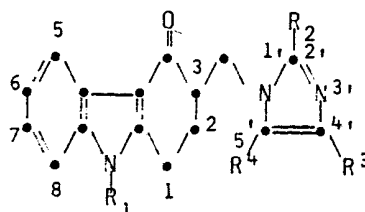


TABLEAU I (Suite)

NOTE 1

On prépare les composés 1e et 1f dans la même expérience et on sépare les isomères par chromatographie à trajectoire courte (D.F. Taber, J. Org. Chem., 1982, 47, 1351) en éluant avec du dichlorométhane/éthanol/ammoniaque à 0,88 (300:10:1). On obtient les données de RMN ^1H suivantes :



d = doublet

dd = doublet de doublets

s = singlet

Solvant	SPECTRES ^1H RMN (obtenus à 250 MHz)					
	Déplac ^{ts} chimiques de protons choisis (δ ppm et multiplicités					
	Protons de carbazolone		Protons d'imidazole		Protons d'imidazole	
	H-5,6,7,8 Aromatique	CH ₂ -1 et CH ₂ -2 H-3 aliphatique	zoly méthylène	H-2'	H-4' et/ou H-5'	
1e	d ₆ -DMSO 7,2-8,05	2,91-3,25 1,75-2,3	4,47(dd) et 4,64(dd)	9,20s	7,55s	
1f	CDCl ₃ + DMSO 7,15-8,05	2,6-3,05 1,75-2,1	4,02(dd) et 4,63(dd)	8,17s	6,93s	
1g	d ₆ -DMSO 7,2-8,05	entre autres 2,9-3,3 1,6-2,2	4,42(dd) et 4,73(dd)	-	7,61d et 7,70d	

EXEMPLE 2

1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one maléate

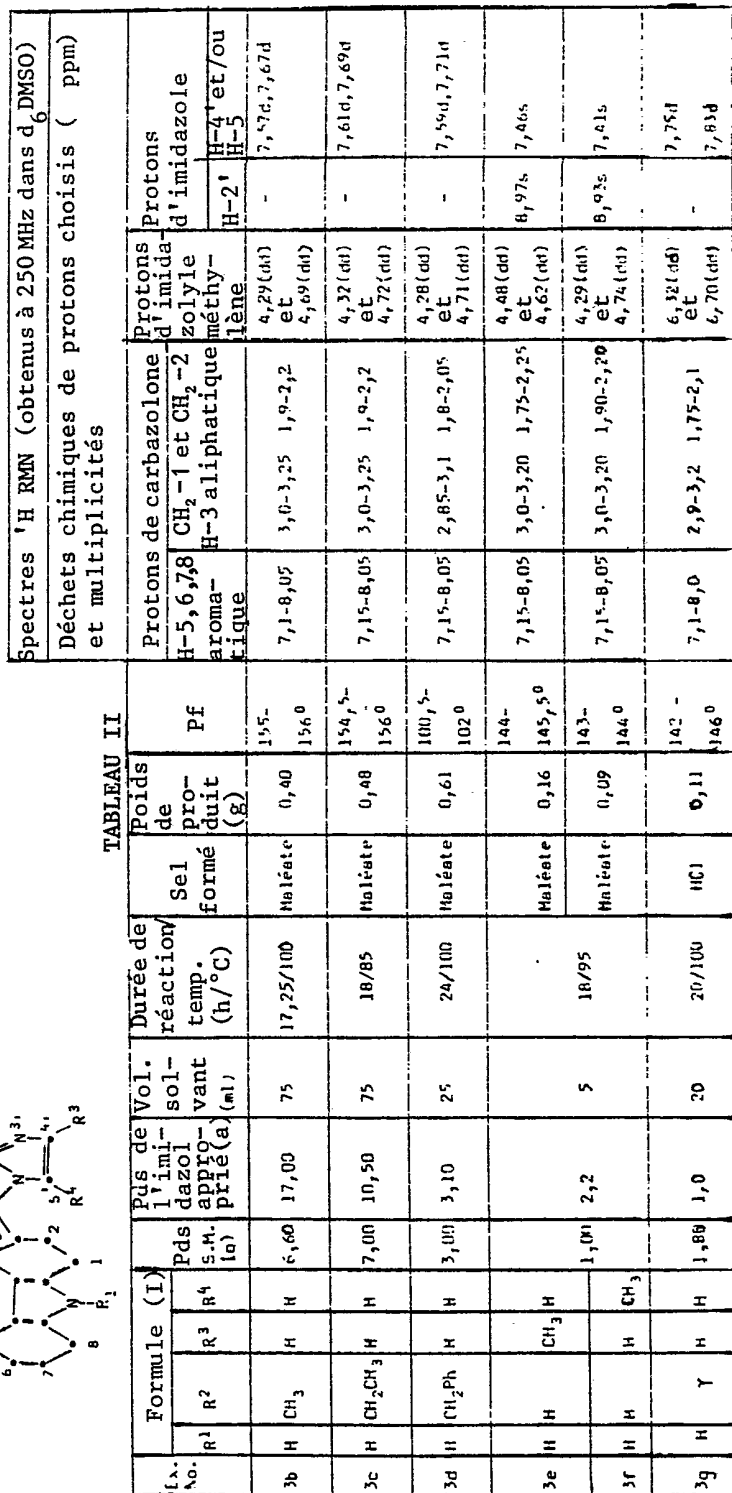
On met en suspension de la 1,2,3,9-tétrahydro-
5 9-méthyl-3-[(2-méthylimidazol-1-yl)méthyl-4H-carbazol-4-one (300 mg) dans l'éthanol chaud (5 ml) et on traite avec de l'acide maléique (116 mg). On refroidit la solution et on sépare par filtration le solide cristallin blanc, et on sèche pour donner le composé du
10 titre (300 mg), pf 132,3°.

EXEMPLE 3a

1,2,3,9-Tétrahydro-3-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-4H-carbazol-4-one

On chauffe à 105° pendant 6 heures une solution du produit de la Préparation 1 (0,84 g) et d'imidazole (0,90 g) dans le DMF (25 ml), on refroidit, on verse dans l'eau (200 ml) et on extrait 6 fois avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait réuni, on sèche et on fait évaporer pour donner un solide que l'on purifie sur une colonne de silice (Merck 7734) en éluant avec de l'acétate d'éthyle/méthanol (4:1). En recristallisant 2 fois à partir de l'acétate d'éthyle/méthanol on obtient le composé du titre (0,095 g) sous la forme d'un solide cristallin, pf 220-222°.
20
25 CCM silice, dichlorométhane/éthanol/ammoniacque à 0,88 (100:8:1) Rf 0,33, détection u.v. et acide iodoplatinique.

On prépare les composés suivants par un procédé analogue tel que décrit en détail au tableau II.
30 On conduit la salification comme il est dit dans l'exemple 2.



Note 3 : On prépare les composés 3e et 3f dans la même expérience et on sépare les isomères par CLHP préparative sur Zorbax-s.1 en éluant avec de l'acétate d'hexane/éthyle/éthanol/ammoniaque à 0,88 (400:100:100:0,6)

Dans le tableau, γ représente :

EXEMPLE 41,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On verse goutte à goutte sous azote une solution de 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (1,0 g) dans le DMF sec (10 ml) dans une suspension glacée et agitée d'hydrure de sodium (à 80 % dans l'huile; 0,11 g) dans le DMF sec (5 ml). Au bout d'1/2 heure on ajoute du diméthyl-sulfate (0,34 ml), et on agite la solution à la température ambiante (TA) pendant 4 heures. On sépare par filtration le solide obtenu, on le lave avec du DMF sec glacé (2 x 5 ml) et de l'éther sec (3 x 15 ml) et on sèche pour donner le composé du titre sous la forme d'un solide (0,25 g), pf 223-224° (déc.).

CCM silice, chloroforme/méthanol (93/7), Rf 0,27 détection u.v. et acide iodoplatinique, identiques au produit de l'exemple 1a.

On prépare les composés suivants par un procédé analogue en utilisant l'agent alcoylant approprié comme il est dit en détail au tableau III.

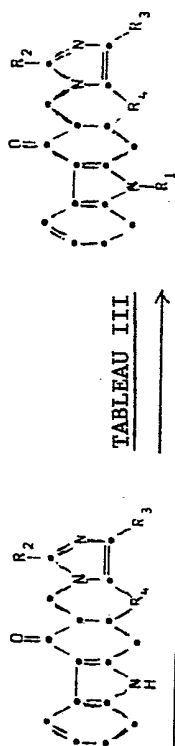


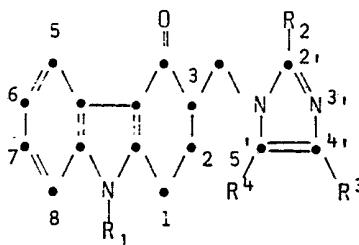
TABLEAU III

Ex. no	Alcoylant	R ²	R ³	R ⁴	Durée de réaction (à TA) (h)	Sel for-mé	Poids de produit (g)	Pf	Formule moléculaire	Analyse (%) Trouvé N C H N	Nécessite C H N
4b	Me ₂ SO ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	0,5	HCl	0,13	211-212°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ HCl, 0,5H ₂ O	66,7 6,5 11,8 6,7 6,6 11,9	
4c	Me ₂ SO ₄	CH ₂ Ph	H	H	4	Maléate	0,32	143-145°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄ C ₄ H ₅ O ₄	69,35 5,5 8,5 49,3 5,6 8,65	
4d	Et ₂ SO ₄	CH ₃	H	H	6,5	Maléate	0,67	159-160°	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ C ₄ H ₅ O ₄	65,15 6,1 9,85 65,25 5,95 9,9	
4e	PhCH ₂ Br	CH ₃	H	H	5,75	Maléate	1,10	150-151,5°	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄ C ₄ H ₅ O ₄	69,1 5,65 8,55 69,3 5,6 8,65	
4f	CH ₃ (CH ₂) ₅ I	CH ₃	H	H	7,25	Maléate	1,16	118-119°	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ C ₄ H ₅ O ₄	67,4 6,9 8,7 67,6 6,9 8,8	
4g	Ph(CH ₂) ₃ Br	CH ₃	H	H	5,75	Maléate	0,84	95-96,5°	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ C ₄ H ₅ O ₄ ·0,2H ₂ O	69,5 5,9 8,1 69,7 6,1 8,1	
4h	CH ₃ (CH ₂) ₉ OSO ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	4 (à 50°)	Oxalate	0,14	50-51°	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄ ·0,5H ₂ O	66,7 7,8 7,8 66,6 7,8 8,0	
4i	Et ₂ CHOSO ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	14h (à 40°)	HCl	0,12	131-133°	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₄ ·0,5H ₂ O	65,8 7,9 10,3 65,4 7,5 10,4	

TABLEAU III (Suite)

NOTE 1

On obtient les données RMN suivantes :



d = doublet
dd = doublet de doublets
s = singlet

Solvant	SPECTRES ¹ H RMN (obtenues à 250 MHz)				
	Déplacements chimiques de protons choisis (δ ppm) et multiplicités				
	Protons de carbazolone		Protons d'imidazole	Protons d'imidazole	
	H-5,6,7,8 Aromatiques	CH ₂ -1 et CH ₂ -2 H-3 aliphatiques	méthylène	H-2'	H-4' et/ou H-5'
4g d ₆ -DMSO	7,15-8,1	2,9-3,2 1,9-2,2	6,29(dd) et 6,68(dd)	-	7,55d et 7,65d
4h d ₆ -DMSO	7,2 -8,1	2,9-3,3 1,8-2,2	6,26(dd) et 6,65(dd)	-	7,42d et 7,57d

EXEMPLE 5

9-Cyclopentyl-1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one maléate

On ajoute une solution de 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (1,20 g) dans le DMF sec (9 ml) à une suspension glacée et agitée d'hydrure de sodium (à 80 % dans l'huile; 0,14 g) dans le DMF sec (2 ml) sous azote,

et on continue d'agiter pendant 1/4 d'heure. On ajoute du bromocyclopentane (0,51 ml) et on chauffe la solution agitée à 100° pendant 18 heures 1/2. On laisse refroidir la solution puis on la répartit entre l'eau (100 ml) et l'acétate d'éthyle (3 x 70 ml). On lave les extraits organiques réunis avec du carbonate de sodium 2 N (2 x 50 ml), de l'eau (2 x 50 ml) et de la saumure (50 ml), on sèche, on fait évaporer jusqu'à siccité et on purifie par chromatographie en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol, d'ammoniaque à 0,88 (150:10:1) pour donner une huile (0,27 g). On dissout cette huile dans l'éthanol absolu au reflux (7 ml) et on ajoute une solution d'acide maléique (0,10 g) dans l'éthanol absolu au reflux (0,5 ml). On filtre la solution chaude, on agite et on dilue avec de l'éther sec (20 ml). On lave la gomme jaune obtenue avec de l'éther sec (7 x 25 ml) et on laisse reposer les liqueurs-mères et les eaux de lavage réunies. On sépare par filtration le solide qui cristallise à partir de la solution, on lave avec de l'éther sec (3 x 5 ml) et on sèche pour donner le sel du titre sous la forme d'un solide cristallin blanc (0,058 g), Pf 104,5-106°.

Analyse Trouvé : C 65,95; H 6,4; N 8,6.

25 $C_{22}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,6H_2O$ nécessite

C 65,8; H 6,4; N 8,9 %.

EXEMPLE 6

1,2,3,9-Tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-9-(2-propényl)-4H-carbazol-4-one maléate

30 On ajoute une solution de 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (1,0 g) dans le DMF sec (6 ml) à une suspension glacée et agitée d'hydruure de sodium (à 80 % dans l'huile; 0,12 g) dans le DMF sec (2 ml). Au bout 35 d'1/4 d'heure on ajoute du bromure d'allyle, on agite

-33-

la solution à 0° pendant 1/4 d'heure, et à la température ambiante pendant 20 heures avant de répartir entre l'eau (75 ml) et l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). On lave les extraits organiques réunis avec de l'eau

5 (2 x 50 ml), de la saumure (50 ml), on sèche, et on concentre sous vide et on purifie par chromatographie en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniaque à 0,88 (200:10:1) pour donner un solide (0,43 g). On dissout ce solide dans l'éthanol

10 absolu au reflux (2 ml) et on ajoute une solution d'acide maléique (0,18 g) dans l'éthanol absolu au reflux (1 ml). On filtre la solution chaude, on dilue avec de l'éther sec (4 ml) et on sépare par filtration le solide cristallisé, on lave avec de l'éther sec (3 x 5

15 ml) et on sèche pour donner le composé du titre sous la forme d'un solide blanc. (0,48 g), Pf 150,5°-151°.

Analyse Trouvé : C 66,3; H 5,75; N 9,6.

$C_{20}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ nécessite

C 66,2; H 5,8; N 9,65 %.

20 EXEMPLE 7

1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On traite une solution de chlorhydrate de 3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-

25 4H-carbazol-4-one (1,7 g) dans l'eau (17 ml) avec du 2-méthylimidazole (1,4 g) puis on chauffe au reflux pendant 20 heures. On filtre le mélange refroidi et on lave le résidu avec de l'eau (3 x 15 ml) pour donner le produit brut (1,7 g), Pf 221-221,5°. On recristallise

30 cette matière à partir du méthanol pour donner le composé du titre (1,4 g). Pf 231-232°, identique par CCM au produit de l'exemple 4.

EXEMPLE 8

1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

35

On chauffe au reflux pendant 20 heures une suspension du produit de la préparation 3 (0,5 g) et de 2-méthylimidazole (0,4 g) dans l'eau (5 ml). On filtre le mélange réactionnel refroidi et on lave le
 5 résidu avec de l'eau (3 x 10 ml), on sèche et on recristallise à partir du méthanol (18 ml) pour donner le composé du titre (0,3 g), pf 232-234° (déc.), identique par CCM au produit de l'exemple 4.

EXEMPLE 9

10 Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-(1-méthyléthyl)-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On ajoute de l'hydruure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile, 0,208 g) à une solution agitée de
 15 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (1,93 g) à 0°C dans le DMF (35 ml) et on agite la suspension obtenue à 0°C pendant 1/4 d'heure. On ajoute alors du 2-bromopropane (0,78 ml) et on continue d'agiter à la température ambiante pendant la nuit, puis pendant 4 heures à 40°C.
 20

On répartit le mélange réactionnel entre le carbonate de sodium (2N; 200 ml) et l'acétate d'éthyle (2 x 150 ml). On lave les extraits organiques réunis avec de l'eau (3 x 75 ml), on sèche, et on fait évaporer sous vide et on purifie le produit par chromatographie en éluant avec du dichlorométhane:éthanol:ammoniac (100:8:1) pour donner une huile. On dissout cette
 25 huile dans l'éthanol (3 ml), on acidifie avec de l'acide chlorhydrique étheré et on dilue avec de l'éther sec pour déposer le composé du titre sous la forme d'un solide blanc (0,13 g) pf 230-232°.
 30

Analyse Trouvé : C 65,3; H 6,6; N 11,1 %.

$C_{20}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ nécessite

C 65,4; H 6,9; N 11,45 %.

EXEMPLE 10

Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one dihydraté

- 5 On traite de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (18,3 g) dans un mélange chaud d'isopropanol (90 ml) et d'eau (18,3 ml) avec de l'acide chlorhydrique concentré (6,25 ml). On filtre le mélange chaud
 10 et on dilue le filtrat avec de l'isopropanol (90 ml) et on agite à la température ambiante pendant 17 heures, on refroidit à 2° et on sépare le solide par filtration (21,6 g). On recristallise à partir d'un mélange d'eau (6 ml) et d'isopropanol (10 ml) pour donner le composé du titre sous la forme d'un solide cristallin blanc (6 g). Pf 178,5-179,5°.
- Analyse Trouvé : C 59,45; H 6,45; N 11,5.
 $C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ nécessite
 C 59,1; H 6,45; N 11,5 %.
- 20 Dosage de l'eau : Trouvé : 10,23 %.
 $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ nécessite 9,85 %.

EXEMPLE 11

1,2,3,9-Tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-9-phényl-4H-carbazol-4-one maléate

- 25 i) Chlorhydrate de 3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-9-phényl-4H-carbazol-4-one
- On agite au reflux sous azote pendant 42 heures une solution de 1,2,3,9-tétrahydro-9-phényl-4H-carbazol-4-one (3,90 g) de chlorhydrate de diméthylamine (1,50 g) et de paraformaldéhyde (0,60 g) dans
 30 l'acide acétique glacial, on laisse refroidir et on concentre sous vide. On agite la gomme brune résiduelle avec de l'eau (50 ml), de l'acétate d'éthyle (50 ml) et de la saumure (20 ml) pendant 1/4 d'heure,
 35 et on sépare par filtration le solide obtenu, on lave

avec de l'éther sec (4 x 30 ml) et on sèche pour donner le composé du titre (4,2 g). On recristallise deux fois une fraction de ce solide (1,0 g) à partir de l'éthanol absolu (10 ml) pour donner le composé du titre sous la forme d'une poudre fauve (0,39 g),
 5 pf 193-194° (déc.).

ii) 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-méthyl]-9-phényl-4H-carbazol-4-one, maléate

On ajoute du 2-méthyl-1H-imidazole (1,4 g),
 10 sous azote, à une suspension agitée de chlorhydrate de 3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-9-phényl-4H-carbazol-4-one (2,0 g) dans l'eau (20 ml). On chauffe le mélange à 90° pendant 43 heures et on sépare le solvant par décantation du solide fauve. On ajoute du
 15 chloroforme au solide, on filtre la suspension à travers Hyflo, on sèche le filtrat et on concentre sous vide. La chromatographie de la mousse fauve résiduelle (2,04 g) en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniaque à 0,88 (200:10:1) donne une
 20 mousse blanche (1,1 g). On traite une solution de cette mousse dans l'éthanol (3 ml) avec de l'acide maléique (0,4 g) dans l'éthanol (1 ml) puis avec de l'éther sec (40 ml) et on triture la gomme obtenue avec de l'éther sec (2 x 40 ml) pour donner le composé du titre sous
 25 la forme d'un solide crème (1,37 g), pf 165-166° (déc).
 Analyse Trouvé : C 68,65; H 5,5; N 8,7.

$C_{23}H_{21}N_3O.C_4H_4O_4$ nécessite

C 68,8; H 5,3; N 8,9 %.

EXEMPLE 12

30 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one phosphate (1:1)

On dissout de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (0,61 g) dans un mélange chaud d'acide phosphorique (à 90 %, 0,13 ml) et d'eau (10 ml), on filtre à
 35

-37-

travers Hyflo et on laisse se cristalliser pour donner le composé du titre (0,5 g), Pf 225°

Analyse Trouvé : C 55,1; H 5,6; N 10,55.

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot H_3PO_4$ nécessite

5 C 55,2; H 5,7; N 10,7 %.

EXEMPLE 13

1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one citrate (2:1)

On dissout de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (0,89 g) dans une solution chaude d'acide citrique (0,58 g) dans l'éthanol (20 ml) et on laisse se cristalliser. On recristallise le solide cristallin obtenu en le dissolvant dans l'acétone/eau (2:1, 2 ml) et en diluant, avec de l'acétone (20 ml) pour donner le composé du titre (0,6 g), Pf 162°.

EXEMPLE 14

Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On ajoute de l'iodométhane (0,75 ml) à une solution agitée de 3-[(diméthylamino)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-4H-carbazol-4-one (2,9 g) dans le DMF sec (30 ml) et on agite la solution à la température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute une solution de 2-propyl-1H-imidazole (2 g) dans le DMF (5 ml), et on agite la solution à 100°C pendant 2 jours, on refroidit et on répartit entre le carbonate de sodium (2N, 150 ml) et l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). On lave les extraits réunis avec de l'eau (100 ml), on sèche et on fait évaporer sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne en éluant avec du dichlorométhane:éthanol:ammoniaque (400:30:3) pour donner la base libre sous la forme d'un solide (1,2 g). On dissout un échantillon (0,2 g) dans l'éthanol absolu (5ml), on acidifie avec de l'acide chlorhydrique

éthéré et on dilue avec de l'éther sec (environ 200 ml) pour donner une huile. Lorsqu'on gratte, l'huile cristallise pour donner un solide (0,15 g). On cristallise le sel à partir d'un mélange de méthanol et d'acétate d'isopropyle pour donner le composé du titre (0,08 g)
 5 Pf 206°-208°C.

Analyse Trouvé : C 65,6; H 6,8; N 12,0.

$C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$ nécessite

C 65,7; H 6,5; N 12,1 %.

10 RMN δ (CD_3SOCD_3) 0,94(3H,t, CH_3), 1,77(2H,sextet, $CH_2CH_2CH_3$), 1,9-2,15 et 2,95-3,2 (7H,m), 4,32 et 4,71 (2H, ABX, $CHCH_2N$), 7,1-8,0 (6H, aromatique).

EXEMPLE 15

15 Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On hydrogène à la pression et la température ambiantes une solution du produit de l'exemple 3g (0,03 g) dans le méthanol (15 ml) sur oxyde de palladium à 10 % sur charbon de bois (pâte aqueuse à 50 %, 20 0,03 g) pendant 4 heures (absorption d' H_2 , 5 ml). On sépare le catalyseur par filtration, et on fait évaporer le filtrat sous vide pour donner une huile. La trituration avec de l'éther donne le composé du titre sous la forme d'un solide blanc (0,03 g), Pf 199°-203°.

25 Cette matière est identique selon la CCM et la RMN au produit de l'exemple 14.

EXEMPLE 16

30 Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-propyl-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On ajoute, sous azote, de l'hydrure de sodium (dispersion à 80 % dans l'huile), à une solution agitée du produit de l'exemple 14 (1,0 g) dans le DMF sec (20 ml) et on agite la suspension à la température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute du 1-bromopropane (0,35 ml), et on agite la solution à 40°C pendant
 35

- 20 heures. On répartit la solution entre le carbonate de sodium (2N, 150 ml) et l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). On lave les extraits réunis avec de l'eau (100 ml), on sèche et on fait évaporer sous vide pour donner une
- 5 huile. On purifie l'huile par chromatographie sur colonne en éluant avec du dichlorométhane:éthanol:ammoniac (100:8:1) pour donner la base libre pure sous la forme d'une huile. On dissout l'huile dans l'éthanol absolu (5 ml), on acidifie avec de l'acide chlorhydrique étheré, et on dilue avec de l'éther sec (200
- 10 ml). On enlève l'éther par décantation de l'huile résiduelle et on le remplace par une plus grande quantité d'éther sec (200 ml). Lorsqu'on la conserve à 0°C pendant la nuit l'huile cristallise pour donner le composé du titre (0,53 g) $\text{pf } 144^{\circ}\text{--}147^{\circ}\text{C}$.
- 15 RMN $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ 0,90 et 0,93(6H,t + t, 2xMe), 1,65-2,2 et 2,9-3,25 (10H,m), 4,19(2H,t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,32 et 4,71 (2H,ABX, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,15-8,1 (6H,m,aromatique)
- Analyse Trouvé : C 66,6; H 7,7; N 10,0.
- 20 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ nécessite
C 66,3; H 7,4; N 10,5 %.

EXEMPLE 171,2,3,9-Tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-9-propyl-4H-carbazol-4-one maléate

- 25 On hydrogène à pression et température ambiantes une solution du produit de l'exemple 6 (0,86 g) dans un mélange d'éthanol absolu (20 ml) et de diméthylformamide sec (5 ml) sur platine à 5 % sur charbon [(0,1 g), pré-réduit dans l'éthanol absolu (10 ml)]
- 30 pendant 1 heure. (Absorption d' H_2 : 70 ml). On sépare le catalyseur par filtration, on le lave avec de l'éthanol, et on concentre le filtrat sous vide à environ 15 ml. On agite la solution résiduelle, on dilue avec de l'eau (50 ml) et on sépare par filtration le solide
- 35 précipité, on lave à l'eau (3 x 15 ml) et on sèche pour

donner une poudre (0,73 g).

On dissout cette matière en faisant refluer de l'éthanol absolu (7 ml), on filtre, et on ajoute une solution d'acide maléique (0,25 g) en faisant refluer de l'éthanol absolu (1 ml). On dilue la solution agitée avec de l'éther sec (50 ml) pour donner le composé du titre (0,84 g), Pf 150°-151°.

Analyse Trouvé C 65,8; H 6,1; N 9,3;

$C_{20}H_{23}N_3O_4$ nécessite

C 65,9; H 6,2; N 9,6 %.

EXEMPLE 18

1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

(i) 3-(Chlorométhyl)-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-4H-carbazol-4-one

On ajoute de l'acide chlorhydrique éthéré (3,0 ml) à une solution agitée et glacée du produit de la préparation 3 (1,90 g) dans le chloroforme (15 ml), et on agite la suspension obtenue dans un récipient fermé à la température ambiante pendant 16 heures 1/2, on concentre sous vide et on purifie le solide résiduel (2,27 g) par chromatographie sur colonne en éluant avec du chloroforme pour donner le composé du titre (1,75 g), Pf 109-110,5°. Un essai pour cristalliser une fraction de cette matière à partir de l'acétate d'éthyle aboutit à une décomposition partielle.

(ii) 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On agite sous azote à 90° pendant 3 heures 3/4 une solution de 3-(chlorométhyl)-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-4H-carbazol-4-one (0,50 g) et de 2-méthyl-1H-imidazole (1,60 g) dans le DMF sec, puis on verse dans l'eau (25 ml). On agite la suspension pendant 1 heure, et on sépare le solide par filtration,

on lave à l'eau (3 x 20 ml) et on sèche sous vide à 50°. La chromatographie sur colonne de ce solide (0,53 g) en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniaque à 0,88 (150:10:1) donne le
5 composé du titre (0,45 g), pf 228-229°. Cette matière est identique au produit de l'exemple 7 par CCM et RMN.

EXEMPLE 19

10 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On ajoute goutte à goutte sous azote une solution de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (170 mg) dans le THF sec (1,5 ml) à une suspension agitée et glacée du produit de la préparation 4 (100 mg)
15 dans un mélange de THF (3,5 ml) et d'eau (0,4 ml). On agite la solution bleue obtenue pendant 1 heure 1/2, puis on concentre sous vide. La chromatographie sur colonne du solide résiduel en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniaque à 0,88
20 (150:10:1) donne le composé du titre (45 mg). Pf 227-228,5°. Cette matière est identique au produit de l'exemple 7 par CCM et RMN.

EXEMPLE 20

25 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

On ajoute goutte à goutte une solution de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (80 mg) dans le THF sec (1,5 ml) sous azote à une suspension agitée et glacée du produit de la préparation 5 (100 mg) dans
30 un mélange de THF (3,5 ml) et d'eau (0,4 ml). On agite la solution bleue obtenue pendant 1 heure 1/2, puis on concentre sous vide la suspension rouge.

La chromatographie sur colonne du solide résiduel en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'ammoniac à 0,88 (150:10:1) donne le
35

composé du titre sous la forme d'un solide blanc (0,47 g), Pf 227,5-229°. Cette matière est identique au produit de l'exemple 7 par CCM et RMN.

EXEMPLE 21

5 3S-1,2,3,9-Tétrahydro-3-[(2-méthylimidazol-1-yl)méthyl]-9-méthyl-4H-carbazol-4-one, maléate

On dissout une solution du produit de l'exemple 7 (0,5 g) dans 30 ml de méthanol chaud et on traite avec une solution chaude d'acide (+)-di-p-toluoyl-D-tartrique monohydraté (0,7 g) dans le méthanol (10 ml) et on laisse la solution obtenue se cristalliser pendant la nuit pour donner le sel désiré (0,68 g). On dissout ce sel dans le DMF chaud (20 ml), on dilue avec de l'eau chaude (10 ml) et on
10 laisse se cristalliser pendant la nuit. On sépare le produit par filtration, et on sèche sous vide pour donner le sel de l'acide (+)-di-p-toluoyl-D-tartrique énantiomériquement pur à environ 90 % (comme on le voit par RMN) (0,23 g), Pf 231-233°. On répartit un
15 échantillon du sel (0,15 g) entre le bicarbonate de sodium à 8 % (25 ml) et le chloroforme (2 x 25 ml). On sèche les extraits réunis et on fait évaporer sous vide pour donner la base libre pure (0,07 g). On dissout la base dans le méthanol (5 ml) acidifié avec de
20 l'acide maléique (0,03 g) et on précipite le sel en ajoutant un excès d'éther sec (80 ml) pour donner le composé du titre (0,062 g), Pf 142-145°.

CCM silice, dichlorométhane/éthanol/ammoniaque à 0,88 (100:8:1), Rf 0,3, détection u.v. et acide
30 iodoplatinique, identiques au produit de l'exemple 7. Le rapport énantiomérique, déterminé par ¹H RMN est de 93:7 (S:R). Un échantillon du sel de maléate ne montre pas de rotation optique significative dans le méthanol. La base libre, régénérée à partir du sel de maléate,
35 donne $[\alpha]_D^{25} -14^\circ$ (c 0,19; MeOH).

EXEMPLE 22

3R-1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one maléate

On dissout une solution du produit de l'exemple 7 (0,5 g) dans le méthanol chaud (30 ml) et on traite avec une solution chaude d'acide (-)-di-p-toluoyl-L-tartrique monohydraté (0,7 g) dans le méthanol (10 ml) et on laisse la solution obtenue se cristalliser pendant la nuit pour donner le sel désiré (0,8 g). On dissout ce sel dans le DMF chaud (20 ml), on dilue avec de l'eau chaude (10 ml) et on laisse se cristalliser pendant 3 jours. On sépare le produit par filtration, et on sèche sous vide pour donner le sel de l'acide (-)-di-p-toluoyl-L-tartrique (0,26 g), Pf 170-172°. On répartit un échantillon du sel (0,2 g) entre le bicarbonate de sodium à 8 % (25 ml) et le chloroforme (2 x 25 ml). On sèche les extraits réunis et on fait évaporer sous vide pour donner la base libre pure (0,12 g). On dissout la base dans le méthanol (5 ml) acidifié avec de l'acide maléique (0,045 g) et on précipite le sel en ajoutant un excès d'éther sec (80 ml) pour donner le composé du titre (0,08 g), Pf 142-145°.

CCM Silice, dichlorométhane/éthanol/ammoniaque à 0,88 (100:8:1), Rf 0,3, détection u.v. et acide iodoplatinique, identiques au produit de l'exemple 7. Le rapport énantiomérique, déterminé par ¹H RMN, est supérieur à 95:5. Un échantillon du sel de maléate ne présente pas de rotation optique significative dans le méthanol. La base libre, régénérée à partir du sel de maléate, donne $[\alpha]_D^{24} + 16^\circ$ (c 0,34; MeOH).

Les exemples suivants précisent des formulations pharmaceutiques selon l'invention, contenant du chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one

comme ingrédient actif (1,25 g du chlorhydrate dihydraté contient 1,00 g de la base libre). D'autres composés de l'invention peuvent être formulés de manière analogue.

5 COMPRIMES POUR L'ADMINISTRATION ORALE

On peut préparer des comprimés par les procédés normaux comme la compression directe ou la granulation humide.

10 On peut revêtir les comprimés d'une pellicule avec des matières formant pellicule appropriées, comme l'hydroxypropyl-méthylcellulose, en utilisant des techniques standard. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Compression directe

15	<u>Comprimé</u>	<u>mg/comprimé</u>	
	Ingrédient actif	4,688	28,125
	Phosphate acide de calcium BP*	83,06	87,75
	Croscarmellose sodique NF	1,8	1,8
	Stéarate de magnésium BP	0,45	0,45
20	Poids comprimé	90,0	118,0

* De qualité appropriée à la compression directe.

On fait passer l'ingrédient actif à travers un tamis de 0,250 mm d'ouverture de maille, on mélange avec le phosphate acide de calcium, la croscarmellose sodique et le stéarate de magnésium. On comprime le mélange obtenu en comprimés en utilisant une machine à comprimer Manesty F3 équipée de poinçons de 5,5 mm à bord plat biseauté.

30	<u>Comprimé sub-lingual</u>	<u>mg/comprimé</u>
	Ingrédient actif	2,5
	Sucre compressible NF	62,5
	Stéarate de magnésium BP	0,5
	Poids comprimé	65,0

35 On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis approprié, on mélange avec les excipients et on

comprime en utilisant des poinçons appropriés. On peut préparer des comprimés d'autres concentrations en modifiant soit le rapport de l'ingrédient actif aux excipients, soit le poids à la compression et en utilisant des poinçons appropriés.

Granulation humide

	<u>Comprimé classique</u>	<u>mg/comprimé</u>
	Ingrédient actif	2,5
	Lactose BP	151,5
10	Amidon BP	30,0
	Amidon de maïs pré-gélatinisé BP	15,0
	Stéarate de magnésium BP	<u>1,5</u>
	Poids comprimé	200,0

On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis approprié et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon de maïs pré-gélatinisé. On ajoute des volumes appropriés d'eau purifiée et on granule les poudres. Après séchage, on tamise les granules et on les mélange avec le stéarate de magnésium. On comprime alors les granules en comprimés en utilisant des poinçons de 7 mm de diamètre.

On peut préparer des comprimés d'autres concentrations en modifiant le rapport de l'ingrédient actif au lactose ou le poids à la compression et en utilisant des poinçons appropriés.

	<u>Comprimé sub-lingual</u>	<u>mg/comprimé</u>
	Ingrédient actif	2,5
	Mannitol BP	56,5
	Hydroxypropylméthylcellulose	5,0
30	Stéarate de magnésium BP	<u>1,5</u>
	Poids comprimé	65,5

On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis approprié et on mélange avec le mannitol et l'hydroxypropylméthylcellulose. On ajoute des volumes appropriés d'eau purifiée et on granule les poudres.

Après séchage, on tamise les granules et on les mélange pour donner des comprimés en utilisant des poinçons appropriés.

- 5 On peut préparer des comprimés d'autres concentrations en modifiant le rapport de l'ingrédient actif au mannitol ou le poids à la compression et en utilisant des poinçons appropriés.

CAPSULES

	mg/capsule
Ingrédient actif	2,5
10 *Amidon 1500	97,0
Stéarate de magnésium BP	<u>1,0</u>
Poids au remplissage	100,0

* Forme d'amidon directement compressible.

- 15 On tamise l'ingrédient actif et on mélange avec les excipients. On verse le mélange dans des capsules de gélatine dure de taille n° 2 en utilisant un appareillage approprié. On peut préparer d'autres doses en modifiant le poids au remplissage et si nécessaire en modifiant la taille de la capsule de façon appropriée.

20

SIROP

Il peut s'agir d'une présentation avec ou sans saccharose.

A.	mg/5 ml de dose
25 Sirop au saccharose	
Ingrédient actif	2,5
Saccharose BP	2750,0
Glycérine BP	500,0
Tampon	
Agent de sapidité	q.s.
30 Colorant	
Agent de conservation	
Eau purifiée BP	qsp 5,0 ml

- 35 On dissout l'ingrédient actif, le tampon, l'agent de sapidité, le colorant et l'agent de préservation dans une partie de l'eau et on ajoute la glycé-

-47-

rine. On chauffe le reste de l'eau pour dissoudre le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on ajuste au volume et on mélange. On clarifie le sirop par filtration.

5	B. Sans saccharose	<u>mg/5 ml de dose</u>
	Ingrédient actif	2,5
	Hydroxypropylméthylcellulose	
	USP (viscosité type 4000)	22,5
	Tampon	
10	Agent de sapidité	q.s.
	Colorant	
	Agent de conservation	
	Adoucissant	
	Eau purifiée BP	qsp
		5,0 ml

15 On disperse l'hydroxypropylméthylcellulose dans l'eau chaude, on refroidit puis on mélange avec une solution aqueuse contenant l'ingrédient actif et les autres composants de la formulation. On ajuste au volume la solution obtenue et on mélange. On clarifie
20 le sirop par filtration.

INJECTION

L'injection peut être administrée par voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

	<u>Injection</u>	<u>µg/ml</u>
25	Ingrédient actif	50 800
	Acide chlorhydrique dilué BP	à pH 3,5 à pH 3,5
	Injection de chlorure de sodium BP	à 1 ml à 1 ml

30 On dissout l'ingrédient actif dans un volume approprié d'injection de chlorure de sodium BP, on ajuste le pH de la solution obtenue à 3,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué BP puis on complète la solution au volume avec une injection de chlorure de sodium BP et on mélange à fond. On verse la solution
35 dans des ampoules de 5 ml en verre clair de type 1 que

l'on scelle sous une pointe d'air par fusion du verre puis qu'on stérilise en passant à l'autoclave à 120° pendant au moins 15 minutes.

AÉROSOL SOUS PRESSION A DOSE MESURÉE

5	<u>Aérosol en suspension</u>	<u>mg/dose</u> <u>mesurée</u>	<u>par</u> <u>réceptient</u>
	Ingrédient actif micronisé	0,250	66 mg
	Acide oléique BP	0,020	5,28 mg
	Trichlorofluorométhane BP	23,64	5,67 g
10	Dichlorodifluorométhane BP	61,25	14,70 g

On micronise l'ingrédient actif dans un microniseur en phase liquide à un intervalle de taille particulaire fine. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on mélange le médicament micronisé dans la solution avec un mélangeur à fort cisaillement. On verse en mesurant la suspension dans des réceptients pour aérosol en aluminium et on fixe par gaufrage des soupapes de mesure appropriées fournissant 85 mg de suspension, puis on verse sous pression le dichlorodifluorométhane dans les réceptients à travers les soupapes.

	<u>Aérosol en solution</u>	<u>mg/dose</u> <u>mesurée</u>	<u>par</u> <u>réservoir</u>
	Ingrédient actif	0,25	30,0 mg
25	Ethanol BP	7,500	1,80 g
	Trichlorofluorométhane BP	18,875	4,35 g
	Dichlorodifluorométhane BP	48,525	11,65 g
30	(On peut également inclure de l'acide oléique BP sur un agent tensioactif approprié, par exemple le Span 85 (trioléate de sorbitan)).		

On dissout l'ingrédient actif dans l'éthanol avec l'acide oléique ou l'agent tensio-actif si on en utilise. On verse en mesurant la solution alcoolique dans des réceptients pour aérosol appropriés, puis on y met le trichlorofluorométhane. On fixe par gaufrage des

soupapes de mesure appropriées sur les récipients et on y met sous pression le dichlorodifluorométhane à travers la soupape.

<u>Cartouches d'inhalation</u>		<u>mg/cartouche</u>
5	Ingrédient actif (micronisé)	0,5
	Lactose BP	qsp 25,00

On micronise l'ingrédient actif dans un microniseur en phase liquide à un intervalle de taille particulière fine avant de mélanger avec du lactose de qualité normale pour comprimé dans un mélangeur à haute énergie. On verse le mélange de poudre dans des capsules de gélatine dure n° 3 dans une encapsuleuse appropriée. On administre le contenu des cartouches en utilisant un inhalateur de poudre.

RESULTATS D'ESSAIS BIOLOGIQUES.

15 L'antagonisme des réponses induites par la 5HT sur les récepteurs 5HT "neuronaux" par les composés selon l'invention peut être déterminé in vitro par la méthode décrite dans Ireland S.J., Straughan D.W. et Tyers M.B. ; British Journal of Pharmacology, 77, 16 P, 1982. Les résultats de tels essais sont exprimés en valeurs pA_2 dans le tableau ci-après. Ces valeurs sont définies comme les logarithmes négatifs des concentrations molaires en antagonistes nécessaires pour réduire l'effet de deux fois la dose efficace DE_{50} de 5HT à celui de la dose efficace DE_{50} en l'absence d'antagoniste.

	<u>Composé</u> <u>n° de l'exemple</u>	<u>Nerf Vagus isolé du rat</u> <u>pA₂ calculé</u>
	1a	8,6
	1c	8,9
5	1d	8,0
	1g	6,4
	3c	8,6
	4d	8,7
	4e	8,2
	4f	7,7
	5	8,5
10	6	8,7
	9	9,1

L'antagonisme des réponses induites par la 5HT sur les récepteurs 5HT "neuronaux" par les composés selon l'invention peut être estimé in-vivo par détermination de l'effet des composés sur le réflexe de Bezold-Jarisch induit par 5HT. Cet essai est décrit par Collins D.P. et Fortune R.H. dans British Journal of Pharmacology 80, 570P, 1983.

Ces résultats sont exprimés dans le tableau ci-dessous comme des doses efficaces DE₅₀ requises pour inhiber à 50 % le réflexe induit par 5HT (cf Fozart J.R., and Host M., British Journal of Pharmacology, 77, 520P, 1982).

	<u>Composé</u> <u>n° de l'exemple</u>	<u>DE₅₀</u> <u>(µg/kg)</u>
	1a	7
25	5	3,2
	6	2,5
	9	11,6

Des études sur ces composés, à la suite d'administration intraveineuse de différentes doses chez la souris, ont donné des informations sur la toxicité aigue.

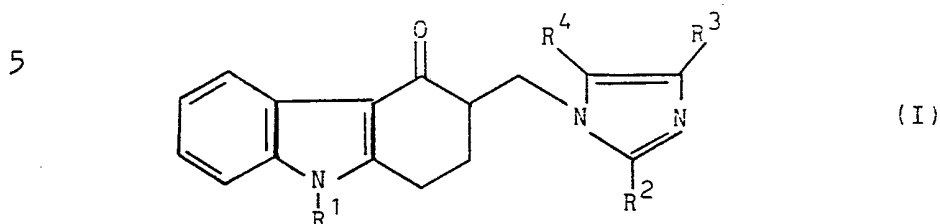
Les doses au-dessus desquelles moins de 50 % des animaux survivent sont :

- . 5,2 mg/kg in vivo pour la composé 1a,
- . plus de 10 mg/kg in vivo pour les composés 5, 6 et 9.

On notera que, par rapport aux valeurs des doses efficaces DE_{50} (p.o.) pour l'inhibition du réflexe de Bezold-Jarisch, les doses léthales sont en général 1000 fois plus fortes.

- REVENDICATIONS -

1 - Composé de formule générale (I)



10 où
 R^1 représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C1 à C10, un cycloalcoyle en C3 à C7, un alcényle en C3 à C6, un phényle ou un phényl-alcoyle en C1 à C3, et où
 15 l'un des groupes représentés par R^2 , R^3 et R^4 est un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C1 à C6, un cycloalcoyle en C3 à C7, un alcényle en C2 à C6 ou un phényl-alcoyle en C1 à C3 et chacun des deux autres groupes, qui peut être semblable ou différent, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C1 à C6:
 20 et ses sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables.

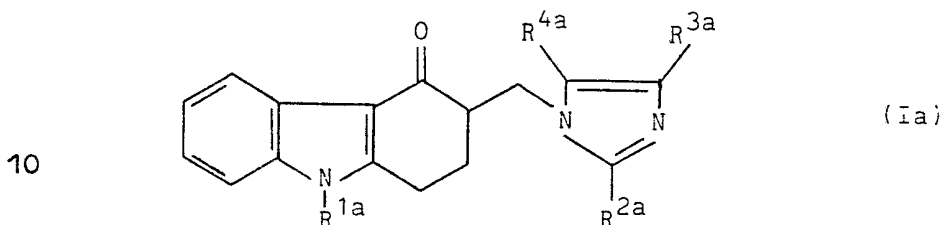
2 - Composé selon la revendication 1 où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un alcoyle en C1 à C6, un cycloalcoyle en C3 à C6 ou un alcényle en C3 à C6.
 25

3 - Composé selon les revendications 1 et 2 où l'un des groupes représentés par R^2 , R^3 et R^4 représente un groupe alcoyle en C1 à C3, cycloalcoyle en C3 à C6 ou alcényle en C3 à C6 et chacun des deux autres groupes, qui peut être semblable ou différent, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C1 à C3.
 30

4 - Composé selon la revendication 1 où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C1 à C6, cycloalcoyle en C5 à C6 ou alcényle en C3 à C4
 35

et ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène et R^3
 et/ou R^4 représente un groupe alcoyle en C1 à C3, ou
 bien R^2 représente un groupe alcoyle en C1 à C3 et R^3
 et R^4 représentent tous deux des atomes d'hydrogène.

5 5 - Composé de formule générale (Ia) :



(où R^{1a} représente un atome d'hydrogène ou un groupe
 méthyle, éthyle, propyle, prop-2-yle, prop-2-ényle ou
 15 cyclopentyle; R^{3a} représente un atome d'hydrogène et
 ou bien R^{2a} représente un groupe méthyle, éthyle, pro-
 pyle ou pro-2-yle et R^{4a} représente un atome d'hydro-
 gène, ou bien R^{2a} représente un atome d'hydrogène et
 R^{4a} représente un groupe méthyle ou éthyle;
 20 et ses sels et produits de solvatation physiologique-
 ment acceptables.

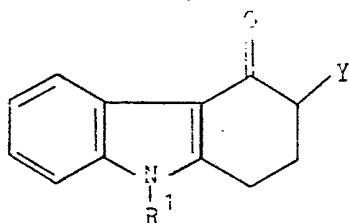
6 - 1,2,3,9-Tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-
 1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one et ses sels
 et produits de solvatation physiologiquement accep-
 25 tables.

7 - 1,2,3,9-Tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imida-
 zol-1-yl)méthyl]-9-(prop-2-ényle)-4H-carbazol-4-one;
 9-Cyclopentyl-1,2,3,9-tétrahydro-3-[(2-méthyl-1H-imida-
 zol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one;
 30 1,2,3,9-Tétrahydro-3-[2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-
 9-(prop-2-yl)-4H-carbazol-4-one,
 et leurs sels et produits de solvatation physiologique-
 ment acceptables.

8 - Procédé de préparation d'un composé de
 35 formule générale (I) tel que défini dans la revendica-

tion 1 ou d'un de ses sels ou produits de solvation physiologiquement acceptables, procédé dans lequel :
(A) on fait réagir un composé de formule générale (II)

5

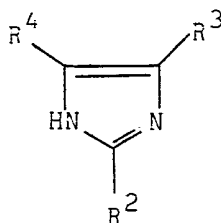


(II)

10

(où R¹ est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un substituant réactif) ou un de ses dérivés protégés avec un imidazole de formule générale (III)

15

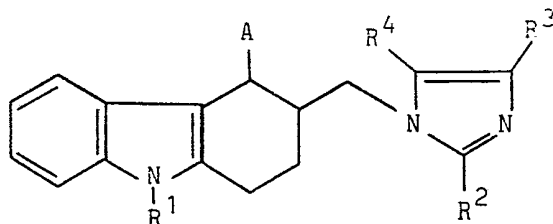


(III)

20

(où R², R³ et R⁴ sont tels que définis dans la revendication 1) ou un de ses sels; ou
(B) on oxyde un composé de formule (IV)

25



(IV)

30

(où A représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle et R¹, R², R³ et R⁴ sont tels que définis dans la revendication 1) ou un de ses sels ou dérivés protégés; ou

35

(C) on transforme un composé de formule (I) ou un de

ses sels ou dérivés protégés en un autre composé de formule (I); ou

(D) on enlève un ou plusieurs groupes protecteurs d'une forme protégée d'un composé de formule (I);

5 et lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous la forme d'un mélange d'énantiomères, on dédouble éventuellement le mélange pour obtenir l'énantiomère désiré;

10 et/ou lorsque le composé de formule (I) est sous la forme d'une base libre, éventuellement on transforme la base libre en un sel.

9 - Procédé selon la revendication 8(A) où Y représente un groupe alcényle $=CH_2$ ou un groupe de formule CH_2Z où Z représente un atome ou groupe facilement déplaçable.

15 10 - Procédé selon la revendication 8(C) où l'on transforme un composé de formule (I) ou un de ses dérivés protégés en un autre composé de formule (I) par alcoylation ou hydrogénation.

20 11 - Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1 ou un de ses sels ou produits de solvatation physiologiquement acceptables avec au moins un support ou excipient physiologiquement acceptable.

25