

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 486 801

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 00789

(54) Compositions pharmaceutiques à base de pyridoindoles.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). A 61 K 31/44.

(22) Date de dépôt..... 15 janvier 1980.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 22-1-1982.

(71) Déposant : SYNTHELABO SA, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

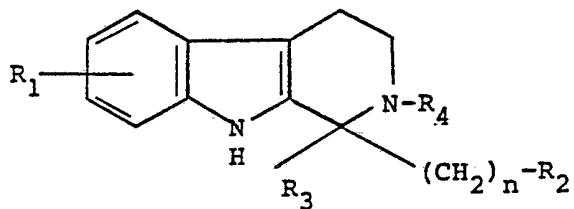
(74) Mandataire : Elisabeth Thouret,
58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13.

2^e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 26 avril 1979 de la demande
de brevet initiale n° 79 10654 (art. 14 de la loi modifiée du 2 janvier 1968).

La présente invention concerne des dérivés de l'indole, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention, sous la forme de racémates ou d'isomères optiquement actifs, répondent à la formule (I)

(I)



dans laquelle

n est 0 ou 1,

10 R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy;

R₂ représente un radical alcoxycarbonyle ou CONHR₅ dans lequel R₅ est un radical alkyle, cycloalkyle ou benzyle,

R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alcoxy-carbonyle, un radical alcoxy-carbonylméthyle ou un radical alkyl-aminocarbonyl-méthyle,

15 R₄ est soit un atome d'hydrogène, soit le radical méthyle, soit un radical acyle, soit un radical CONHR₆ dans lequel R₆ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, benzyle, phényle ou phényle substitué,

les alkyles et alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les cyclo-alkyles ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
à l'exception des composés pour lesquels

soit n=0 R₁=H, R₂=COO (Et ou Me) R₃=H ou CH₃ et R₄=H,

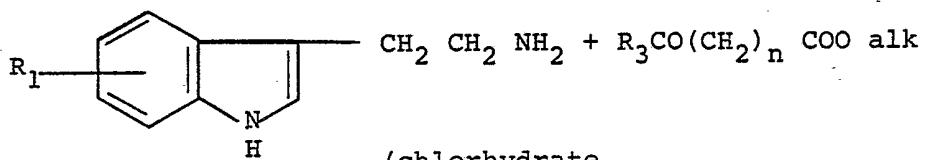
soit n=1 R₁=H, R₂=COOEt, R₃=H ou CH₃ et R₄=H,

soit n=1 R₁=H, R₂=CONHCH₃ R₃=H et R₄=H

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon les schémas réactionnels suivants :

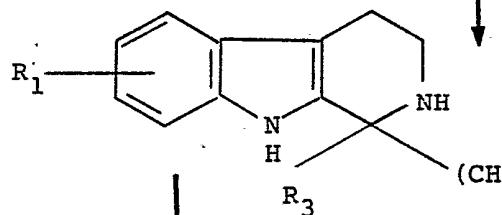
Schéma 1 $R_3 \neq H$ $n = 0$ ou 1

5



(chlorhydrate
ou
base)

10



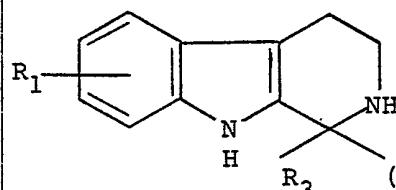
(I) ou $\begin{cases} R_2 = COO alk \\ R_4 = H \end{cases}$

$R_5 NH_2$

$(CH_2)_n - COO alk$

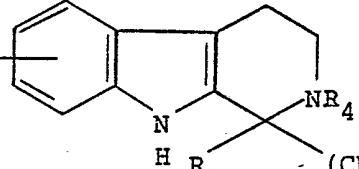
$R_6 NCO$

15



alk CO \xrightarrow{O}

$CONHR_5$



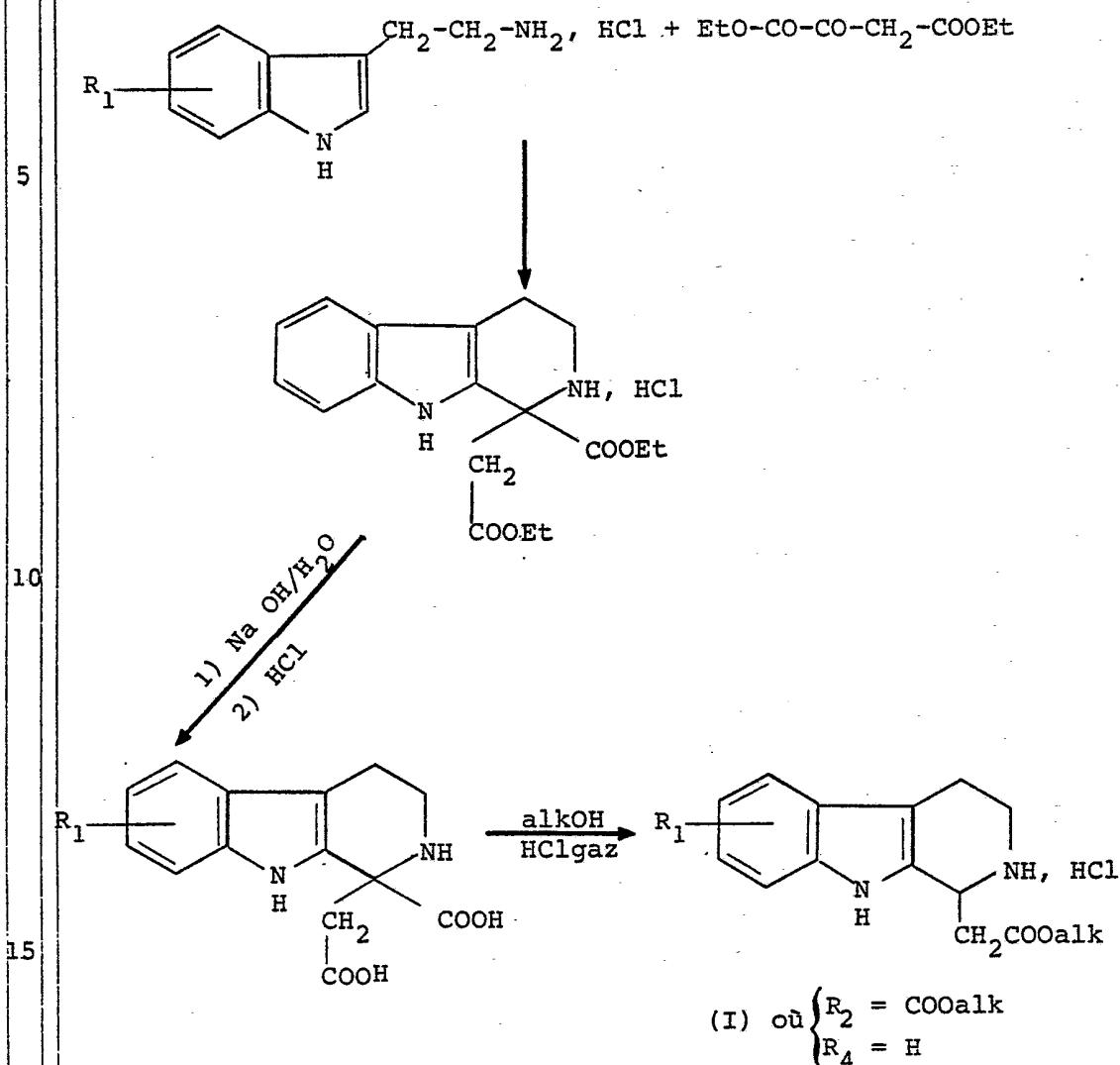
(I) ou $R_4 = CONHR_6$

ou
COalkyle

20

(I) ou $\begin{cases} R_2 = CONHR_5 \\ R_4 = H \end{cases}$

Schéma 2

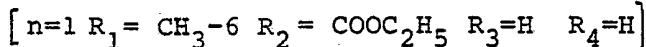
 $R_3 = H$ $n = 1$ 

La transformation de l'ester (I) en amide (I) où $R_2 = CONHR_5$ est effectuée de la même manière que dans le schéma réactionnel (I) ; de même l'addition du radical $R_4 = CONHR_5$ sur les composés (I) où $R_2 = COOalk$ ou $CONHR_5$ est effectuée de la même manière que dans le schéma 1.

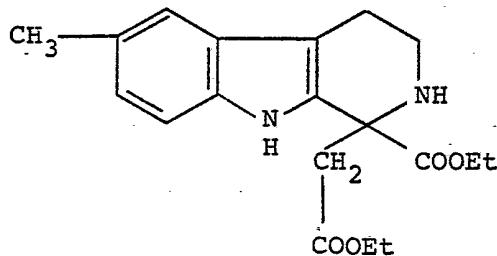
Les composés pour lesquels $R_3 = H$ et $n = 0$ sont obtenus selon le mode de préparation décrit par Z.J.Vejdálek et Coll., J.of.Med.and Pharm.Chem., Vol.3, n°3 (1961) p.427-440 .

Les exemples suivants illustrent l'invention. Les microanalyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

Exemple 1 Méthyl-6 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido[3,4-b]indole-1-acétate d'éthyle



1. On met en suspension dans 250ml d'éthanol, 52,62g (0,25 mole) de chlorhydrate de méthyl-5 tryptamine et on porte à reflux. On met en suspension dans 250ml d'éthanol, 57,75g d'éthoxycarbonyl-3 dioxo-1,2-éthoxy-1 propane et on ajoute goutte à goutte en 10mn 25ml d'acide chlorhydrique concentré. On ajoute cette suspension à la suspension de méthyl-5 tryptamine HCl maintenue à la température de reflux. On laisse refroidir pendant la nuit. On élimine le solvant par évaporation et on dissout le résidu dans 400ml d'eau et on alcalinise avec de l'ammoniaque. Après extraction avec de l'acétate d'éthyle, on obtient une huile que l'on chromatographie sur une colonne de silice. Après élution avec un mélange 8/2 de chloroforme et d'éthanol, on obtient une huile qui se solidifie par trituration avec de l'éther de pétrole. Après recristallisation dans de l'hexane, le composé obtenu



fond à 102-103°C.

2. On chauffe à reflux 45g du composé précédent dans 450ml d'une solution aqueuse à 10% de NaOH, pendant 20h. On ajoute, goutte à goutte, de l'acide chlorhydrique concentré (100ml), en 30mn, au mélange réactionnel refroidi. On filtre le solide obtenu et on le séche sur P_2O_5 .

3. On chauffe au reflux 99,6g du solide brut précédemment obtenu dans un mélange de 250ml d'éthanol et de 20ml d'acide sulfurique concentré, pendant 9h. On laisse reposer la nuit. On élimine l'éthanol par évaporation et on alcalinise le solide résiduel avec de l'ammoniaque. On extrait avec 3 fois 300ml d'acétate d'éthyle la solution basique. On évapore. On obtient une huile qui, par trituration avec de l'éther de pétrole, donne un solide blanc. On le filtre et le sèche.

5 Après recristallisation dans de l'hexane, le composé obtenu fond à 103°C.

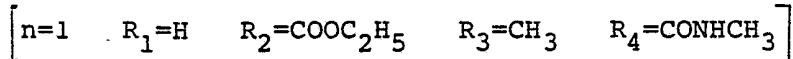
Exemple 2 Chloro-6 méthyl-1 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido[3,4-b]indole-1-carboxylate de méthyle



10 On fait réagir 36,1g (0,156 mole) de chlorhydrate de chloro-5 tryptamine en solution dans 350ml de méthanol avec 20g de pyruvate de méthyle. On laisse une semaine sous agitation à la température ambiante. On chasse le méthanol au rotavapor. Le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle. On agite 15mn puis on filtre le précipité. On traite le précipité avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et on extrait à l'acétate d'éthyle. On élimine un insoluble par filtration. On décante la solution organique, on la lave, sèche et évapore au bain-marie sous vide.

Le résidu huileux cristallise après quelques jours. Après recristallisation dans du toluène le composé fond à 148°C.

15 Exemple 3 Méthyl-1 méthylaminocarbonyl-2 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido[3,4-b]indole-1-acétate d'éthyle

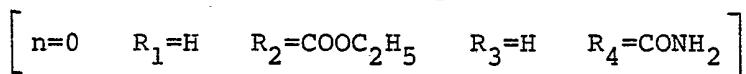


20 On met en suspension 10,9g (0,04 mole) de méthyl-1 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido[3,4-b]indole-1-acétate d'éthyle dans 200ml de cyclohexane. On ajoute 3ml (0,04 mole) d'isocyanate de méthyle. On chauffe au reflux pendant 1 heure. On laisse refroidir une nuit au réfrigérateur. On filtre le précipité. On recristallise le produit dans de l'éthanol.

F=217°C

Exemple 4

Aminocarbonyl-2 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole-1-carboxylate d'éthyle



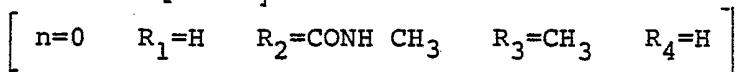
On chauffe vers 60°C 56,2g (0,2 mole) de tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole-1-carboxylate d'éthyle dans 1000ml d'eau.

5 On ajoute en une seule fois une solution de 15,2g (0,234 mole) de cyanate de sodium pulvérulent dans 200ml d'eau. On agite 15mn puis refroidit vers 10°C. On décante la phase aqueuse réactionnelle, lave le composé avec de l'eau et le recristallise dans de l'éthanol.

F=215-217°C.

Exemple 5

Méthyl-1 méthylaminocarbonyl-1 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole

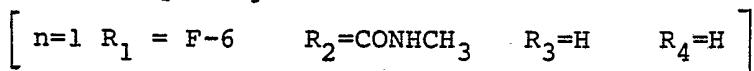


10 On met 4,8g (0,02 mole) de méthyl-1 tétrahydro-2,3,4,9, 1H pyrido- [3,4-b] indole-1-carboxylate de méthyle en solution dans 100ml d'éthanol saturé de méthylamine. On laisse à la température ambiante pendant 48 heures. On élimine le solvant puis reprend le résidu par 20ml d'éthanol. On filtre et lave à l'éthanol.

F= 230-231°C.

Exemple 6

Fluoro-6 méthylaminocarbonyl-1 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole



15 On place dans un autoclave 20g de fluoro-6 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole-1-acétate d'éthyle (obtenu selon le procédé de l'exemple 1) et 500ml d'éthanol saturé de méthylamine.

On chauffe à 100°C pendant 5 h. On chasse le solvant et obtient un solide blanc. On le recristallise dans de l'éthanol.

F= 227°C.

Exemple 7

Chloro-6 méthylaminocarbonyl-1 méthyl-1 acétyl-2 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole

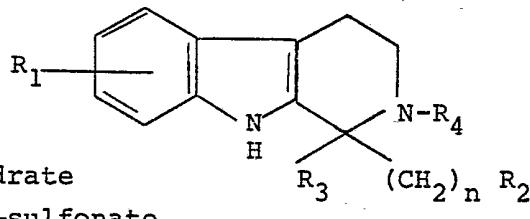


5

On dissout 3g (0,0102 mole) de chloro-6 méthylaminocarbonyl-1 méthyl-1 tétrahydro-2,3,4,9^{1H}-pyrido 3-4-b indole dans 30ml de pyridine. On ajoute 2ml d'anhydride acétique. On agite à la température ambiante pendant 48h. On évapore et chasse la pyridine. On reprend le résidu avec 20ml d'éthanol et on filtre le précipité. Après recristallisation dans l'éthanol le produit fond à 214°C.

Les composés de l'invention préparés à titre d'exemples sont représentés dans le tableau suivant.

TABLEAU



| Composé | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 | n | F ($^{\circ}\text{C}$) |
|---------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----|----------------------------|
| 1 | CH_3-6 | COOC_2H_5 | H | H | 1 | 103 |
| 2 | CH_3-6 | COOC_2H_5 | COOC_2H_5 | H | 1 | 102-103 |
| 3 | $\text{CH}_3\text{O}-6$ | COOC_2H_5 | H | H | 1 | 181 (maléate) |
| 4 | $\text{CH}_3\text{O}-6$ | COOC_2H_5 | COOC_2H_5 | H | 1 | 100 |
| 5 | H | COOC_2H_5 | COOC_2H_5 | H | 1 | 80-82 |
| 6 | $\text{Cl}-6$ | COOC_2H_5 | CH_3 | H | 1 | 104 |
| 7 | $\text{Cl}-6$ | COOC_2H_5 | H | H | 1 | 240 m.s |
| 8 | $\text{Cl}-6$ | COOC_2H_5 | COOC_2H_5 | H | 1 | 101 |
| 9 | H | COOC_2H_5 | $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ | H | 1 | 89 |
| 10 | $\text{F}-6$ | COOC_2H_5 | H | H | 1 | 229-230 m.s |
| 11 | $\text{F}-6$ | COOC_2H_5 | COOC_2H_5 | H | 1 | 197 HCl |
| 12 | $\text{Cl}-6$ | COOCH_3 | CH_3 | H | 0 | 148 |
| 13 | H | COOC_2H_5 | H | CONH_2 | 1 | huile |
| 14 | H | COOC_2H_5 | $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ | CONHCH_3 | 1 | 162 |
| 15 | H | COOC_2H_5 | CH_3 | CONHCH_3 | 1 | 217 |

| Composé | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | n | F (°C) |
|---------|---------------------|---|-------------------------------------|--|---|---------|
| 16 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONH ₂ | 0 | 215-217 |
| 17 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONHC ₂ H ₅ | 0 | 190-192 |
| 18 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONEC ₃ H ₇ n | 0 | 170-175 |
| 19 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONHC ₄ H ₉ t | 0 | 209-210 |
| 20 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONHCH ₃ | 0 | 158-162 |
| 21 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONHC ₃ H ₇ i | 0 | 145-150 |
| 22 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONHC ₆ H ₅ | 0 | 164-168 |
| 23 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONH-  -Cl | 0 | 160 |
| 24 | H | COOC ₂ H ₅ | H | CONHC ₄ H ₉ n | 0 | 140 |
| 25 | H | CONHCH ₃ | CH ₃ | H | 1 | 182 |
| 26 | Cl-6 | CONHCH ₃ | CH ₃ | H | 1 | 212 |
| 27 | H | CONHCH ₃ | CH ₂ CONHCH ₃ | H | 1 | 215 |
| 28 | H | CONHCH ₂  | H | H | 1 | 160 |
| 29 | H | CONH-  | H | H | 1 | 166-168 |
| 30 | F-6 | CONHCH ₃ | H | H | 1 | 227 |
| 31 | Cl-6 | CONHCH ₃ | H | H | 1 | 232-233 |
| 32 | CH ₃ -6 | CONHCH ₃ | H | H | 1 | 216 |
| 33 | CH ₃ O-6 | CONHCH ₃ | H | H | 1 | 190 |

| Composé | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | n | F (°C) |
|---------|----------------|-----------------------------------|-----------------|-------------------|---|---------|
| 34 | H | CONHC ₂ H ₅ | H | H | 1 | 148-149 |
| 35 | H | CONHCH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 1 | 240 |
| 36 | H | CONHCH ₃ | CH ₃ | H | 0 | 230 |
| 37 | H | CONHCH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 0 | 207 |
| 38 | Cl-6 | CONHCH ₃ | CH ₃ | H | 0 | 230 |
| 39 | F-6 | CONHCH ₃ | CH ₃ | H | 0 | 238 |
| 40 | Cl-6 | CONHCH ₃ | CH ₃ | COCH ₃ | 1 | 214 |
| 41 | Cl-6 | CONHCH ₃ | CH ₃ | COCH ₃ | 0 | 280 |

Les composés de l'invention ont été soumis à divers essais pharmacologiques.

Les composés ont en effet été soumis au test de l'anoxie hypobare chez la souris et au test de l'action sur la durée du sommeil induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium chez le rat curarisé.

5

ANOXIE HYPOBARE

Des souris de souche CD1 sont maintenues dans une atmosphère apauvrie en oxygène, par réalisation d'un vide partiel (190 mm de mercure correspondant à 5,25 % d'oxygène).

10

Le temps de survie des animaux est noté. Ce temps est augmenté par les agents capables de favoriser l'oxygénation tissulaire et en particulier cérébrale. Les composés étudiés sont administrés à plusieurs doses, par voie intrapéritonéale, 10 minutes avant l'essai. Les pourcentages d'augmentation du temps de survie par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux témoins sont calculés. La dose active moyenne (DAM), dose qui augmente le temps de survie de 100% est déterminée graphiquement.

La DAM des composés de l'invention varie de 13 à 26 mg/kg par voie i.p.

ACTION SUR LA DUREE DU " SOMMEIL "

15

Cette action a été déterminée par l'influence des composés sur la durée du " sommeil " induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium (GHB) chez le rat curarisé sous respiration artificielle dans lequel l'activité électrocorticographique est enregistrée par des électrodes corticales.

20

Les composés de l'invention diminuent la durée totale du sommeil de 20 à 35%.

L'étude pharmacologique des composés de l'invention montre qu'ils sont actifs dans l'épreuve d'anoxie hypobare chez la souris tout en n'étant que peu toxiques et qu'ils exercent une action significative éveillante dans le test du " sommeil " induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium.

Les composés de l'invention, possédant à la fois une activité anti-anoxique et une activité psychotrope, peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en gériatrie, ainsi que pour le traitement des absences dues à des traumatismes crâniens, et le traitement des états dépressifs.

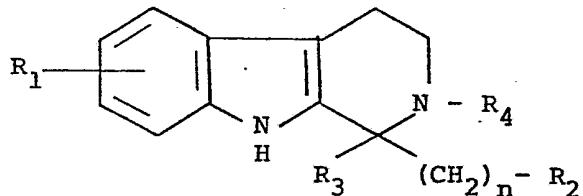
5 L'invention comprend par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques, renfermant les composés et/ou leurs sels comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale ou parentérale.

Les voies d'administration peuvent être les voies orale et parentérale.

10 La posologie quotidienne peut aller de 10 à 1000 mg.

Revendication

Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé répondant à la formule (I) sous la forme de racémate ou d'isomère optiquement actif, ou sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable,



formule dans laquelle

10 n est 0 ou 1,

R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy,

R_2 représente un radical alcoxycarbonyle ou CONHR_5 dans lequel R_5 est un radical alkyle, cycloalkyle ou benzyle,

15 R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alcooxycarbonyle, un radical alcoxy-carbonylméthyle ou un radical alkylaminocarbonyl-méthyle,

R₄ est soit un atome d'hydrogène, soit le radical méthyle, soit un radical acyle, soit un radical CONHR₆ dans lequel R₆ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, benzyle, phényle ou phényle substitué.

les alkyles et alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les cycloalkyles ayant de 3 à 6 atomes de carbone.

à l'exception des composés pour lesquels

soit $n=0$ $R_1=H$, $R_2=COO$ (Et ou Me) $R_3=H$ ou CH_3 et $R_4=H$,

soit $n=1$ $R_1=H$, $R_2=COOEt$, $R_3=H$ ou CH_3 et $R_4=H$,

soit $n=1$ $R_1=H$ $R_2=CONHCH_3$ $R_3=H$ et $R_4=H$