D. 52 420

Brevet N° **85915**
du 29.05.1985
Titre délivré : 14 JAN. 1986

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

la société dite: GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12 Clarges Street, GB-LONDON W1Y 8DH (Grande-Bretagne), (1)

représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce vingt-neuf mai 1900 quatre-vingt cinq (3)

à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : "Nouveaux dérivés d'indole utiles comme médicaments et intermédiaires et procédés pour leur préparation." (4)
2. la délégation de pouvoir, datée de .... le ....
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. .... planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 29 mai 1985

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Alexander William Oxford, 60 Green Drift, GB-ROYSTON, Hertfordshire; (5)
Brian Evans, 83 Fairfield, GB-BUNTINGFORD, Hertfordshire ;
Michael Dennis Dowle, 2 Bellevue Road, GB-WARE, Hertfordshire ;
Ian Harold Coates, 35 Woodlands Road, GB-HERTFORD, Hertfordshire (Grande-Bretagne)

au nom de .... (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35 boulevard Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

29 mai 1985

à 15 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

D. 52 420

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

formée par: GLAXO GROUP LIMITED

pour: "Nouveaux dérivés d'indole utiles comme médicaments et intermédiaires et procédés pour leur préparation."

VII. 67

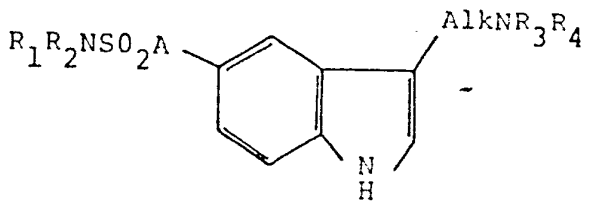
L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole utiles comme médicaments et des intermédiaires et procédés pour leur préparation. L'invention concerne notamment des composés et des compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement de la migraine.

On sait que la douleur migraineuse a principalement une origine vasculaire et qu'elle est provoquée par une dilatation excessive du système vasculaire crânien. Les traitements connus de la migraine comprennent l'administration de composés ayant des propriétés vasoconstrictrices telles que l'ergotamine. Cependant, l'ergotamine est un vasoconstricteur non sélectif qui contracte les vaisseaux sanguins de tout l'organisme et a des effets secondaires indésirables susceptibles d'être dangereux. La migraine peut également être traitée par administration d'un analgésique généralement en combinaison avec un antiémétique, mais ces traitements ont une valeur limitée.

On recherche donc un médicament efficace et sans danger pour le traitement de la migraine que l'on puisse utiliser soit à titre prophylactique soit pour soulager des céphalées établies, et un composé ayant une activité vasoconstrictrice sélective remplissant ce rôle.

La demanderesse a découvert un groupe de dérivés de l'indole ayant une activité vasoconstrictrice puissante et sélective.

L'invention fournit des indoles répondant à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} ou alcényle en C_{3-6} ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3}, alcényle en C_{3-6}, phényle, phényl-alkyle en C_{1-4} ou cycloalkyle en C_{5-7} ;

R_3 et R_4, qui peuvent être semblables ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou 2-propényle ou R_3 et R_4 forment ensemble un radical aralkylidène ;

Alk représente une chaîne alkylène contenant deux ou trois atomes de carbone pouvant être non substituée ou substituée par pas plus de deux radicaux alkyles en C_{1-3} ; et

A représente une chaîne alkylène contenant deux à cinq atomes de carbone pouvant être non substituée ou substituée par pas plus de deux radicaux alkyles en C_{1-3},

et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvation (par exemple leurs hydrates).

L'invention couvre tous les isomères optiques des composés de formule générale (I) et leurs mélanges, y compris leurs mélanges racémiques.

Selon la formule générale (I), les radicaux alkyles de cette formule peuvent être des radicaux alkyles à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 3 atomes de carbone, ou, dans le cas de R_1, 1 à 6 et de préférence 1 à 3 atomes de carbone. Des exemples de radicaux alkyles comprennent les radicaux méthyle, éthyle, propyle, et isopropyle. Les radicaux alcényles contiennent de préférence 3 ou 4 atomes de carbone et des exemples en sont les radicaux propényle et buténylé. Il convient de noter que lorsque R_1 ou R_2 est un radical alcényle, la double liaison doit être séparée de l'atome d'azote par au moins un radical méthylène. Les radicaux cycloalkyles contiennent de préférence 5 ou 6 atomes de carbone et des exemples en sont les radicaux cyclopentyle et

cyclohexyle. Les fragments alkyles des radicaux phényl-alkyles contiennent de préférence 1 ou 2 atomes de carbone comme c'est par exemple le cas des radicaux benzyle et phénéthyle. Le radical aralkylidène est de préférence un radical arylméthylidène tel que le benzylidène.

Dans les composés de formule générale (I), on préfère qu'au moins un de R_1 et R_2 représente un hydrogène.

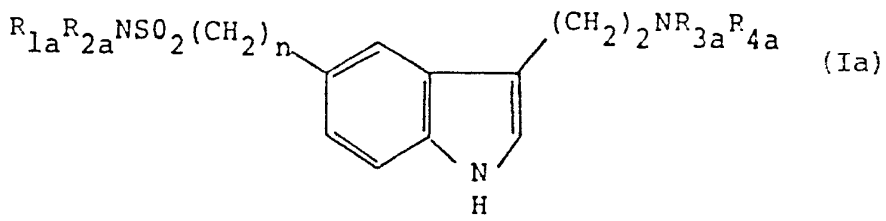
A est de préférence une chaîne alkylène non substituée contenant 2 à 5 atomes de carbone, en particulier 2 ou 3 atomes de carbone. Alk est de préférence une chaîne alkylène non substituée, en particulier une chaîne alkylène non substituée contenant 2 atomes de carbone.

Une catégorie préférée des composés représentés par la formule générale (I) est celle dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou phényl-alkyle en C_{1-4}.

Une autre catégorie préférée des composés représentés par la formule générale (I) est celle dans laquelle A représente le radical $-CH_2CH_2-$.

Une autre catégorie préférée des composés est celle dans laquelle, dans la formule générale (I) R_3 et R_4 qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3}.

Une catégorie préférée des composés couverts par la formule générale (I) est celle représentée par la formule générale (Ia) :



(Ia)

dans laquelle

R_{1a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ;

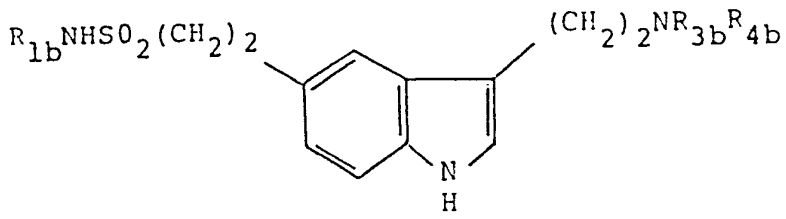
R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou phényl-alkyle en C_{1-2} ;

R_{3a} et R_{4a} qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle ; et

n représente 2 ou 3,

et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvatation (par exemple leurs hydrates).

Une catégorie particulièrement préférée des composés selon l'invention est celle représentée par la formule générale (Ib) :



(Ib)

dans laquelle

R_{1b} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ; et R_{3b} et R_{4b}, qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle ;

et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvatation (par exemple leurs hydrates).

Dans les composés de formule (Ib), on préfère que le nombre total des atomes de carbone dans R_{3b} et R_{4b} ne dépasse pas 2 et mieux que R_{3b} et R_{4b} représentent chacun un radical méthyle.

Des composés préférés selon l'invention comprennent :

le 3-[2-(éthylamino)éthyl]-N-méthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

le N-méthyl-3- 2-(méthylamino)éthyl -1H-indole-5-éthanesulfonamide ;

le 3-(2-aminoéthyle)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide ;

le 3- 2-(diméthylamino-éthyl -1H-indole-5-éthanesulfonamide ;

le 3- 2-(diméthylamino)éthyl -N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide ;

et les sels physiologiquement acceptables et les produits de solvatation (par exemple les hydrates) de ces composés.

Les sels physiologiquement acceptables appropriés des indoles de formule générale (I) comprennent les sels d'addition d'acides formés avec des acides organiques ou minéraux, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, fumarates, maléates et succinates. D'autres sels peuvent être utiles dans la préparation des composés de formule générale (I), par exemple les composés d'addition de type créatininesulfate et les oxalates.

Il convient de noter que l'invention couvre les 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. Des exemples de tels équivalents comprennent les dérivés physiologiquement acceptables à radical N-acyle labile, tels qu'un dérivé de type N-acétyle.

Les composés de l'invention provoquent une constriction sélective du lit artériel carotidien chez le chien anesthésié tout en ayant un effet négligeable sur la pression sanguine. L'action vasoconstrictrice sélective des composés de l'invention a été démontrée in vitro.

Les composés de l'invention sont utiles dans le traitement de la douleur résultant de la dilatation du système vasculaire crânien, en particulier de la migraine

et de la céphalée vasculaire de Horton.

En particulier, les composés de formule (Ib) précédemment définis, se sont révélés être des vasoconstricteurs très sélectifs et d'action extrêmement puissante. Les composés de formule générale (Ib) sont rapidement absorbés à partir des voies gastro-intestinales et se prêtent à l'administration orale ou rectale. Les composés de formule (Ib) ne présentent pas d'effets toxiques ou indésirables chez le rat à des doses atteignant 6 mg/kg. Aux doses auxquelles les composés de formule (I) sont efficaces dans le traitement de la migraine, les composés n'ont pas d'effet notable sur la pression sanguine et la fréquence cardiaque ni d'effet bronchoconstricteur notable sur les poumons.

L'invention fournit également une composition pharmaceutique convenant à l'emploi en médecine qui comprend au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels physiologiquement acceptables ou produits de solvatation (par exemple un hydrate) et qui est présentée pour l'administration selon une voie appropriée quelconque. Ces compositions peuvent être préparées de façon classique par emploi d'un ou plusieurs supports ou excipients convenant en pharmacie.

Les composés de l'invention peuvent donc être présentés pour l'administration orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme appropriée à l'administration par inhalation ou insufflation. On préfère les compositions des composés de l'invention convenant à l'administration orale.

Pour l'administration orale, les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme par exemple de comprimés ou de capsules préparés de façon classique avec des excipients convenant en pharmacie tels que des liants (par exemple de l'amidon de maïs prégélatinisé, de la polyvinylpyrrolidone ou de l'hydroxypropylméthyl-

cellulose) ; des charges (par exemple le lactose, la cellulose microcristalline ou l'hydrogénophosphate de calcium); des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, le talc ou la silice) ; des désintégrants (par exemple l'amidon de pomme de terre, le glycolate d'amidon sodique ou le croscarmellose) ; ou des agents mouillants (par exemple le laurylsulfate de sodium). Les comprimés peuvent être enrobés selon des procédés bien connus dans l'art. Les préparations liquides pour l'administration orale peuvent être sous forme par exemple de solutions, de sirops ou de suspensions ou peuvent être présentées sous forme d'un produit sec à reprendre par de l'eau ou un autre véhicule approprié avant l'emploi. Ces préparations liquides peuvent être préparées de façon classique avec des additifs acceptables en pharmacie, tels que des agents de suspension (par exemple le sirop de sorbitol, les dérivés de la cellulose, par exemple l'hydroxypropylméthylcellulose ou des graisses comestibles hydrogénées) ; des agents émulsifiants (par exemple la lécithine ou la gomme arabique) ; des véhicules non aqueux (par exemple l'huile d'amande, des esters huileux, l'alcool éthylique ou des huiles végétales fractionnées) ; et des conservateurs (par exemple les p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique). Les préparations liquides peuvent également contenir au besoin des tampons, des agents d'aromatisation, des colorants et des édulcorants classiques.

Pour l'administration buccales, les compositions peuvent être sous forme de comprimés ou de pastilles préparés de façon classique.

Les composés de l'invention peuvent être présentés pour l'administration parentérale par injection, par exemple par injection proprement dite ou perfusion continue. Les présentations injectables peuvent être

sous forme de doses unitaires, par exemple dans des ampoules ou des récipients multidoses avec addition d'un conservateur. Les compositions peuvent être sous forme de suspensions, de solutions ou d'émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de préparation, tels que des agents de suspension, de stabilisation et/ou de dispersion et/ou des agents ajustant la tonicité de la solution. Sinon l'ingrédient actif peut être sous forme d'une poudre à reconstituer avant l'emploi avec un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

Les composés de l'invention peuvent également être présentés sous forme de compositions rectales telles que des suppositoires ou des lavements à garder, contenant par exemple des bases classiques pour suppositoires, telles que du beurre de cacao ou d'auters glycérides.

Pour l'administration par inhalation, les composés de l'invention sont pulvérisés sous forme d'un aérosol à partir d'emballages sous pression, par emploi d'un propulseur approprié, par exemple le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le bioxyde de carbone ou un autre gaz approprié, ou sont administrés avec un nébuliseur. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose unitaire peut être obtenue par emploi d'une valve doseuse. Des capsules ou des cartouches, par exemple en gélatine, destinées à l'emploi dans un inhalateur ou un insufflateur, peuvent être préparées pour contenir un mélange en poudre d'un composé de l'invention et d'une base en poudre appropriée, telle que du lactose ou de l'amidon.

Une posologie proposée des composés de l'invention pour l'administration orale, parentérale, rectale ou buccale à l'homme (pour un poids corporel moyen d'environ 70 kg par exemple) dans le traitement de la migraine est de 0,1 à 100 mg d'ingrédient actif par dose unitaire

pouvant être administrée par exemple une à quatre fois par jour. Il convient de noter qu'il peut être nécessaire d'effectuer les modifications habituelles de la posologie selon l'âge et le poids du malade ainsi que la gravité de l'état à traiter.

Pour l'administration orale, une dose unitaire contient de préférence 2 à 50 mg d'ingrédient actif. Une dose unitaire pour l'administration parentérale contient de préférence 0,2 à 5 mg d'ingrédient actif.

Les présentations en aérosol sont de préférence conçues pour que chaque dose ou "bouffée" délivrée par un récipient sous pression pour aérosol, contienne 0,2 à 2 mg d'un composé de l'invention et que chaque dose administrée par des capsules ou des cartouches, avec un insufflateur ou un inhalateurs, contienne 0,2 mg à 20 mg d'un composé de l'invention. La posologie journalière globale par inhalation est comprise dans la gamme de 1 mg à 100 mg. L'administration peut être répétée plusieurs fois par jour, par exemple 2 à 8 fois, avec administration chaque fois, par exemple, de 1, 2 ou 3 doses.

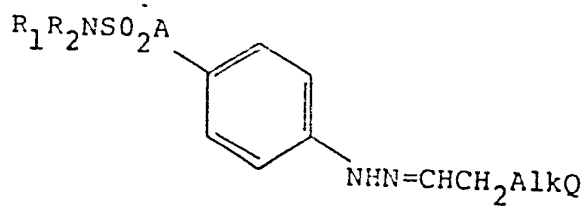
Les composés de l'invention peuvent, si on le désire, être administrés en association avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques tels que des analgésiques, des agents anti-inflammatoires et des agents antinauséeux.

Selon un autre aspect de l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvatation (par exemple les hydrates) selon les procédés généraux indiqués ci-après.

Dans les procédés qui suivent, R_1, R_2, R_3, R_4, A et Alk sont comme définis pour la formule générale (I) sauf indication contraire.

Selon un procédé général (A), les composés de

formule générale (I) peuvent être préparés par cyclisation de composés de formule générale (II) :



(II)

dans laquelle Q est le radical NR_3R_4 ou un dérivé protégé correspondant ou est un groupe labile tel qu'un atome d'halogène (par exemple de chlore ou de brome) ou un radical acyloxy pouvant dériver d'un acide carboxylique ou sulfonique, tel qu'un radical acétoxy, chloroacétoxy, dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, p-nitrobenzoyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy.

La réaction peut, de façon pratique, être effectuée dans des milieux réactionnels aqueux ou non aqueux et à une température de 20 à 200°C, de préférence de 50 à 125°C.

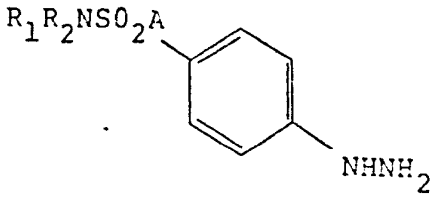
Des modes de réalisation particulièrement pratiques du procédé sont décrits ci-dessous.

Lorsque Q est le radical NR_3R_4 (ou un dérivé protégé de celui-ci), le procédé est de façon souhaitable effectué en présence d'un ester de type polyphosphate dans un milieu réactionnel qui peut comprendre un ou plusieurs solvants organiques, de préférence des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme, le dichlorométhane, le dichloroéthane, le dichlorodifluorométhane ou leurs mélanges. L'ester de type polyphosphate est un mélange d'esters que l'on peut préparer à partir de pentoxyde de phosphore, d'éther diéthyliques et de chloroforme selon le procédé décrit dans "Reagents for Organic Synthesis", (Fieser et Fieser, John Wiley and Sons, 1967).

Sinon, la cyclisation peut être effectuée dans un milieu réactionnel aqueux ou non aqueux en présence d'un catalyseur acide. Lorsqu'on emploie un milieu aqueux, ce peut être un solvant organique aqueux tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol) ou un éther aqueux (par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne) ainsi que des mélanges de tels solvants, et le catalyseur acide peut, par exemple, être un acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique concentrés ou un acide organique tels que l'acide acétique. Dans certains cas, le catalyseur acide peut également constituer le solvant réactionnel. Dans un milieu réactionnel anhydre qui peut comprendre un ou plusieurs alcools ou éthers (par exemple comme précédemment décrit), ou esters (par exemple l'acétate d'éthyle), le catalyseur acide est généralement un acide de Lewis, tel que le trifluorure de bore, le chlorure de zinc ou le chlorure de magnésium.

Lorsque Q est un groupe labile, tel qu'un atome de chlore ou de brome, la réaction peut être effectuée dans un solvant organique aqueux, tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol) ou un éther aqueux (par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne) en l'absence d'un catalyseur constitué d'un acide minéral, de façon pratique à une température de 20 à 200°C, de préférence de 50 à 125°C. Ce procédé forme un composé de formule générale (I) dans laquelle R_3 et R_4 sont tous deux des atomes d'hydrogène.

Selon un mode de réalisation particulier de ce procédé, on peut préparer le composé de formule générale (I) directement par réaction d'un composé de formule générale (III) :



(III)

ou d'un sel (par exemple le chlorhydrate) de celui-ci, avec un composé de formule (IV) :

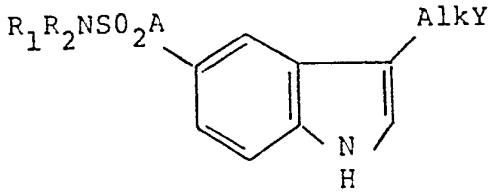
$$OHCCH_2AlkQ \qquad (IV)$$

(dans laquelle Q est comme précédemment défini) ou d'un sel ou dérivé protégé de celui-ci tel qu'un acétal, par exemple un dialkylacétal ou un acétal cyclique, par exemple formé avec un orthoformiate d'alkyle ou un diol appropriés ou protégé sous forme d'un complexe d'addition bisulfitique), en utilisant des conditions appropriées comme il vient d'être décrit pour la cyclisation d'un composé de formule générale (II). (The Fischer-Indole Synthesis, B. Robinson, p 488 - Wiley 1982). Dans ce mode de réalisation, les composés de formule générale (II) peuvent être formés sous forme d'intermédiaires et peuvent être soit isolés avant la cyclisation soit mis à réagir in situ pour former les composés désirés de formule générale (I).

Les composés de formule générale (II) peuvent, si on le désire, être isolés sous forme d'intermédiaires par réaction d'un composé de formule (III) ou d'un sel ou dérivé protégé correspondants, avec un composé de formule (IV) ou un sel ou dérivé protégé correspondants, dans un solvant approprié, tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol) ou un éther aqueux (par exemple le dioxanne) à une température par exemple de 20 à 30°C. Si l'on utilise un acétal d'un composé de formule (IV), il peut être nécessaire d'effectuer la réaction en présence d'un acide (par exemple l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique).

Les composés de formule (III) sont nouveaux et constituent un autre aspect de l'invention. Les composés de formule générale (III) peuvent être préparés selon des procédés classiques de préparation d'une hydrazine, par exemple la réduction du composé nitro correspondant, pour former le dérivé amino, par hydrogénation catalytique, puis la réaction avec du nitrite de sodium en présence d'un acide minéral (par exemple l'acide chlorhydrique) pour former un sel de diazonium que l'on réduit ensuite, par exemple avec du chlorure stanneux, en l'hydrazine désirée de formule (III).

Un autre procédé général (B) pour la préparation des composés de formule générale (I) comprend la réaction d'un composé de formule générale (V) :



(V)

(dans laquelle Y est un groupe facile à déplacer) ou un dérivé protégé correspondant, avec un composé de formule R_3R_4NH.

Cette réaction de déplacement peut être effectuée de façon pratique sur les composés de formule générale (V) dont le groupe substituant Y est un atome d'halogène (par exemple de chlore, de brome ou d'iode) ; un radical OR_5 qui est par exemple un radical acyloxy (pouvant dériver d'un acide carboxylique ou sulfonique) tel qu'un radical acétoxy, chloroacétoxy, dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy ou p-nitrobenzyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy ; ou un radical $N^+R'R"R"'E^-$, où R', R" et R"' peuvent être semblables ou différents et représentent chacun un radical alkyle en C_{1-3} et E^- représente un anion tel qu'un ion

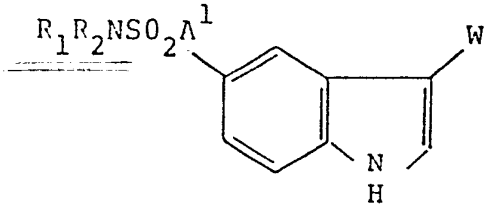
halogénure, par exemple un ion chlorure, bromure ou iodure.

La réaction de déplacement peut de façon pratique être effectuée dans un solvant organique inerte (éventuellement en présence d'eau) dont des exemples comprennent des alcools par exemple l'éthanol ; des éthers cycliques, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ; des éthers acycliques, par exemple l'éther diéthylique ; des esters, par exemple l'acétate d'éthyle ; des amides, par exemple le N,N-diméthylformamide ; et des cétones, par exemple l'acétone, la méthyléthylcétone ou la méthylisobutylcétone. Le procédé peut être réalisé à une température par exemple de -10 à +150°C, de préférence de 20 à 50°C.

Les composés de formule (V) où Y est un atome d'halogène, peuvent être préparés par réaction d'une hydrazine de formule (III) avec un aldéhyde (ou un dérivé protégé correspondant) de formule (IV) où Q est un atome d'halogène, dans un alcool aqueux (par exemple le méthanol) ou un éther aqueux (par exemple le dioxanne) contenant un acide (par exemple l'acide acétique ou chlorhydrique) ou par réaction d'un composé de formule générale (V) où Y est un radical hydroxy, avec le trihalogénure de phosphore approprié ou avec le N-bromosuccinimide ou la triphénylphosphine dans le tétrahydrofuranne. L'alcool intermédiaire, dans lequel Y est un radical hydroxy, peut également être utilisé pour préparer les composés de formule (V) où Y est un radical OR_5, par acylation avec l'espèce activée appropriée (par exemple un anhydride ou le chlorure de sulfonyle) en utilisant des techniques classiques. L'alcool intermédiaire peut être préparé par cyclisation d'un composé de formule (II) dans laquelle Q est un radical hydroxy (ou un dérivé protégé correspondant) dans des conditions standards.

Les composés de formule (V) où Y représente un radical $N^+R'R''R'''E^-$ peuvent être préparés à partir de l'amine tertiaire correspondante par réaction avec un agent d'alkylation, par exemple comme décrit dans le procédé général (E) ci-après.

Les composés de formule générale (I) peuvent également être préparés selon un autre procédé général (C) comprenant la réduction d'un composé de formule générale (VI) :



(VI)

où W est un radical pouvant être réduit pour former le radical AlkN R_3R_4 désiré ou pour former un dérivé protégé du radical $AlkNR_3R_4$, et A^1 représente le radical A précédemment défini ou un radical pouvant être réduit pour former le radical A, ou un sel ou dérivé protégé correspondant.

Les radicaux A^1 qui peuvent être réduits pour former le radical A requis comprennent les radicaux insaturés correspondants, tels que les radicaux alcényles en C_{2-5}.

Les radicaux Alk et NR_3R_4 nécessaires peuvent être formés selon des stades de réduction effectués séparément ou simultanément de façon appropriée quelconque.

Les radicaux qui peuvent être réduits en le radical Alk comprennent les radicaux insaturés correspondants et les radicaux correspondants contenant un ou plusieurs radicaux hydroxy ou fonctions carbonyles.

Les radicaux qui peuvent être réduits en le radical NR_3R_3 comprennent les radicaux nitro, azido, hydroxyimino, nitrile et amide.

Des exemples des radicaux représentés par le radical substituant W comprennent donc TNO_2 (où T est un radical Alk ou un radical alcényle correspondant au radical Alk) ; $AlkN_3$; $AlkNR_3COR'_4$; $-COCONR_3R_4$; $(CHR_5)_{\underline{x}}CHR_6CN$; CHR_6COZ ; $(CHR_5)_{\underline{x}}CR_6{=}NOH$; $CH(OH)CHR_6NR_3R_4$; $COCHR_6\underline{Z}$ (où R_5 et R_6, qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle en C_{1-3}, Z est un radical azido N_3 ou le radical NR_3R_4 ou un dérivé protégé correspondant, $\underline{x}$ est zéro ou 1 et R'_4 est un atome d'hydrogène ou un radical tel que $-CH_2R'_4$ soit le radical R_4, ou R'_4 est le radical $OR_{\underline{c}}$ où $R_{\underline{c}}$ est un radical alkyle ou aralkyle).

Des radicaux que l'on peut réduire pour former le radical NR_3R_4 où R_3 et R_4 sont tous deux un hydrogène comprennent les radicaux nitro, azido, hydroxyimino et nitrile. La réduction d'un radical nitrile produit le radical CH_2NH_2 et fournit donc un radical méthylène du groupe Alk.

Un composé de formule générale (I) où R_4 est un atome d'hydrogène, peut également être préparé par réduction d'un composé correspondant de formule générale (I) où R_4 est un radical benzyle, par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple du charbon palladié à 10 %.

Le radical NR_3R_4 requis où R_3 et/ou R_4 sont autres qu'un hydrogène, peuvent être préparés par réduction d'un nitrile $(CHR_5)_{\underline{x}}CHR_6CN$ ou d'un aldéhyde $(CHR_5)_{\underline{x}}CHR_6CHO$ (où R_5, R_6 et $\underline{x}$ sont comme précédemment défini) en présence d'une amine R_3R_4NH.

Un procédé particulièrement approprié pour préparer un composé de formule (I- où R_3 et/ou R_4 sont autres qu'un hydrogène, est l'alkylation par réduction du composé correspondant où R_3 et /ou R_4 représentent un hydrogène, avec un aldéhyde ou une cétone appropriés (par exemple le formaldéhyde ou l'acétone) en présence

d'un agent réducteur approprié. Dans certains cas (par exemple pour introduire le radical R_4 lorsqu'il représente un méthyle), l'aldéhyde (par exemple le formaldéhyde) peut être condensé avec l'amine primaire et l'intermédiaire ainsi formé peut ensuite être réduit avec un agent réducteur approprié.

Le radical NR_3R_4 requis où R_3 et/ou R_4 sont autres qu'un hydrogène, peut également être préparé par réduction d'un amide correspondant, par exemple $AlkNR_3COR'_4$ (où R'_4 est comme précédemment défini).

La réduction peut être effectuée selon des procédés classiques, par exemple par hydrogénation catalytique ou par emploi d'un agent réducteur, tel qu'un borohydrure ou cyanoborohydrure de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux ou d'un hydrure métallique. La réduction peut de façon pratique être effectuée dans un milieu réactionnel organique qui peut comprendre un ou plusieurs solvants. Des solvants appropriés comprennent des alcools, par exemple l'éthanol ou le propanol ; des éthers cycliques, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ; des éther acycliques, par exemple l'éther diéthylique ; des amides, par exemple le diméthylformamide ; et des esters, par exemple l'acétate d'éthyle, et des nitriles par exemple l'acétonitrile.

On notera que le choix de l'agent réducteur et des conditions réactionnelles dépend de la nature des radicaux W et A^1.

Des agents réducteurs appropriés que l'on peut utiliser dans le procédé ci-dessus pour la réduction des composés de formule (VI) où W représente par exemple les radicaux TNO_2, $AlkN_3$, $(CHR_5)_xCHR_6CN$, $(CHR_5)_xCR_6{=}NOH$, $CH(OH)\ CHR_6NR_3R_4$ (où T, R_5 et R_6 et x sont comme précédemment défini) comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique par exemple le nickel de Raney, ou un catalyseur à métal noble, tel que le platine,

l'oxyde de platine, le palladium ou le rhodium, pouvant être par exemple fixé à un support constitué de charbon, de Kieselguhr ou d'alumine. Dans le cas du nickel de Raney, l'hydrazine peut également être utilisée comme source d'hydrogène. Ce procédé peut de façon pratique être réalisé dans un solvant, tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol ; un éther, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ; un amide, par exemple le diméthylformamide ; ou un ester, par exemple l'acétate d'éthyle, à une température de -10 à + 50°C, de préférence de -5 à +30°C.

Le procédé de réduction peut également être effectué sur des composés de formule générale (VI) où W représente par exemple les groupes TNO_2, $CH(OH)CHR_6NR_3R_4$ ou $COCHR_6$ (où T, R_6 et Z sont comme précédemment défini) par emploi d'un borohydrure ou cyanoborohydrure de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, par exemple le borohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium ou de calcium, ce procédé pouvant être de façon pratique effectué dans un alcool, tel que le propanol ou l'éthanol, ou un nitrile, tel que l'acétonitrile, et à une température de 10 à 100°C, de préférence de 50 à 100°C. Dans certains cas, la réduction utilisant un borohydrure peut être effectuée en présence de chlorure cobalteux.

La réduction des composés de formule générale (VI) où W représente par exemple les radicaux TNO_2, $AlkN_3$, $AlkNR_3COR'_4$, CHR_6COZ, $(CHR_5)_xCR_6{=}NOH$, $CH(OH)CHR_6NR_3R_4$, $-COCONR_3R_4$ et $COCHR_6Z$ (où R, R'_4, R_5, R_6, Z et x sont comme précédemment défini) peut également être effectuée par emploi du diboranne ou d'un hydrure métallique tel que l'hydrure de lithium et l'aluminium. Ce procédé peut être réalisé dans un solvant, par exemple un éther tel que le tétrahydrofuranne et de façon pratique à une température de -10 à +100°C, de préférence de 50 à 100°C.

Un mode de réalisation particulier du procédé

général (C) comprend la réduction d'un composé de formule générale (VI) où W est le radical CHR_6CN, par exemple par réduction catalytique avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur, tel que le charbon palladié ou l'alumine rhodiée, éventuellement en présence d'une amine HNR_3R_4 ou, pour produire un composé où R_3 et R_4 sont tous deux un hydrogène, par emploi d'hydrure d'aluminium et de lithium en l'absence d'une amine.

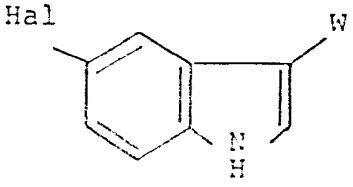
Des agents réducteurs appropriés que l'on peut utiliser dans la réduction du radical A^1 comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique. Les catalyseurs métalliques appropriés et les conditions du procédé sont comme décrit pour la réduction du radical W.

Les matières de départ ou les composés intermédiaires de formule générale (VI) peuvent être préparés selon des procédés analogues à ceux décrits dans la demande de brevet publiée GN n° 2035310 et dans "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II" chapitre VI édité par W.J. Houlihan (1972), Wiley Interscience, New York.

On peut préparer un composé de formule générale (VI) où W est le radical $AlkNHCOR'_4$ par acylation de l'amine non substituée correspondante en utilisant des techniques classiques.

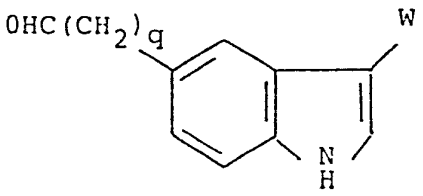
Le procédé de cyclisation indolique de Fischer peut être employée pour préparer un composé de formule générale (VI) où W est le radical $(CHR_5)_{\underline{x}}CHR_6CN$ ou $CHR_5CHR_6NO_2$ de façon classique.

Un composé de formule (VI) où A^1 est un radical alcényle contenant 2 à 5 atomes de carbone, peut être préparé par réaction d'un 5-halogéno indole correspondant de formule générale (VII)



(VII)

où W est comme défini pour la formule générale (VI) et Hal est atome d'halogène, par exemple de brome ou d'iode, avec un alcène approprié de formule $R_1R_2NSO_2(CH_2)_pCH=CH_2$ (où p représente 0, 1, 2 ou 3) en présence d'un catalyseur tel qu'un sel de palladium (II), par exemple l'acétate, et une phosphine, par exemple le triphénylphosphine ou la tri-o-tolylolphosphine, avec une base azotée tertiaire, telle que la triéthylamine ou la tri-n-butylamine. La réaction peut de façon pratique être effectuée dans un solvant, par exemple l'acétonitrile, le méthanol ou le diméthylformamide, et à une température de 75 à 160°C. Sinon, les composés de formule (VI) peuvent être préparés par réaction d'un indole-5-carbaldéhyde de formule générale (VIII).

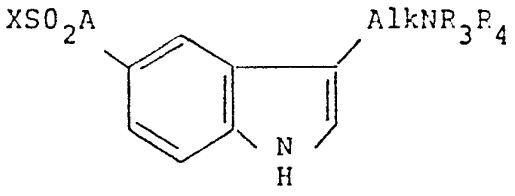


(VIII)

où W est comme défini pour la formule générale (VI) et q est un entier de 1 à 4,

avec par exemple un phosphonate de dialkyle approprié, dans des conditions standards.

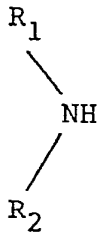
Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon un autre procédé général (D) qui comprend la réaction d'un indole de formule générale (IX) :



(IX)

dans laquelle X représente un groupe labile,

avec une amine de formule générale (X) :



(X)

Des exemples de groupes labiles X appropriés dans le composé de formule générale (IX) comprennent un atome d'halogène (par exemple un atome de fluor, de chlore ou de brome) ou un radical OR_7 où R_7 représente un radical hydrocarbyle tel qu'un radical aryle, par exemple phényle. Le radical aryle peut être non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, tels que des atomes d'halogène ; ou des radicaux nitro ; cyano ; amino ; alkyles, par exemple méthyle ; alcoxy, par exemple méthoxy ; acyle, par exemple acétyle, et alcoxycarbonyle, par exemple éthoxycarbonyle. Le groupe labile représenté par X est de préférence un groupe phénoxy.

La réaction est de façon pratique effectuée en présence d'un solvant et peut être effectuée dans un milieu réactionnel aqueux ou non aqueux.

Le milieu réactionnel peut comprendre un ou plusieurs solvants organiques tels que des éthers, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ; des amides, par exemple le N,N-diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidone ; des alcools, par exemple le méthanol ou l'éthanol ; des esters, par exemple l'acétate d'éthyle ; des nitriles, par exemple l'acétonitrile ; des hydrocarbures halogénés, par exemple le dichlorométhane ; et des amines tertiaires, par exemple la triéthylamine ou la pyridine, éventuellement en présence d'eau. Dans certains cas, l'amine de formule (IX) peut servir elle-même de solvant.

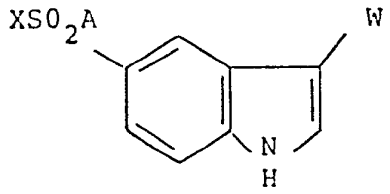
Si on le désire, l'aminolyse peut être effectuée en présence d'une base, telle qu'une amine tertiaire (par exemple la triéthylamine ou la pyridine) ; un

alcoolate (par exemple le tert-butylate de sodium) ou un hydrure (par exemple le tert-butylate de sodium) ou un hydrure (par exemple l'hydrure de sodium).

La réaction peut de façon pratique être effectuée à une température de -20°C à +150°C.

Les composés de formule générale (IX) sont nouveaux et constituent un autre aspect de l'invention. Ils possèdent une activité vasoconstrictrice puissante et sélective comme décrit ci-dessus pour les composés de formule générale (I).

Les matières de départ de formule générale (IX) où X représente un radical OR_7 peuvent être préparés par exemple par réduction d'un composé de formule générale (XI)



(XI)

(où W est comme défini pour la formule (VI)) ou d'un sel ou dérivé protégé correspondant.

La réduction peut être effectuée de façon analogue au procédé général (C) et des exemples des groupes W appropriés et les détails des conditions réactionnelles sont indiqués relativement au procédé général (C).

Un composé de formule (IX) où X représente un atome d'halogène peut être préparé par exemple par réaction du dérivé d'acide sulfonique correspondant et d'un sel de celui-ci avec un agent d'halogénation, tel qu'un halogénure ou un oxyhalogénure de phosphore, dans un solvant organique inerte, par exemple le pentachlorure de phosphore dans le dichlorométhane. On peut préparer un acide sulfonique de formule (IX) où X est OH, par exemple par hydrolyse catalysée par un acide ou une base d'un ester de formule (IX) (c'est-à-dire d'un

composé où X représente le radical OR_7).

Les composés de formule générale (XI) peuvent être préparés selon des procédés analogues à ceux décrits dans la demande de brevet britannique publiée n° 2035310 et dans "A chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II" Chapitre VI édité par W.J. Hamilton (1972) Wiley Interscience, New York, ainsi que dans la demande de brevet GB n° 8315564 déposée le
par

Selon un autre procédé général (E), on peut transformer un composé de formule (I) selon l'invention ou un sel ou dérivé protégé correspondant en un autre composé de l'invention selon des modes opératoires classiques.

Par exemple un composé de formule générale (I) où un ou plusieurs de R_1, R_2, R_3 et R_4 sont des radicaux alkyles, peut être préparé à partir des composés correspondants de formule (I) où un ou plusieurs de R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent des atomes d'hydrogène, par réaction avec un agent d'alkylation approprié tel qu'un composé de formule R_xL où R_x représente le radical R_1, R_2, R_3 ou R_4 désiré et L représente un groupe labile tel qu'un atome d'halogène ou un radical tosylate, ou un sulfate $(R_x)_2SO_4$. Donc l'agent d'alkylation peut être par exemple un halogénure d'alkyle (par exemple l'iodure de méthyle ou d'éthyle), un tosylate d'alkyle (par exemple le tosylate de méthyle) ou un sulfate de dialkyle (par exemple le sulfate de diméthyle). La réaction d'alkylation est effectuée de façon pratique dans un solvant organique inerte tel qu'un amide (par exemple le diméthylformamide), un éther (par exemple le tétrahydrofuranne) ou un hydrocarbure aromatique (par exemple le toluène) de préférence en présence d'une base. Des bases appropriées comprennent par exemple des hydrures de métaux alcalins, tels que l'hydrure

de sodium ou de potassium, des amidures de métaux alcalins, tels que l'amidure de sodium, des carbonates de métaux alcalins, tels que le carbonate de sodium et des alcoolates de métaux alcalins, tels que le méthylate, l'éthylate ou le tert-butylate de sodium ou de potassium. Lorsqu'on emploie un halogénure d'alkyle comme agent d'alkylation, la réaction peut également être effectuée en présence d'un fixateur d'acide, tel que l'oxyde de propylène ou d'éthylène. On peut également employer un catalyseur tel que le fluorure de tétrabutyl-ammonium. La réaction peut de façon pratique être effectuée à une température de -20°C à +100°C.

Les composés de formule (I) où R_1 représente un radical alcényle en C_{3-6}, R_2 représente un radical alcényle en C_{3-6}, phényl-alkyle en C_{1-4} ou cycloalkyle en C_{5-7} et/ou l'un de R_3 et R_4 ou les deux représentent un radical propényle, peuvent être préparés de façon semblable par emploi d'un composé approprié de formule R_xL ou $(R_x)_2SO_4$.

Selon un autre procédé général (F), on peut préparer un composé de formule générale (I) selon l'invention, ou un de ses sels, en soumettant un dérivé protégé de formule générale (I) ou un de ses sels à une réaction pour éliminer le ou les groupes protecteurs.

Ainsi dans un stade précoce de la séquence réactionnelle pour la préparation d'un composé de formule générale (I) ou d'un de ses sels, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger un ou plusieurs radicaux sensibles de la molécule pour éviter des réactions secondaires indésirables. Par exemple il peut être nécessaire de protéger le radical NR_3R_4, où R_3 et/ou R_4 représentent un hydrogène, par fixation d'un proton ou avec un radical facile à éliminer à la fin de la séquence réactionnelle. De tels radicaux peuvent comprendre par exemple les radicaux aralkyles, tels que benzyle, diphénylméthyle

ou triphénylméthyle : ou des radicaux acyles tels que N-benzyloxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle ou phtaloyle.

Dans certains cas il peut également être souhaitable de protéger l'azote de l'indole par exemple avec un radical aralkyle tel que benzyle.

Le clivage ultérieur du ou des groupes protecteurs peut être effectué selon des modes opératoires classiques. On peut ainsi cliver un radical aralkyle, tel que benzyle, par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur (par exemple du charbon palladié) ou de sodium et d'ammoniac liquide ; un radical acyle tel que N-benzyloxycarbonyle peut être éliminé par hydrolyse avec par exemple de l'acide bromhydrique dans l'acide acétique ou par réduction par exemple par hydrogénation catalytique. Le radical phtaloyle peut être éliminé par hydrazinolyse (par exemple par traitement avec l'hydrate d'hydrazine) ou par traitement avec une amine primaire (par exemple la méthylamine).

On notera que dans certains des procédés généraux (A) à (E) précédemment décrits, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger des radicaux sensibles de la molécule comme décrit ci-dessus. Ainsi, un stade réactionnel comprenant une déprotection d'un dérivé protégé de formule générale (I) ou d'un de ses sels, peut être effectué après l'un quelconque des procédés (A) à (E) précédemment décrits.

Donc, selon un autre aspect de l'invention, les réactions (G) suivantes dans un cadre approprié peuvent, s'il est nécessaire et/ou souhaitable être effectuées après l'un quelconque des procédés (A) à (E) :

(1) élimination de tout groupe protecteur ; et

(2) conversion d'un composé de formule générale (I) ou d'un de ses sels en un sel physiologiquement acceptable ou un produit de solvatation (par exemple un hydrate) de celui-ci.

Lorsqu'on désire isoler un composé de l'invention sous forme d'un sel physiologiquement acceptable, par exemple d'un sel d'addition d'acide, on peut traiter la base libre de formule générale (I) avec un acide approprié (par exemple l'acide succinique ou chlorhydrique) de préférence en une quantité équivalente dans un solvant approprié (par exemple l'éthanol aqueux).

Les matières de départ ou les composés intermédiaires pour la préparation des composés selon l'invention peuvent être préparés selon des procédés classiques analogues à ceux décrits dans la demande de brevet GB publiée n° 2035310.

De même qu'on les emploie comme dernier stade principal de la séquence de préparation, les procédés généraux indiqués ci-dessus pour la préparation des composés de l'invention peuvent également être utilisés pour introduire les radicaux désirés dans un stade intermédiaire de la préparation du composé requis. Par exemple, le radical requis en position 5 peut être introduit soit avant soit après la cyclisation formant le noyau indole. Il convient donc de noter que dans ces procédés en plusieurs stades, l'ordre des réactions doit être choisi de façon à ce que les conditions réactionnelles n'aient pas d'effet sur les radicaux présents dans la molécule que l'on désire dans le produit final.

L'invention est de plus illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Toutes les températures sont en °C. L'"Hyflo" est un aide de filtration. Les Reactivial sont des flacons de verre de 4 ml à paroi épaisse munis d'un bouchon vissé et d'un disque recouvert de téflon fournis par Pierce et Warriner (UK) Ltd. La chromatographie est effectuée soit de façon classique avec du gel de silice (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) ou par chromatographie "éclair" (W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, J. Org. Chem. 2923, 43, 1978) sur de la silice (Merck

9385) et chromatographie en couche mince (CCM) sur silice (Macherly-Nagel, Polygram) sauf indication contraire. Les abréviations suivantes sont attribuées à l'éluant utilisé pour la chromatographie et la CCM.

(A) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 50/8/1

(B) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 100/8/1

(C) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 60/8/1

(D) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 25/8/1

(E) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 200/8/1

(F) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 750/10/1

(G) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 40/10/1

(H) Ether-cyclohexane 1/1

(I) Méthanol-chloroforme 5/95

(J) Ether

(K) Chlorure de méthylène-éther 1/1

(L) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 75/8/1

(M) Acétate d'isopropyle

(N) Acétate d'éthyle-éther 1/1

(O) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 83,5/15/1,5

(P) Acide acétique-acétate d'éthyle 1/99

(Q) Acétate d'éthyle-cyclohexane 1/1

(R) Chloroforme-méthanol 50/1

(S) Chloroforme-méthanol 19/1

(T) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88) 150/8/1

(U) Chlorure de méthylène-éthanol-ammoniaque (0,88)

89/10/1

(V) Ether de pétrole (p.e. 60-80°C)-acétate d'éthyle 2/1

(W) Cyclohexàne-éther 2/1.

Les intermédiaires sont soumis à un contrôle habituel de la pureté par CCM, avec détection en lumière ultraviolette et emploi de réactifs pulvérisés tels que du permanganate de potassium ($KMnO_4$). De plus, on détecte les intermédiaires indoliques par pulvérisation de sulfate cérique (Ce^{IV}) aqueux et les tryptamines par pulvérisation d'une solution d'acide iodoplatinique (AIP) ou de sulfate cérique.

On obtient les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) protonique (^1H) soit à 90 MHz en utilisant un appareil Varian EM390 soit à 250 MHz en utilisant un appareil Bruker AM ou WM 250. s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet et m = multiplet.

Préparation 1

N-méthyl-4-nitrobenzène-éthanesulfonamide hydraté (4/1).

On ajoute goutte à goutte une solution de 6,5 g de chlorure de 4-nitrobenzène-éthanesulfonyle dans 50 ml de chlorure de méthylène, en une période de 0,25 heure à un mélange glacé agité rapidement de 4 ml de méthylamine aqueuse à 40 % dans 20 ml de chlorure de méthylène. On rajoute d'autres portions de 1 ml de méthylamine aqueuse à 40 % après agitation de la suspension à 0°C respectivement pendant encore une heure et 0,5 heure. On agite ensuite la suspension à 0°C pendant encore 0,5 heure avant d'évaporer sous pression réduite pour obtenir un solide (environ 7,0 g). On triture cette matière avec 100 ml d'eau et on recueille le solide par filtration puis on le lave avec 50 ml d'éther de pétrole (p.e.60-80°C) et on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre (5,45 g). P.f. 126-129°C.

Analyse trouvée : C=43,35 ; H=4,9 , N=11,1 %.
$C_9H_{12}N_2O_4S.025H_2O$ nécessite C=43,45 ; H=5,1 ; N=11,3%.

Préparation 2

4-amino-N-méthylbenzène-éthanesulfonamide.

On ajoute une solution de 7,9 g du produit de la préparation 1 dans 150 ml d'éthanol et 10 ml de diméthylformamide à une suspension préalablement réduite d'oxyde de palladium à 10 % sur du charbon (1,0 g, pâte aqueuse à 50 %) dans 50 ml d'éthanol et on hydrogène à la pression atmosphérique. Après 2,75 heures, on ajoute une nouvelle portion (1,0 g) de catalyseur et on poursuit l'hydrogénation pendant encore 2 heures. On absorbe au total 2,14 l d'hydrogène. On élimine le catalyseur et le solvant, respectivement par filtration et par évaporation rotative, et on extrait le solide résiduel (8 g) avec trois portions de 50 ml d'acétate d'éthyle bouillant. On filtre les extraits chauds combinés et on évapore à sec sous pression réduite pour obtenir un solide. On triture cette matière avec de l'éther de pétrole (p.e. 60-80°C) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre (5,2 g) p.f. 101-105°C.

Préparation 3

Chlorhydrate du 4-hydrazino-N-méthylbenzène-éthanesulfonamide.

On traite 1,0 g du produit de la préparation 2 en suspension dans 6 ml d'eau avec 10 ml d'acide chlorhydrique concentré ce qui précipite le chlorhydrate. On refroidit ensuite le mélange à -5°C et on traite avec 0,38 g de nitrite de sodium dans 2 ml d'eau et on agite pendant 50 minutes en maintenant la température en dessous de -5°C. On filtre rapidement la suspension pour éliminer la matière de départ n'ayant pas réagi et on ajoute lentement le filtrat à 5,0 g de chlorure stanneux dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré à -5°C. On laisse la solution se réchauffer à 20°C en

agitant énergiquement, on recueille le précipité formé et on le lave avec 50 ml d'éther pour obtenir le composé du titre (1,2 g ; pureté 66 %) sous forme d'une poudre. CCM (A) : Rf = 0,8 (AIP).

Préparation 4

4-[2-(3-cyanopropylidène)hydrazino]-N-méthyl-benzène-éthanesulfonamide.

A une solution filtrée de 0,6 g du produit de la préparation 3 (ayant une pureté de 66 %) dans 13 ml d'eau et 0,25 ml d'acide chlorhydrique dilué 2 N, on ajoute 0,23 g de 3-cyanopropanal-diméthylacétal et on agite la solution obtenue à la température ordinaire pendant 24 heures. On sépare par filtration le solide précipité, on lave avec deux portions de 30 ml d'eau et 50 ml d'éther diéthylique puis on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre (0,3 g) p.f. 96-97°C.

Préparation 5

3-(cyanométhyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthane-sulfonamide.

On chauffe à reflux pendant 5 minutes une suspension de 0,25 g du produit de la préparation 4 dans 2,5 g d'ester de type polyphosphate et 5 ml de chloroforme puis on verse sur de la glace. On agite la suspension obtenue pendant 20 minutes puis on extrait avec quatre portions de 10 ml de chloroforme. On lave les extraits avec 10 ml de bicarbonate de sodium à 8 % et 10 ml d'eau puis on sèche, on filtre et on évapore pour obtenir 0,35 g d'une huile. On chromatographie cette huile (J) pour obtenir le composé du titre (0,06 g) sous forme d'une huile. CCM (J) : Rf = 0,5 (U.V.).

Exemple 1

Hémisuccinate du 3-(2-aminoéthyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

Procédé (I)

On agite à 50°C une solution de 1,019 g du produit de la préparation 3 dans 25 ml de méthanol et 5 ml d'eau et on ajoute 0,117 g de 4-chlorobutanal-diméthylacétal. Après 0,75 heure d'agitation à 50°C, on rajoute 0,117 g de 4-chlorobutanal-diméthylacétal et on poursuit l'agitation à 50°C pendant encore 0,75 heure. On ajuste le pH de la solution à 4 par addition de 0,3 g d'acétate d'ammonium et on porte à reflux pendant 5 heures. On chasse le solvant par évaporation sous pression réduite et on traite le résidu avec 15 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium et on extrait avec quatre portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits ($MgSO_4$) et on concentre sous forme d'une gomme (0,69 g). On chromatographie cette matière (B), (C) pour obtenir la base libre de la tryptamine sous forme d'une gomme (0,072 g) qu'on reprend dans 2 ml d'isopropanol chaud et qu'on traite avec une solution chaude de 0,0151 g d'acide succinique dans 0,5 ml d'isopropanol chaud. Après addition d'environ 1,0 ml d'alcool absolu au mélange à ébullition, on laisse la solution refroidir. On recueille par filtration le solide qui cristallise, on le lave avec de l'éther éthylique et on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre (0,046 g) p.f. 133-138°C.

Analyse trouvée : C=50,8 ; H = 6,1 ; N = 11,4

$C_{13}H_{19}N_3O_2S.0,5C_4H_6O_4.0,1C_3H_8O.0,75H_2O$ nécessite : C = 51,1 ; H = 6,8 ; N = 11,7%.

RMN $\delta(CD_3SOCD_3)$ 2,65(3H,s,MeNHSO$_2$) 2,7-3,4(8H,m,NHSO$_2$CH$_2$CH$_2$ et CH$_2$CH$_2$NH$_2$),6,8-7,5(4H,m,aromatique).

Exemple 2

N-méthyl-3-[2-(méthylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné avec de l'acide succinique et de l'eau (6/4/3).

On hydrogène une solution de 0,45 g du produit de

la préparation 5 dans 25 ml de méthylamine éthanolique (25 % p/v) sur 0,8 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) préalablement réduit dans 5 ml d'éthanol. On élimine le catalyseur par filtration sur "Hyflo" et on concentre le filtrat pour obtenir 0,45 g d'une gomme qu'on dissout dans 5 ml d'isopropanol chaud et qu'on traite avec une solution de 0,093 g d'acide succinique dans 0,5 ml de méthanol. Une gomme épaisse précipite. On concentre le mélange réactionnel sous vide (environ 1 ml de solvant). On décante le solvant et on triture la gomme résiduelle avec trois portions de 25 ml d'éther diéthylique pour obtenir un solide qu'on sépare par filtration et qu'on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'un poudre (0,33 g) p.f. = 62-65°C.

Analyse trouvée : C = 52,5 ; H = 6,8 ; N = 11,0.

$C_{14}H_{21}N_3O_2S.0,66C_4H_6O_2.0,5H_2O$ nécessite : C = 52,3 ; H = 7,2 ; N = 10,9 %.

Le spectre de RMN concorde avec celui de l'exemple 3.

Exemple 3

Chlorhydrate du N-méthyl-3-[2-(méthylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

D'une façon semblable à celle de l'exemple 2, on hydrogène 0,70 g du produit de la préparation 5, on filtre et on concentre le filtrat pour obtenir 0,7 g d'une gomme que l'on purifie par chromatographie éclair (T, diamètre de la colonne 3 cm). On extrait la gomme obtenue (0,3 g) avec 20 ml d'acétate d'éthyle, on filtre et on traite avec un excès d'acide chlorhydrique dans l'éther. On recueille le solide par filtration, on lave avec 25 ml d'éther et on sèche (15h, 20°C, pistolet sous vide) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre (0,24 g), p.f. 151-154°C.

Analyse trouvée : C = 49,3 ; H = 6,6 ; N = 11,8.

$C_{14}H_{21}N_3O_2S.HCl.0,5H_2O.0,07C_4H_8O_2$ nécessite :

C = 49,3 ; H = 6,8 ; N = 12,1.

RMN $\delta(CD_3SOCD_3)$ 2,50 (3H, s NHMe) 2,66 (3H, s SO_2NHMe) 2,9-3,5 (8H, m $CH_2CH_2SO_2NH$ et CH_2CH_2NH) et 6,9-7,5 (m aromatique).

Exemple 4

3-(2-aminoéthyl)-N-(phénylméthyl)-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné avec la créatinine, l'acide sulfurique et l'eau (1/1/1/1).

(1) 4-nitro-N-(phénylméthyl)benzène-éthanesulfonamide.

On ajoute goutte à goutte 9,83 ml de benzylamine dans 10 ml de dichlorométhane à une solution glacée agitée de 7 g de chlorure de 4-nitrobenzène-éthanesulfonyle dans 250 ml de dichlorométhane. Après 18 heures, on lave le mélange réactionnel avec trois portions de 40 ml d'eau et trois portions de 25 ml d'eau salée, on sèche (Na_2SO_4) et on évapore à sec puis on recristallise le produit dans 50 ml d'isopropanol pour obtenir le composé du titre sous forme d'aiguilles (6 g), p.f. 125-127°C.

(2) 4-amino-N-(phénylméthyl)benzène-éthanesulfonamide.

On hydrogène une suspension de 11 g du produit du stade (1) dans 120 ml de méthanol sur 2 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) préalablement réduit à la température ordinaire et sous pression jusqu'à ce que la fixation d'hydrogène (1,99 l) cesse. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à sec pour obtenir un solide qu'on purifie par cristallisation dans le méthanol pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (3,2 g) p.f. 109-111°C.

CCM (E) : Rf = 0,4 (Ce^{IV}).

(3) Chlorhydrate du 4-hydrazino-N-(phénylméthyl) benzène-éthanesulfonamide.

On ajoute une solution de 0,25 g de nitrite de sodium dans 1,9 ml d'eau à une suspension froide de 1 g du produit du stade (2) dans un mélange de 7,5 ml

d'acide chlorhydrique concentré et 4,5 ml d'eau en maintenant la température en dessous de -5°C. On agite ce mélange à -5°C pendant 50 minutes et on élimine par filtration le solide restant. On ajoute ensuite lentement le filtrat refroidi par la glace à une solution de 3,5 g de chlorure stanneux dihydraté dans 7,5 ml d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température en-dessous de 0°C. Après l'addition, on agite le mélange à la température ordinaire pendant 3 heures, on recueille le solide, on lave avec trois portions de 50 ml d'éther diéthylique et on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre (0,46 g). CCM (B) : Rf = 0,43 (AIP).

(4) 3-(2-aminoéthyl)-N-(phénylméthyl)-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné à la créatinine, l'acide sulfurique et l'eau (1/1/1/1).

On ajoute 0,18 g de 4-chlorobutanal-diméthylacétal à une solution agitée de 0,45 g du produit du stade (3) dans un mélange de 18 ml d'éthanol et 4,5 ml d'eau et on chauffe le mélange à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec le mélange refroidi et on chromatographie (A) deux fois le résidu pour obtenir la tryptamine sous forme d'une huile (70 mg) que l'on dissout dans un mélange bouillant de 5,6 ml d'éthanol et 0,7 ml d'eau et que l'on traite avec 0,1 ml d'une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1, 2 M). Par refroidissement, le composé du titre précipite sous forme d'un solide (96 mg) p.f. 217-220°C (ramollissement à 210°C).

Analyse trouvée : C = 47,0 ; H = 5,9 ; N = 14,2. $C_{19}H_{23}N_3O_2S.C_4H_7N_3O.H_2SO_4.H_2O$ nécessite : C = 47,1 ; H = 5,8 ; N = 14,3 %.

RMN (CD_3SOCD_3) 2,9-3,3 (8H, m, $NHSO_2$ CH_2CH_2 et $CH_2CH_2NH_2$), 4,24 (2H, s, CH_2NHSO_2), 6,85-7,5 (m, aromatique).

Exemple 5

Hémisuccinate hémihydraté du 3-[2-(éthylamino)éthyl]-

N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

Procédé (I)

On hydrogène préalablement pendant 20 minutes une suspension d'oxyde de palladium à 10 % sur du charbon (0,8 g d'une pâte aqueuse à 50 %) dans 5 ml d'éthanol. On ajoute 0,40 g du produit de la préparation 5 dans 25 ml d'éthylamine éthanolique et on agite la suspension obtenue pendant 2 heures à 20°C. On filtre la suspension sur Hyflo et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir 0,38 g d'une huile que l'on chromatographie deux fois (B) pour obtenir 0,114 g de la tryptamine sous forme d'une huile. On dissout l'huile dans 2 ml d'éthanol absolu et on ajoute 22,5 mg d'acide succinique dans l'éthanol. On recueille les cristaux par filtration pour obtenir 70 mg du composé du titre, p.f. 148-150°C.

Analyse trouvée : C = 54,5 ; H = 7,1 ; N = 10,9. $C_{15}H_{23}N_3O_2S.0,5C_4H_6O_4.0,5H_2O$ nécessite C = 54,1 ; H = 7,2 ; N = 11,1 %.

RMN (CD_3SOCD_3) 1,11(3H,t,$NHCH_2\underline{Me}$),2,64(3H,s,$\underline{Me}NHSO_2$), 2,78(2H,q,$NHCH_2CH_3$),2,85-3,4(8H,m,$NHSO_2CH_2CH_2$, et CH_2CH_2NH)6,9-7,5(4H,m,aromatique).

Procédé (II)

(1) N-[2-[5-[2-[(Méthylamino)sulfonyl]éthyl]-1H-indole-3-yl]éthyl]acétamide.

On traite une solution de 0,3 g du produit de l'exemple 1 dans 15 ml de tétrahydrofuranne anhydre avec 0,084 ml d'anhydride acétique et on agite à la température ordinaire pendant 1,5 heure. Ensuite, on évapore deux fois à sec la solution et on dissout le résidu dans 20 ml d'acétate d'éthyle. On lave cette solution dans l'acétate d'éthyle avec 20 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 8 % puis avec 10 ml d'eau, on sèche et on évapore sous pression réduite pour obtenir 0,45 g d'une gomme. On chromatographie (A) cette matière, pour obtenir le composé du titre sous forme d'une gomme

(0,389 g) CCM (A) : Rf = 0,6.

(2) Hémisuccinate du 3-[2-(éthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On ajoute une solution de 0,3 g du produit du stade (1) dans 16 ml de tétrahydrofuranne anhydre (THF) à un mélange agité de 0,353 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 20 ml de THF sous atmosphère d'azote. On agite la suspension obtenue pendant 2 heures à reflux puis on laisse reposer pendant une nuit à la température ordinaire avant de porter à reflux pendant encore une heure. Après refroidissement au bain glacé de la réaction, on ajoute 10 ml d'eau et on filtre le mélange obtenue sur Hyflo. On extrait le filtrat avec quatre portions de 25 ml d'acétate d'éthyle et on sèche les extraits ($MgSO_4$) puis on évapore pour obtenir 0,187 g d'une gomme. On chromatographie (A) cette matière pour obtenir la base libre sous forme de 0,12 g d'une gomme. On traite une solution de 0,12 g de la base libre dans 2 ml d'alcool absolu chaud avec une solution de 0,0229 g d'acide succinique dans 0,75 ml de méthanol. On évapore la solution obtenue à sec pour obtenir une mousse que l'on triture avec de l'éther anhydre pour obtenir le composé du titre sous forme d'une mousse hygroscopique (0,068 g), p.f. 65-75°C, que la RMN et la CCM (B ; Rf = 0,25) révèlent identique au produit du procédé (I).

Exemple 6

3-(3-aminopropyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné à l'acide oxalique et à l'éthanol (1/1,2/0,83).

(1) 3-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindole-2-yl)propyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On agite à la température ordinaire pendant 1,75 heure, un mélange de 2,5 g du produit de la préparation 3 (ayant une pureté de 68 %) et de 3,15 g de 2-(5,5-diméthoxypentyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (ayant une

pureté de 83 %) dans 200 ml d'acide acétique aqueux à 10 % puis on porte à reflux pendant 3,5 heures. On laisse le mélange refroidir, on extrait avec trois portions de 100 ml de chloroforme et on lave les extraits combinés avec 100 ml d'acide chlorhydrique 2N et 100 ml de carbonate de sodium 2 N, on sèche (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. Par chromatographie sur une colonne courte (F, diamètre de la colonne : 15 cm), de la gomme résiduelle (4,33 g), on obtient 0,43 g d'un solide. Par cristallisation de ce solide dans 10 ml d'un mélange 1/1 de chloroforme et de méthanol, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide (0,25 g), p.f. 169-169,5°C. CCM (F) : Rf = 0,19 (Ce^{IV}).

(2) 3-(3-aminopropyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné avec de l'acide oxalique et de l'éthanol (1/1,2/0,38).

On ajoute 0,34 ml d'hydrate d'hydrazine à une suspension à reflux de 250 mg du produit du stade (1) dans 10 ml d'éthanol, on agite la solution obtenue pendant 4 heures puis on laisse refroidir. On concentre la suspension sous vide et on soumet le solide résiduel à un partage entre 25 ml de carbonate de sodium 2 N et trois portions de 25 ml d'acétate d'éthyle. On sèche ensuite les extraits organiques combinés (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. Par chromatographie éclair sur colonne (G ; diamètre de la colonne : 1 cm) du résidu (110 mg) on obtient 98 mg d'une gomme qu'on dissout dans 3 ml d'éthanol absolu à reflux et on ajoute une solution de 30 mg d'acide oxalique dans 0,5 ml d'éthanol absolu. On chauffe doucement la suspension de gomme pour obtenir une solution et on laisse refroidir avec agitation. On filtre la suspension obtenue et on lave le solide avec trois portions de 1 ml d'éthanol absolu et on sèche sous vide à 50°C pendant 18 heures pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (118 mg)

p.f. 160-162°C (ramollissement à >98°C).

Analyse trouvée : C = 49,2 ; H = 6,85 ; N = 9,6. $C_{14}H_{21}N_3O_2S.1,2C_2H_2O_4.0,83C_2H_6O$ nécessite C = 49,1 ; H = 6,5 ; N = 9,5 %.

RMN δ(CD_3SOCD_3)1,90(2H,m,$CH_2CH_2CH_2NH_2$),2,62(3H,d, $MeNHSO_2$),2,73 et 2,82(4H,t et t, $CH_2CH_2CH_2NH_2$),2,95-3,3 (4H,m,$NHSO_2CH_2CH_2$),6,95-7,45(4H,m,aromatique).

Exemple 7

Chlorhydrate de 3-(2-aminopropyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

(1) 4-nitropentanal.

A une solution froide de 45 ml d'acroléine et 120 ml de nitroéthane, dans 750 ml d'éther, on ajoute une solution de 15 gouttes de tri-n-butylphosphine dans 60 ml d'éther sans laisser la température dépasser -8°C. On agite la réaction pendant encore 30 minutes, on ajoute 2 gouttes d'iodure de méthyle et on chasse l'éther par évaporation sous vide à 40°C. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (H) pour obtenir 6,7 g d'une huile que l'on distille à 130-135°C (4 mbar) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (1,5 g).
CCM (H) : Rf = 0,3 ($KMnO_4$).

(2) N-méthyl-4-[2-(4-nitropentylidène)hydrazino] benzène-éthanesulfonamide.

A une solution filtrée de 3,678 g du produit de la préparation 3 (ayant une pureté de 67 %) dans 20 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte 1,5 g de 4-nitropentanal et on suit la réaction par CCM. On extrait le mélange réactionnel avec 200 ml de chloroforme, on sèche ($MgSO_4$) et on évapore sous vide pour obtenir 2,8 g du composé du titre sous forme d'une huile que l'on utilise sans purification complémentaire dans le stade suivant.
CCM (I) : Rf = 0,4 (Ce^{IV}).

(3) N-méthyl-3-(2-nitropropyl)-1H-indole-5-éthane-sulfonamide.

On chauffe à reflux pendant 5 minutes une solution de 2,8 g du produit du stade (2), 28 g d'ester de type polyphosphate et 50 ml de chloroforme puis on verse sur 100 g de glace. On agite la suspension obtenue pendant 30 minutes et on extrait avec trois portions de 100 ml de chloroforme. On lave l'extrait organique avec deux portions de 100 ml d'une solution à 8 % de bicarbonate de sodium et deux portions de 100 ml d'eau, on sèche ($MgSO_4$), on filtre et on évapore pour obtenir 5,2 g d'une huile. On purifie l'huile par chromatographie éclair (J. diamètre de la colonne : 8 cm) pour obtenir 0,47 g du composé du titre sous forme d'une huile.
CCM (J) : Rf = 0,8 ($KMnO_4$, AIP).

Analyse trouvée : C = 51,5 , H = 5,6 ; N = 12,7.
$C_{14}H_{19}N_3O_4S$ nécessite C = 51,7 ; H = 5,9 ; N = 12,9.

(4) Chlorhydrate du 3-(2-aminopropyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On hydrogène une solution de 0,43 g du produit du stade (3) dans 50 ml d'éthanol sur 0,4 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon préalablement réduit, pendant 75,5 heures à la pression atmosphérique et à la température ordinaire. On filtre le mélange réactionnel et on évapore sous vide pour obtenir 0,27 g d'une huile que l'on chromatographie (A ; diamètre de la colonne : 3 cm) pour obtenir la tryptamine sous forme d'une huile (0,23 g). On traite une solution de l'huile dans 5 ml d'éthanol avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther (pH 3), on sépare le sel par filtration et on sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,2 g) p.f. 211-212°C.

Analyse trouvée : C = 50,4 ; H = 6,7 ; N = 12,2.
$C_{14}H_{21}N_3O_2S,HCl.0,18H_2O$ nécessite C = 50,2 ; H = 6,7 ; N = 12,5.

RMN (CD_3SOCD_3) 1,19 (3H,d,CH-$\underline{CH_3}$), 2,64 (3H,d,$SO_2NH\underline{CH_3}$), 2,75-3,5 (7H,m,$CH_2CH(Me)NH_2$ et $CH_2CH_2SO_2NH$), 7-7,55 (5H,m,

aromatique + $NHSO_2$).

Exemple 8

3-(2-aminoéthyl)-N,N-diméthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné avec la créatinine et l'acide sulfurique (1/1/1).

(1) 2-(1H-indole-5-yl)-N,N-diméthyléthènesulfonamide.

On chauffe à 100°C dans un autoclave pendant 3 heures un mélange de 7,7 g de 5-bromo-indole, 5,3 g de N,N-diméthyléthènesulfonamide, 15 ml de triéthylamine, 5 ml d'acétonitrile, 0,35 g d'acétate de palladium (II) et 0,95 g de tri-o-tolylphosphine. On soumet le mélange refroidi obtenu à un partage entre 300 ml d'acide chlorhydrique 2 N et deux portions de 150 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide. On purifie le résidu par chromatographie éclair (V, colonne de 7 cm) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide cristallin (3,8 g) p.f. 148-150°C.

(2) N,N-diméthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On hydrogène à la température et à la pression ordinaires une solution de 3,8 g du produit du stade (1) dans 400 ml d'éthanol sur 0,5 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) pendant 2 heures. On sépare le catalyseur par filtration et on le remplace par une quantité fraîche (0,5 g ; pâte aqueuse à 50 %) et on poursuit l'hydrogénation pendant une heure. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir 2,8 g d'un solide qu'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (2,0 g) p.f. 125-127°C.

(3) 3- (diméthylamino)méthyl -N,N-diméthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On agite à la température ordinaire pendant 3 heures une solution de 0,8 g du produit du stade (2)

dans 40 ml d'acétonitrile contenant 0,6 g de chlorure de N,N-diméthylméthylèneammonium. On soumet la solution obtenue à un partage entre 50 ml de carbonate de sodium 2 N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir un solide. Par trituration avec l'éther, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide (0,9 g) p.f. 156-159°C.

(4) 3-(cyanométhyl)-N,N-diméthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On ajoute 1,1 ml d'iodométhane à une solution agitée de 2,7 g du produit du stade (3) dans 30 ml de diméthylsulfoxyde anhydre et on agite la solution obtenue à la température ordinaire pendant 10 minutes. On ajoute 2,7 g de cyanure de potassium et on agite le mélange obtenu à la température ordinaire pendant une nuit. On soumet le mélange à un partage entre 300 ml de carbonate de sodium 2 N et deux portions de 100 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile qu'on chromatographie par chromatographie éclair (J ; colonne de 5 cm) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (1,3 g), p.f. 105-107°C.

(5) 3-(2-aminoéthyl)-N,N-diméthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné avec la créatinine et l'acide sulfurique (1/1/1).

On hydrogène à la température et à la pression ordinaires, une solution de 0,2 g du produit du stade (4) dans 40 ml d'éthanol contenant 0,1 ml d'acide chlorhydrique concentré, 0,2 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) pendant 24 heures. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir une huile. On soumet l'huile à un partage entre 20 ml d'acide chlorhydrique 2 N et 20 ml d'acétate d'éthyle. On

alcalinise la couche aqueuse (Na_2CO_3) et on extrait avec deux portions de 20 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir la tryptamine sous forme de 0,05 g d'une huile que l'on dissout dans un mélange chaud de 9 ml d'éthanol et 1 ml d'eau et on ajoute 0,08 ml d'une solution 1/1 de créatinine dans l'acide sulfurique (2 M). Par filtration du mélange refroidi, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide (0,05 g), p.f. 223-225°C (décomposition).

Analyse trouvée : C = 39,9 ; H = 6,2 ; N = 15,85. $C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_4H_7N_3O.H_2SO_3.2H_2O$ nécessite C = 39,9 ; H = 6,3 ; N = 15,5 %

RMN $\delta(CD_3SOCD_3)$ 2,82(6H,s,SO_2NMe_2),2,9-3,4(8H,m,CH_2SO_2N et $CH_2CH_2NH_2$),7,0-7,55(4H,m,aromatique).

Exemple 9

3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide combiné avec la créatinine, l'acide sulfurique et l'eau (1/2/1,5/2).

On hydrogène à la température et à la pression ordinaires une solution de 0,4 g du produit de la préparation 5 dans 25 ml de diméthylamine éthanolique (33 % p/p) sur 0,7 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) préalablement réduit, pendant 3 heures. On sépare le catalyseur par filtration et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir 0,35 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie éclair (B, diamètre de la colonne 8 cm). On dissout l'huile obtenue (0,25 g) dans 20 ml d'éthanol chaud et 2,5 ml d'eau et on traite avec 0,4 ml d'une solution aqueuse 1/1 de créatinine et d'acide sulfurique (2 M) et on refroidit à 5°C pour précipiter le composé du titre sous forme d'un solide (0,22 g), p.f. 193-197°C.

Analyse trouvée : C = 38,2 ; H = 5,6 ; N = 17,0. $C_{15}H_{23}N_3O_2S.2C_4H_7N_3O.1,5H_2SO_4.2H_2O$ nécessite C = 38,45 ;

H = 6,05 ; N = 17,5 %.

Les caractéristiques de RMN concordent avec celles de l'exemple 10.

Exemple 10

Chlorhydrate de 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

Procédé (I)

On hydrogène préalablement pendant 20 minutes une suspension de 14 g d'oxyde de palladium à 10 % sur du charbon (pâte à 50 % avec de l'eau) dans 100 ml d'éthanol. On ajoute 8 g du produit de la préparation 5 dans 400 ml de diméthylamine éthanolique (33 % p/v) et on agite la suspension obtenue pendant 18 heures à 20°C sous une atmosphère d'hydrogène. On filtre la suspension sur Hyflo et on évapore pour obtenir 8,4 g d'une huile qu'on purifie par chromatographie éclair (diamètre de la colonne 8 cm) pour obtenir la tryptamine sous forme d'une huile (6,0 g). On extrait l'huile avec 2 litres d'éther diéthylique et 200 ml d'acétate d'éthyle pour laisser 0,5 g d'un résidu que l'on rejette. On combine les extraits organiques, on évapore sous vide et on dissout dans 300 ml d'acétate d'éthyle Analar. On ajoute de l'acide chlorhydrique dans l'éther goutte à goutte en agitant rapidement. On recueille par filtration les cristaux obtenus, on lave avec 100 ml d'éther et on sèche à 60°C pendant 16 heures pour obtenir 5,5 g du composé du titre p.f. 137-139°C.

Analyse trouvée : C = 51,8 ; H = 6,7 ; N = 11,9.
$C_{15}H_{23}N_3O_2S$. HCl nécessite C = 52,1 ; H = 7,0 ; N = 12,15.

RMN (CD_3SOCD_3) 2,65(3H,d,$\underline{Me}NHSO_2$),2,84(6H,s,NMe_2), 3,0-3,45(8H,m,$CH_2\underline{CH_2}NMe_2$ et $NHSO_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}$),7,0-7,6(5H,m, aromatique + $\underline{NH}SO_2$).

Procédé (II)

(1) Acide 5-[2-[(méthylamino)sulfonyl]éthyl]-1H-indole-3-acétique.

On chauffe à reflux pendant 18 heures, une solution de 0,3 g du produit de la préparation 5 dans 15 ml d'éthanol et 15 ml d'eau contenant 1,5 g d'hydroxyde de potassium, on refroidit et on évapore l'éthanol sous vide. On soumet le résidu à un partage entre 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide. On purifie le résidu par chromatographie "éclair" (M, colonne de 3 cm de diamètre) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile qui cristallise par repos (0,1 g) p.f. 123-125°C.

(2) 3-(2-hydroxyéthyl)-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe à reflux sous azote pendant 6 heures une solution de 1,0 g du produit du stade (1) dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre (THF) contenant 1,0 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. On refroidit le mélange obtenu et on décompose l'excès d'agent réducteur par addition d'un excès de THF aqueux à 10 %. On soumet le mélange obtenu à un partage entre 50 ml de carbonate de sodium 2N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile qu'on purifie par chromatographie "éclair" (N, diamètre de la colonne 4 cm) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (0,35 g).

CCM (N) : Rf = 0,4 (Ce^{IV}).

(3) Chlorhydrate du 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On ajoute en une seule portion une solution de 0,44 g de triphénylphosphine dans 3 ml de tétrahydrofuranne (THF) à une solution de 0,3 g de N-bromosuccinimide (NBS) dans 5 ml de THF pour obtenir un précipité. On ajoute une solution de 0,39 g du produit du stade (2)

dans 10 ml de THF et on agite le mélange à la température ordinaire pendant 18 heures. On ajoute 20 ml d'une solution de diméthylamine dans l'éthanol (33 % p/v) et on agite la solution obtenue à la température ordinaire pendant 3 jours puis on évapore sous vide et on soumet le résidu à un partage entre 25 ml d'acide chlorhydrique 2 N et deux portions de 25 ml d'acétate d'éthyle. On alcalinise la couche aqueuse (Na_2CO_3) et on extrait avec deux portions de 25 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile qu'on purifie par chromatographie "éclair" (A, diamètre de la colonne 4 cm) pour obtenir 0,08 g de la base libre pure sous forme d'une huile. On dissout cette huile dans 5 ml d'éthanol absolu acidifié avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther et on dilue avec de l'éther anhydre pour précipiter le composé du titre sous forme d'un solide hygroscopique qui se révèle par RMN et CCM (A, Rf = 0,4) être identique au produit du procédé (I).

Procédé (III)

(1) 4- 2-[4-(diméthylamino)butylidène]hydrazino - N-méthylbenzène-éthanesulfonamide.

On ajoute 0,87 g de 4,4-diméthoxy-N,N-diméthyl-butanamine à une solution de 2,0 g du produit de la préparation 3 (ayant une pureté d'environ 65 %) dans 40 ml d'eau, on ajoute 2,2 ml d'acide chlorhydrique 2 N et on agite le mélange (pH ~ 1,5) à la température ordinaire sous azote pendant 4 heures. On rajoute 160 mg d'acétal et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant une heure. On alcalinise le mélange avec 20 ml d'une solution aqueuse à 8 % de bicarbonate de sodium et on extrait avec trois portions de 70 ml de chloroforme ; on sature la couche aqueuse avec du chlorure de sodium et on extrait à nouveau avec trois portions de 120 ml de chloroforme. On sèche les couches

organiques combinées ($MgSO_4$) et on évapore pour obtenir 2,25 g d'une huile. On purifie un échantillon de 113 mg de l'huile par chromatographie éclair (U, diamètre de la colonne 2 cm) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (71 mg).

CCM (U) : Rf = 0,4 (AIP).

(2) Chlorhydrate du 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe à reflux 2,1 g du produit du stade (1) avec 10,5 g d'ester de type polyphosphate dans 40 ml de chloroforme en agitant sous azote pendant 8 minutes. On verse le mélange sur de la glace, on agite pendant 1,75 heure, on alcalinise avec 100 ml de carbonate de sodium 2 N et on extrait avec trois portions de 250 ml de chloroforme. On sèche les couches organiques ($MgSO_4$) et on évapore pour obtenir 1,96 g d'une huile. Par purification partielle par chromatographie éclair (0, diamètre de la colonne 3 cm) on obtient 0,726 g d'une huile ; une purification complémentaire par chromatographie avec une colonne courte fournit la base libre pure également sous forme d'une huile (0,56 g). On chauffe l'huile avec 30 ml d'acétate d'éthyle Analar et on filtre une portion (12 ml) de la solution que l'on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther (à pH 2). On lave le précipité par décantation avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide (60°C, 17 heures) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide hygroscopique (129 mg) qui se révèle par RMN et CCM (0, Rf = 0,25) être identique au produit du procédé (1).

Procédé (IV)

(1) N,N-diméthyl-5-[2-[(méthylamino)sulfonyl]éthyl]-1H-indole-3-acétamide.

On agite à la température ordinaire pendant 1 heure un mélange de 0,57 g de N,N'-carbonyl-diimidazole et 0,9 g du produit du stade (1) du procédé (II) dans 25 ml

de tétrahydrofuranne fraîchement distillé. On refroidit ensuite le mélange à 0°C et on ajoute 2 ml de diméthylamine. Après agitation (à 0°C) pendant 2 heures, on chasse le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu (P) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (0,53 g).

CCM (P) : Rf = 0,25 (Ce^{IV}).

(2) Chlorhydrate du 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On ajoute une solution de 0,15 g du produit du stade (1) dans 5 ml de tétrahydrofuranne fraîchement distillé à une suspension froide (0°C) de 87 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 10 ml de tétrahydrofuranne fraîchement distillé sous azote et on chauffe le mélange à reflux pendant 2 heures. On ajoute le mélange refroidi à 15 ml d'une solution saturée de carbonate de potassium et on sépare la phase organique. On extrait la phase aqueuse avec 20 ml d'éthanol et on évapore les phases organiques combinées sous pression réduite pour obtenir une huile que l'on dissout dans 1 ml d'alcool absolu et on ajoute 3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. On chasse le solvant par évaporation sous pression réduite et on triture le résidu avec un mélange 1/1 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane pour obtenir le composé du titre (0,1 g) p.f. 132-134°C, qui se révèle par CCM (B, Rf = 0,1) et RMN être identique au produit du procédé (I).

Procédé (V)

(1) (E)-2-(1H-indole-5-yl)-N-méthyléthènesulfonamide.

On chauffe à 100°C dans un auticlave pendant 3 heures un mélange de 6,6 g de 5-bromoindole, 5,1 g de N-méthyléthène sulfonamide, 75 mg d'acétate de palladium (II), 0,2 g de tri-o-tolyphosphine, 12 ml de triéthylamine et 5 ml d'acétonitrile. On refroidit le mélange réactionnel et on le soumet à un partage entre 300 ml d'acide

chlorhydrique 1 N et deux portions de 150 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile qu'on purifie par chromatographie "éclair" (Q, diamètre de la colonne 7 cm) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (2,3 g), p.f. 164-166°C.

CCM (Q) : Rf = 0,25 (Ce^{IV}).

(2) N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On hydrogène à la température et à la pression ordinaires une solution de 2,3 g du produit du stade (1) dans un mélange de 30 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml de méthanol sur 0,2 g d'oxyde de palladium à 10 % sur du charbon (pâte aqueuse à 50 %) pendant 4 heures jusqu'à ce que la fixation d'hydrogène (240 ml) cesse. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir une huile qu'on cristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (1,8 g) p.f. 122-124°C.

CCM (R) : Rf = 0,4 (Ce^{IV}).

(3) N,N-diméthyl-5-[2-[(méthylamino)sulfonyl]éthyl]--oxo-1H-indole-3-acétamide.

On ajoute goutte à goutte sous azote 0,3 ml de chlorure d'oxalyle à une solution agitée de 0,7 g du produit du stade (2) dans 30 ml de tétrahydrofuranne et on agite la solution obtenue à la température ordinaire pendant une heure. On fait ensuite barboter de la diméthylamine gazeuse à travers la solution pendant 10 minutes. On soumet la suspension obtenue à un partage entre 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile qu'on purifie par chromatographie "éclair" (S, diamètre de la colonne 4 cm). On cristallise l'huile obtenue dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir 0,4 g du composé du titre

sous forme d'un solide, p.f. 151-153°C.

(4) chlorhydrate hémihydraté du 3-[2-(diméthylamino) éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 0,3 g du produit du stade (3) dans 30 ml de tétrahydrofuranne contenant 0,3 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, on refroidit et on décompose l'excès d'agent réducteur par addition de THF aqueux à 10 %. On soumet le mélange obtenu à un partage entre 100 ml de carbonate de sodium (2 N) et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile qu'on purifie par chromatographie "éclair" (A, diamètre de la colonne 4 cm). On dissout l'huile obtenue (0,15 g) dans 5 ml d'éthanol absolu, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther et on précipite le sel par addition d'un excès d'éther anhydre. On sépare le sel par filtration et on sèche sous vide pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,12 g) p.f. 86-92°C (ramollissement à 62°C) qui se révèle par RMN et CCM (A, Rd = 0,4) être identique au produit du procédé (I).

Procédé (VI)

On traite une solution de 0,4 g du produit de l'exemple 1 sous forme de la base libre dans 16 ml de n-propanol, refroidie au bain glacé, avec 0,64 ml de formaldéhyde aqueux (solution à ~40 %) et on agite la suspension obtenue pendant 0,75 heure sous atmosphère d'azote. On ajoute 0,54 g de borohydrure de sodium et on agite le mélange obtenu au bain glacé pendant 2 heures. On traite la suspension avec environ 6 ml d'acide chlorhydrique 2 N et on agite pendant 10 minutes. On évapore le mélange obtenu à un faible volume (en maintenant la température en dessous de 50°C), on alcalinise avec 20 ml d'une solution aqueuse à 8 % de bicarbonate

de sodium et on extrait avec cinq portions de 5 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés ($MgSO_4$) et on évapore pour obtenir 0,35 g d'une huile que l'on chromatographie (B) pour obtenir la tryptamine sous forme d'une huile (0,48 g). On traite une partie (0,140 g) de l'huile dans 2 ml d'éthanol absolu avec un excès (4 ml) d'acide chlorhydrique dans l'éther et on évapore à sec pour laisser un semi-solide que l'on triture avec de l'éther anhydre pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,1 g) p.f. 130-136°C (ramolissement à 128°C) qui se révèle par RMN et CCM (A, Rf = 0,3) être identique au produit du procédé (I).

Procédé (VII)

A une solution de 146 mg du produit de l'exemple 12 dans 15 ml de tétrahydrofuranne anhydre à la température ambiante, on ajoute 0,99 ml d'une solution 1,0 M de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le THF. Après agitation à la température ambiante pendant une période de 40 min, on ajoute 100 µl d'oxyde de propylène puis 1 ml d'une solution 0,25 M d'iodure de méthyle dans le THF et on maintient le mélange pendant 40 minutes à la température ambiante puis on arrête la réaction avec 20 ml d'une solution aqueuse à 10 % de thiosulfate de sodium et on extrait avec deux portions de 15 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. L'analyse en CCM (D) du mélange réactionnel indique la présence du composé de titre (Rf = 0,50) qui est identique à un échantillon préparé selon le procédé (I).

Exemple 11

Oxalate du 3- 2-(diméthylamino)éthyl -N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On traite une solution chaude de 0,13 g du produit de l'exemple 10 sous forme de la base libre avec 40 mg d'acide oxalique dans 2 ml d'éthanol et l'oxalate

précipite immédiatement. On évapore le solvant et on cristallise le solide résiduel dans 10 ml de méthanol chaud pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (80 mg), p.f. 198-199°C.

Analyse trouvée : C = 50,9 ; H = 6,2 ; N = 10,4. $C_{15}H_{23}N_3O_2S.C_2H_2O_4$ nécessite C = 51,1 ; H = 6,3 ; N = 10,5 %.

CCM : (L) Rf = 0,2 (AIP, Ce).

Exemple 12

Oxalate du 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe dans un autoclave à 110°C pendant 3 heures puis à 175°C pendant encore 2 heures, un mélange de 70 mg du produit du stade (5) de l'exemple 18 dans 15 ml d'ammoniac liquide. Par refroidissement à la température ambiante, on laisse l'ammoniac s'évaporer et on recharge l'autoclave avec 2 ml de pyridine et 15 ml d'ammoniac liquide. Après 14 heures à 155°C, on refroidit l'autoclave à la température ambiante et on laisse l'ammoniac s'évaporer. On concentre le mélange sous vide et on purifie la gomme obtenue par chromatographie "éclair" pour obtenir le produit sous forme de 15,3 mg d'une matière vitreuse que l'on reprend dans 0,25 ml d'éthanol, on filtre et on ajoute à une solution de 4,6 mg d'acide oxalique dans 0,5 ml d'éthanol. Par concentration sous vide un solide dépose, on le sépare par filtration, on lave à l'éther et on sèche sous vide pendant une nuit pour obtenir 5 mg du composé du titre.

CCM (A) : Rf = 0,25 (AIP, $KMnO_4$).

RMN $\delta(CD_3SOCD_3)$ 2,83(6H,s,NMe_2), 3,0-3,4(9H,m, $CH_2CH_2NMe_2$ et $CH_2CH_2SO_2$), 6,92(2H,large,SO_2NH_2), 7,0-7,6(4H,m,aromatique).

Exemple 13

3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthane-

sulfonamide.

(1) (E)-2-[3)(cyanométhyl)-1H-indole-5-yl]éthène-sulfonamide.

On traite dans un autoclave à 130°C pendant 48 heures, une solution de 428 mg d'éthènesulfonamide, 940 mg de 5-bromo-3-(cyanométhyl)-1H-indole, 21 mg d'acétate de palladium (II), 67 mg de tri-o-tolylphosphine et 1,1 ml de triéthylamine anhydre dans 15 ml d'acétonitrile anhydre. Après refroidissement à la température ambiante, on verse le mélange dans 30 ml d'eau et on extrait avec trois portions de 30 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques combinés ($MgSO_4$) et on concentre sous vide. Par chromatographie "éclair" (B) du résidu, on obtient une poudre. Par recristallisation (hexane-dichlorométhane) on obtient 550 mg du composé du titre sous forme d'une poudre, p.f. 176-178°C.

(2) 3-(cyanométhyl)-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On hydrogène à la température et à la pression ordinaires, une solution de 443,6 mg du produit du produit du stade (1) dans 50 ml d'éthanol absolu sur 1,30 g d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) dans 30 ml d'éthanol absolu que l'on a préalablement réduit, pendant une période de 18 heures. On sépare le catalyseur par filtration sur un tampon de sable et de celite, puis on lave soigneusement avec 200 ml d'éthanol. On concentre sous vide les filtrats combinés et on purifie le résidu par chromatographie éclair (B) pour obtenir une huile visqueuse que l'on solidifie par trituration avec de l'éther diéthylique pour obtenir le composé du titre sous forme d'une poudre amorphe (260 mg), p.f. 109-111°C.

(3) 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthane-sulfonamide.

On hydrogène à la température et à la pression ordinaires une solution de 4,9 mg du produit du stade

(2) dans 5 ml de diméthylamine éthanolique à 33 % sur 10 mg d'oxyde de palladium à 10 % sur charbon (pâte aqueuse à 50 %) préalablement réduit dans 5 ml d'éthanol absolu, pendant 14 heures. On filtre le mélange sur un tampon de sable-célite puis on lave avec trois portions de 10 ml d'éthanol et on concentre sous vide les filtrats combinés. Par chromatographie éclair (A) du résidu, on obtient 3,7 mg du composé du titre qui se révèle par CCM (A, Rf = 0,22) et RMN être identique au produit de l'exemple 12.

Exemple 14

Chlorhydrate du 3-[2-(éthylméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

(1) N-éthylméthyl-5-[2-[(méthylamino)sulfonyl]éthyl]-1H-indole-3-acétamide.

On agite à la température ordinaire pendant une heure une solution de 0,7 g du produit du stade (1) de (II) de l'exemple 10 dans 50 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre contenant 0,5 g de carbonyldiimidazole. On ajoute 2 ml de N-méthylamine et on agite la solution à la température ordinaire pendant 3 heures. On soumet la solution à un partage entre 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits combinés avec 50 ml de carbonate de sodium 2 N, on sèche sur Na_2SO_4 et on évapore sous vide pour obtenir une huile. On purifie l'huile par chromatographie "éclair" en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (0,2 g).

CCM : acétate d'éthyle, (Ce^{IV}) : Rf = 0,2.

(2) Chlorhydrate du 3-[2-(éthylméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe à reflux pendant 24 heures une solution de 0,2 g du produit du stade (1) dans 50 ml de THF anhydre contenant 0,2 g d'hydrure de lithium et d'alu-

minium, on refroidit et on décompose l'excès d'agent réducteur par addition de THF aqueux à 10 %. On soumet le mélange obtenu à un partage entre 50 ml de carbonate de sodium 2N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile que l'on dissout dans 5 ml d'éthanol, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther et on précipite le sel par addition d'un excès (300 ml) d'éther anhydre. On sépare le sel par filtration et on sèche sous vide pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide hygroscopique (0,08 g) p.f. 95-99°C.

Analyse trouvée : C = 53,0 ; H = 7,6 ; N = 11,4

$C_{15}H_{25}N_3O_2S.HCl$ nécessite C = 53,4 ; H = 7,3 ; N = 11,7 %.

RMN δ(CD_3SOCD_3)1,28(3H,t,CH_2CH_3),2,65(3H,d,SO_2NHCH_3), 2,81(3H,s,CH_2NCH_3),3,0-3,5(m,$CH_2CH_2SO_2$ et CH_2CH_2NMe et NCH_2CH_3), 7,0-7,6(5H,m,aromatique + SO_2NH).

Exemple 15

Oxalate de N-méthyl-3[2-(2-propénylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

(1) 5- 2-[(méthylamino)sulfonyl éthyl]-N-(2-propényl)-1H-indole-3-acétamide.

On agite à la température ordinaire pendant une heure une solution de 0,7 g du produit du stade (1) de (II) de l'exemple 10 dans 50 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre contenant 0,5 g de carbonyldiimidazole. On ajoute 2 ml d'allylamine et on agite la solution à la température ordinaire pendant 3 heures. On soumet la solution à un partage entre 50 ml d'acide chlorhydrique 2 N et deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir une huile. On purifie l'huile par chromatographie "éclair" en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (0,25 g) qui cristallise par repos.

p.f. 123-125°C.

(2) Oxalate du N-méthyl-3-[2-(2-propénylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe à reflux pendant 24 heures une solution de 0,2 g du produit du stade (1) dans 50 ml de THF anhydre contenant 0,4 g d'hydrure de lithium et d'aluminium et on détruit l'excès d'agent réducteur par addition de THF aqueux à 10 %. On soumet le mélange obtenu à un partage entre 50 ml d'acide chlorhydrique 5 N et 30 ml d'acétate d'éthyle. On alcalinise la couche aqueuse (Na_2CO_3) et on extrait avec deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits combinés (Na_2SO_4) et on évapore sous vide pour obtenir 82 mg d'une huile qu'on dissout dans 5 ml d'éthanol, on acidifie avec une solution de 25 mg d'acide oxalique dans 2 ml de méthanol et on évapore la solution sous vide. Par trituration avec de l'éther anhydre, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide (80 mg) p.f. 105-108°C.

Analyse trouvée : C = 49,7 ; H = 6,2 ; N = 9,6.
$C_{16}H_{23}N_3O_2S.C_2H_2O_4.1,5H_2O$ nécessite C = 49,3 ; H = 6,4 ; N = 9,6 %.

RMN (base libre) $\delta(CD_3SOCD_3)$ 2,65(3H,s,SO_2NHMe), 3,0-3,4(10H,m,$CH_2CH_2SO_2$ et CH_2CH_2N et $NCH_2CH=$),5,17 (2H,m,$-CH=CH_2$), 5,88(1H,m,$-CH=CH_2$), 7,0-7,5(4H,m, aromatique).

Exemple 16

N-méthyl-3-[2-[(phénylméthylidène)amino]éthyl]-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On agite sous azote à reflux pendant 2 heures puis à la température ordinaire pendant 48 heures, une solution de 1,0 g de la base libre du produit de l'exemple 1 dans 10 ml d'éthanol absolu contenant 0,04 g de benzaldéhyde fraîchement distillé et 0,5 g de tamis moléculaire de 3 Å. On filtre la suspension sur "Hyflo" et

on évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir 0,036 g d'une gomme. Par trituration avec de l'éther anhydre, on obtient le composé du titre sous forme d'une poudre (0,01 g) p.f. 146-148°C.

RMN δ(CD_3SOCD_3/$CDCl_3$) 2,72 (3H,d,SO_2NHMe) 3,08-3,32 (6H,m,$CH_2CH_2SO_2$ et CH_2CH_2N=), 6,3 (1H, q.large,SO_2NH) 7,38-7,7 (6H,m,N=CH-Ph et indole-4) 8,18 (1H,s,N=CH).

Exemple 17

3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-(2-propényl)-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

On chauffe à 100°C dans un "Reactivial" pendant 36 heures, une solution de 30 mg du produit du stade (5) de l'exemple 18 et 2 ml d'allylamine dans la pyridine anhydre. On concentre sous vide le mélange réactionnel refroidi et on purifie par chromatographie "éclair" (A) pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile visqueuse (3,4 mg).

CCM (1) : Rf = 0,36 (AIP).

RMN (CD_3SOCD_3) 2,26 (6H,s,NMe_2° 3,68 (2H,t large, $CH_2CH=CH_2$) 5,17 (1H,dd,$CH=CH_2$,proton E),5,32 (1H,dd,$CH=CH_2$, proton Z) 5,9 (1H,ddt,$CH=CH_2$), 7,4 (2H,large, SO_2NH et indole-4).

Exemple 18

3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide.

(1) 4-nitrobenzèneéthanesulfonate de phényle.

A une solution de 14,4 g de chlorure de 4-nitrobenzène-ethanesulfonyle dans 200 ml de benzène et 5 ml de tétrahydrofuranne (THF), on ajoute 5,5 g de phénol et 8,5 ml de triéthylamine dans 20 ml de THF en refroidissant par la glace et on agite la suspension obtenue à la température ordinaire pendant une heure. On lave le mélange obtenu avec deux portions de 20 ml d'acide chlorhydrique dilué, on sèche ($MgSO_4$) et on concentre en une huile qui se solidifie par repos. On lave le

solide avec 400 ml d'éther et on sèche à l'air pendant une heure pour obtenir 11,45 g de sulfonate de phényle. On recristallise un échantillon (400 mg) dans 20 ml d'éthanol pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (250 mg) p.f. 90-91°C.

(2) Chlorhydrate du 4-aminobenzèneéthanesulfonate de phényle.

A 2 g d'oxyde de palladium à 10 % sur du charbon (sous forme d'une pâte à 50 % dans l'eau) dans 50 ml d'éthanol, que l'on a préalablement réduit, on ajoute une suspension de 11 g du produit du stade (1) dans 100 ml d'éthanol et 200 ml d'acétate d'éthyle et on hydrogène à la pression et à la température atmosphériques pendant 2 heures. La fixation d'hydrogène est de 1,9 litre. On sépare le catalyseur par filtration (Hyflo), on lave avec 250 ml additionnels d'éthanol, on évapore le solvant et on dissout l'huile résiduelle dans 200 ml de chloroforme. On ajoute de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol à la solution (à pH 1) et le composé du titre précipite sous forme d'un solide (3,1 g).

CCM, chlorure de méthylène, Rf - 0,25 (Ce^{IV}).

(3) Chlorhydrate du 4)hydrazinobenzèneéthanesulfonate de phényle.

A une suspension de 1 g du produit du stade (2) dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et 10 ml d'eau, on ajoute 0,46 g de nitrite de sodium dans 2 ml d'eau à -5°C (bain glacé salé). On rajoute 20 ml d'eau, on filtre la suspension obtenue et on ajoute le filtrat à une solution de 6,6 g de chlorure stanneux dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré à -5°C. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 16 heures. On sépare par filtration le solide obtenu, on lave avec 50 ml d'éther et on sèche à l'air pendant 30 minutes pour obtenir le composé du titre (0,51 g) souillé par une matière minérale. On l'utilise dans le stade sui-

vant sans autre purification.

CCM (A) : Rf = 0,75.

(4) 4-[2-[4-(diméthylamino)butylidène]hydrazino] benzène-éthanesulfonate de phényle.

On agite à la température ordinaire pendant 2 heures une suspension de 0,5 g du produit du stade (3) et 0,5 g de 4,4-diméthoxy-N,N-diméthylbutanamine dans 10 ml d'eau et 5 ml d'acide chlorhydrique 2 N (pH 1). On sature la solution obtenue avec du carbonate de potassium et on extrait avec quatre portions de 20 ml d'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait et on évapore pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (0,33 g) que l'on utilise dans le stade suivante sans autre purification.

CCM (A) : Rf = 0,5 (Ce^{IV}, AIP).

(5) 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-éthane-sulfonate de phényle.

On chauffe à reflux pendant 10 minutes, 0,33 g du produit du stade (4) dans 3,3 g d'ester de type polyphosphate et 8 ml de chloroforme, on verse sur 20 g de glace et on neutralise avec du carbonate de potassium solide. On extrait la couche aqueuse avec quatre portions de 15 ml de chloroforme, on combine les extraits, on lave avec 10 ml d'eau salée, on sèche et on évapore. On chromatographie le résidu (B) pour obtenir le produit légèrement impur sous forme de 0,1 g d'une huile. On repurifie un petit échantillon (15 mg) par chromatographie en couche préparative (L, 20 x 20 cm ; 2 mm) pour obtenir le composé du titre pur sous forme d'une huile (7 mg).

CCM (A) : Rf = 0,5 (Ce^{IV}, AIP).

(6) 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthane-sulfonamide.

On chauffe 70 mg du produit du stade (5) dans 4 ml d'une solution de pyridine saturée de méthylamine dans

un "Reactivial" pendant 1,5 heure. On concentre le mélange et on purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne (B), pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (7 mg) qui se révèle par RMN et CCM (B, Rf = 0,3) être identique au produit du procédé (I) de l'exemple 10.

Les exemples suivants illustrent des compositions pharmaceutiques selon l'invention contenant le chlorhydrate de 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-éthanesulfonamide comme ingrédient actif. D'autres composés de l'invention peuvent être présentés de façon très semblable.

COMPRIMES POUR L'ADMINISTRATION ORALE

On peut les préparer selon des procédés classiques tels que la compression directe ou la granulation à l'état humide.

A COMPRESSION DIRECTE

	mg/ comprimé	Pour 20 g de mélange
Ingrédient actif	2,24	0,488 g
Hydrogénophosphate de calcium B.P.*	95,26	19,052 g
Croscarmellose sodique USP	2,00	0,400 g
Stéarate de magnésium, B.P.	0,50	0,100 g
Poids du comprimé	100 mg	

* de qualité appropriée à la compression directe.

On tamise l'ingrédient actif avant l'emploi. On pèse dans un sachet propre de polythène l'hydrogénophosphate de calcium, le croscarmellose sodique et l'ingrédient actif. On mélange les poudres par agitation énergique pendant 5 minutes. On pèse le stéarate de magnésium, on l'ajoute au mélange puis on mélange à nouveau pendant 2 minutes. On comprime ensuite le mélange en utilisant une machine à comprimés Manesty F3 munie de poinçons plats à bords biseautés de 5,5 mm pour produire des comprimés devant peser 100 mg.

B GRANULATION HUMIDE

	mg/comprimé
Ingrédient actif	2,24
Lactose B.P.	151,5
Amidon B.P.	30,0
Amidon de maïs prégélatinisé B.P.	15,0
Stéarate de magnésium B.P.	1,5
Poids du 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 prégélatinisé. 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 façonne ensuite les granulés en comprimés en utilisant des poinçons de 7 mm de diamètre.

On peut préparer des comprimés à d'autres concentrations par modification du rapport de l'ingrédient actif au lactose ou du poids des comprimés et en utilisant des poinçons appropriés.

Les comprimés peuvent être enrobés d'une pellicule de matières filmogènes appropriées telles que l'hydroxypropylméthylcellulose, selon des techniques classiques. Sinon les comprimés peuvent être dragéifiés.

CAPSULES

	mg/capsule
Ingrédient actif	28,00
Amidon 1500*	174,00
Stéarate de magnésium B.P.	1,00
Poids de la charge	200,00

* Forme d'amidon convenant à la compression directe.

On tamise l'ingrédient actif et on le mélange avec les excipients. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n° 2 en utilisant une machine appropriée. On peut également préparer d'autres doses

en modifiant le poids de la charge et, s'il est nécessaire, en modifiant comme il convient la taille de la capsule.

SIROP

	mg/dose de 5 ml
Ingrédient actif	28,00
Tampon)	
Arôme)	
Colorant)	
Conservateur)	
Epaississant)	
Edulcorant)	
Eau purifiée pour	5,00 ml

On dissout dans un peu d'eau l'ingrédient actif, le tampon, l'arôme, le colorant, le conservateur, l'épaississant et l'édulcorant, on ajuste la solution au volume et on mélange. On clarifie par filtration le sirop ainsi préparé.

SUSPENSION

	mg/dose de 5 ml
Ingrédient actif	28,00
Monostéarate d'aluminium	75,00
Edulcorant)	
Arôme)	qs
Colorant)	
Huile de coprah fractionnée qsp	5,00 ml

On disperse le monostéarate d'aluminium dans environ 90 % de l'huile de coprah fractionnée. On chauffe la suspension obtenue à 115°C en agitant puis on refroidit. On ajoute l'agent édulcorant, l'arôme et le colorant et on disperse convenablement l'ingrédient actif. On porte la suspension au volume avec le reste d'huile de coprah fractionnée et on mélange.

COMPRIMES POUR L'ADMINISTRATION BUCCALE

	mg/comprimé
Ingrédient actif	2,24
Lactose B.P.	94,56
Saccharose B.P.	86,7
Hydroxypropylméthylcellulose	15,0
Stéarate de magnésium B.P.	1,5
Poids du comprimé	200,00

On tamise l'ingrédient actif avec un tamis approprié et on mélange avec le lactose, le saccharose et l'hydroxypropylméthylcellulose. On ajoute des volumes appropriés d'eau purifiée et on granule les poudres. Après séchage, on façonne les granules en comprimés avec des poinçons appropriés.

SUPPOSITOIRES POUR L'ADMINISTRATION RECTALE

Ingrédient actif	5,6 mg
*Witepsol H15 pour	1,0 g

*Marque d'Adeps Solidus Ph. Eur.

On prépare une suspension de l'ingrédient actif dans le Witepsol fondu et on remplit avec une machine appropriée des moules pour suppositoires de 1 g.

INJECTION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

	mg/ml
Ingrédient actif	1,12 mg
Chlorure de sodium B.P.	q.s.
Eau injectable B.P. q.s.p.	1,0 ml

On peut ajouter du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité de la solution et on peut ajuster le pH en utilisant un acide ou un alcali, afin d'obtenir la stabilité optimale et/ou de faciliter la dissolution de l'ingrédient actif. On peut sinon utiliser des sels tampons appropriés.

On prépare la solution, on la clarifie et on en remplit des ampoules de taille appropriée que l'on scelle par fusion du verre. On stérilise l'injection

par chauffage dans un autoclave en utilisant un des cycles convenables. Sinon on peut stériliser la solution par filtration et la conditionner dans des ampoules stériles en conditions aseptiques. Les solutions peuvent être conditionnées dans une atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz approprié.

POUR L'INHALATION

CARTOUCHES D'INHALATION

	mg/cartouche
Ingrédient actif (micronisé)	16,8
Lactose B.P. q.s.p.	25,00

On micronise l'ingrédient actif dans un broyeur à jet en particules fines avant de mélanger avec le lactose pour comprimés dans un mélangeur puissant. On remplit du mélange en poudre des capsules de gélatine dure n° 3 dans une machine d'encapsulage appropriée. On administre le contenu des cartouches en utilisant un inhalateur à poudre tel que le Glaxo Rotahaler.

AEROSOL SOUS PRESSION DOSE

	mg/dose	par boîte
Ingrédient actif (micronisé)	0,560	134,4 mg
Acide oléique B.P.	0,050	12 mg
Trichlorofluorométhane B.P.	22,25	5,34 g
Dichlorodifluorométhane B.P.	60,90	14,62 g

On micronise l'ingrédient actif dans un broyeur à jet pour former une poudre fine. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10 à 15°C et on mélange le médicament micronisé dans cette solution avec un mélangeur à fort cisaillement. On introduit la suspension dans des boîtes en aluminium pour aérosol et on sertit sur les boîtes des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de suspension puis on remplit les boîtes par les valves avec du dichlorodifluorométhane sous pression.

PROTOCOLE DES TESTS

Détermination des valeurs EC_{50} et des taux de concentration équipotent

Les valeurs EC_{50} des composés selon l'invention et les taux de concentration de ces composés par rapport à la 5-hydroxytryptamine sont déterminés par la méthode décrite par W.Feniuk, P.P.A. Humphrey et A.D.Watts, dans Br.J.Pharmacol., 1980, 73 191P-192P.

Toxicologie

Les composés des exemples 1 et 3 ont été administrés à des rats Wistar, par voie intrapéritonéale, à la dose de 6 mg/kg, et celui de l'exemple 10 à des doses de 6,25, 12,5 et 25 mg/kg

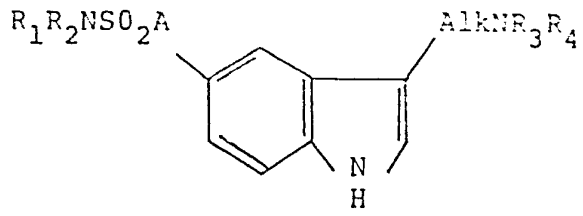
Résultats des tests

Composés de l'exemple	EC_{50} (µM)	Taux de concentration équipotent
1	0,89	1,2
2	0,075	0,9
4	0,12	1,3
5	0,315	1,65
9	0,31	4,7
12	0,17	3,3
14	1,0	3,7

Les composés des exemples 1,3 et 10 n'ont pas d'effets toxiques lors de l'administration à des rats aux doses décrites ci-dessus.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux composés de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} ou alcényle en C_{3-6} ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3}, alcényle en C_{3-6}, phényle, phénylealkyle en C_{1-4}, ou cycloalkyle en C_{5-7} ;

R_3 et R_4 qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou 2-propényle ou R_3 et R_4 forment ensemble un radical aralkylidène ;

Alk représente une chaîne alkylène contenant deux ou trois atomes de carbone pouvant être non substituée ou substituée par pas plus de deux radicaux alkyles en C_{1-3} ; et

A représente une chaîne alkylène contenant 2 à 5 atomes de carbone pouvant être non substituée ou substituée par pas plus de deux radicaux alkyles en C_{1-3},

et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvation.

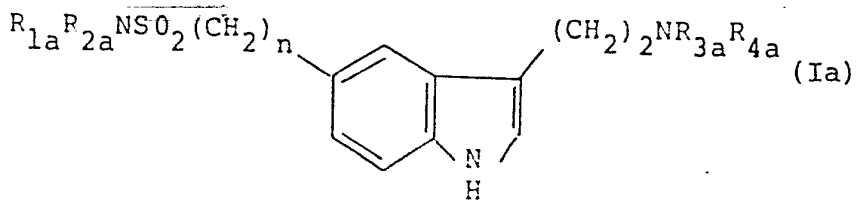
2. Nouveaux composés de formule générale (I) ou leurs sels physiologiquement acceptables ou leurs produits de solvatation selon la revendication 1 où un de R_1 et R_2 ou les deux représentent un atome d'hydrogène.

3. Nouveaux composés de formule générale (I) ou leurs sels physiologiquement acceptables ou leurs pro-

duits de solvatation selon l'une des revendications 1 ou 2 où A et Alk représentent des chaînes alkylènes non substituées.

4. Nouveaux composés de formule générale (I) ou leurs sels physiologiquement acceptables ou leurs produits de solvatation selon la revendication 3 où Alk représente une chaîne alkylène non substituée contenant deux atomes de carbone.

5. Nouveaux composés de formule générale (Ia) :



(Ia)

dans laquelle

R_{1a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ;

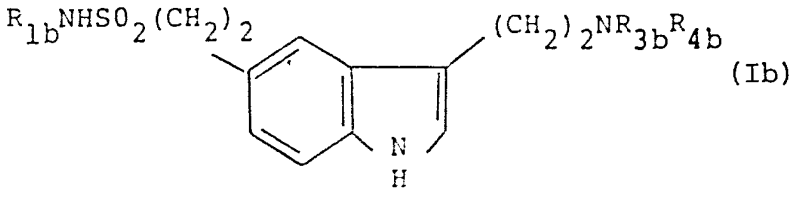
R_{2a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} ou phényl-alkyle en C_{1-2} ;

R_{3a} et R_{4a} qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle ; et

n représente 2 ou 3,

et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvatation.

6. Nouveaux composés répondant à la formule générale (Ib) :



(Ib)

dans laquelle

R_{1b} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-3} et

R_{3b} et R_{4b} qui peuvent être semblables ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle ;

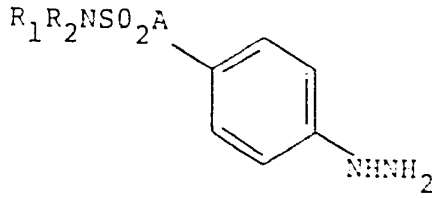
et leurs sels physiologiquement acceptables et leurs produits de solvatation.

7. Sels physiologiquement acceptables d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, choisis parmi les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, fumarates, maléates et succinates.

8. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable ou un produit de solvatation correspondants avec un support physiologiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 conditionnée en vue de l'administration orale.

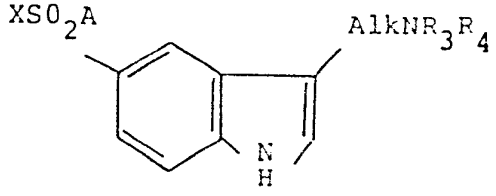
10. Nouveaux composés répondant à la formule générale (III) :



(III)

dans laquelle R_1, R_2 et A sont comme défini pour la formule générale (I) de la revendication 1, et leurs sels.

11. Nouveaux composés répondant à la formule générale (IX) :

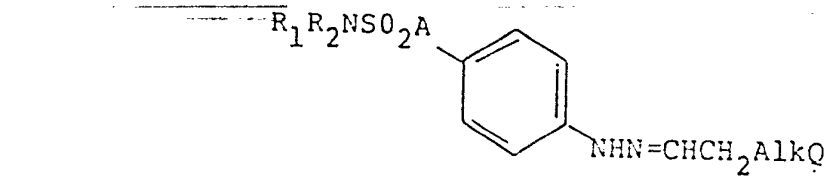


(IX)

dans laquelle X représente un groupe labile et A, Alk, R_3 et R_4 sont comme défini pour la formule générale (I) dans la revendication 1.

12. Procédé pour la préparation d'un composé de formule générale (I) comme défini dans la revendication 1 ou d'un sel physiologiquement acceptable ou produit de solvatation correspondants qui comprend

(A) la cyclisation d'un composé de formule générale (II) :

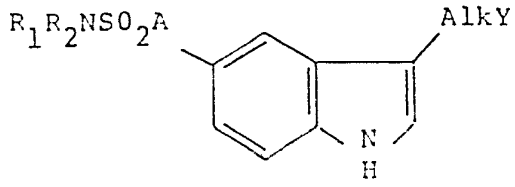


(II)

dans laquelle

Q est le radical NR_3R_4 ou un dérivé protégé correspondant ou un groupe labile et R_1, R_2, R_3, R_4, A et Alk sont comme défini pour la formule générale (I) ; ou

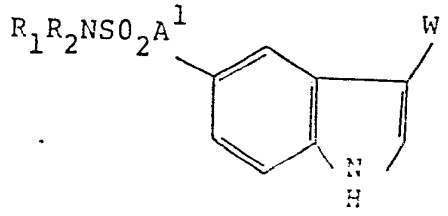
(B) la réaction d'un composé de formule générale (V):



(V)

dans laquelle Y est un radical facile à déplacer et R_1, R_2, A et Alk sont comme défini pour la formule générale (I), ou un dérivé protégé correspondant, avec un composé de formule R_3R_4NH où R_3 et R_4 sont comme défini pour la formule générale (I) ; ou

(C) la réduction d'un composé de formule générale (VI) :



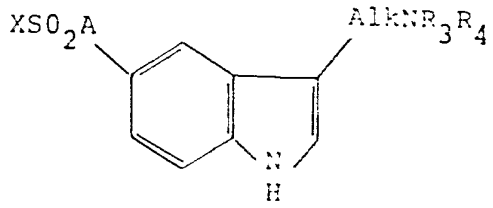
(VI)

dans laquelle W est un radical pouvant être réduit pour former le radical $AlkNR_3R_4$ ou pour former un dérivé protégé du radical $AlkNR_3R_4$,

A^1 représente A ou un radical pouvant être réduit pour former le radical A et R_1, R_2, R_3, R_4 Alk et A sont comme défini pour la formule générale (I),

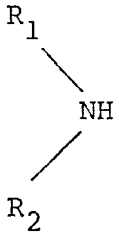
ou un sel ou dérivé protégé correspondants ; ou

(D) la réaction d'un composé de formule générale (IX) :



(IX)

dans laquelle X représente un groupe labile et R_3, R_4, A et Alk sont comme défini pour la formule générale (I) avec une amine de formule générale (X) :



(X)

dans laquelle R_1 et R_2 sont comme défini pour la formule générale (I) ; ou

(E) la conversion d'un composé de formule générale (I) ou d'un sel ou dérivé protégé correspondants en un autre composé de formule générale (I) ou un sel ou dérivé protégé correspondants ; ou

(F) la réaction d'un dérivé protégé de formule

générale (I) pour éliminer un ou plusieurs groupes protecteurs ; et s'il est nécessaire et/ou si on le désire, réaction complémentaire du composé ainsi obtenu en un ou plusieurs stades comprenant

(G) (1) l'élimination de tout groupe protecteur ; et/ou

(2) la conversion d'un composé de formule générale (I) ou d'un de ses sels en un sel physiologiquement acceptable ou un produit de solvatation correspondants.