



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 671 017 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 209/10
A 61 K 31/40

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET A5**

⑲ Numéro de la demande: 46/87

⑳ Date de dépôt: 08.01.1987

㉓ Priorité(s): 08.01.1986 GB 8600398

㉔ Brevet délivré le: 31.07.1989

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.07.1989

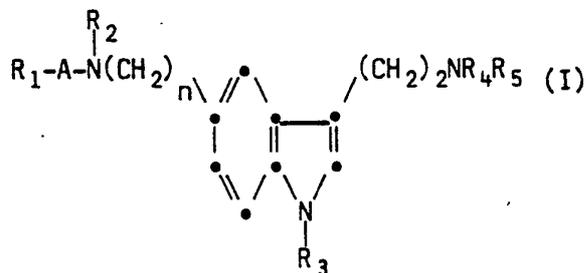
⑦③ Titulaire(s):
Glaxo Group Limited, London W1Y 8DH (GB)

⑦② Inventeur(s):
Mills, Keith, Ware/Herts (GB)
Coates, Ian Harold, Hertford/Herts (GB)
Bays, David Edmund, Ware/Herts (GB)
Webb, Colin Frederick, Royston/Herts (GB)
Dowle, Michael Dennis, Ware/Herts (GB)

⑦④ Mandataire:
Moinas & Cie, Genève

⑤④ **Composés dérivés d'indole.**

⑤⑦ Les dérivés de l'indole sont utiles comme médicaments. Ils répondent à la formule (I)



dans laquelle R₁ est H, un alkyle en C₁₋₆, un cycloalkyle en C₃₋₇, un phényle ou un phényl-alkyle en C₁₋₄, R₂ et R₃ sont indépendamment H ou un alkyle en C₁₋₃, R₄ et R₅ sont indépendamment H, un alkyle en C₁₋₃ ou un 2-propényle; A est -CO- ou -SO₂-, n est 2 à 5 sous réserve que R₁ n'est pas H lorsque A est -SO₂-. Les dérivés ont une activité vasoconstructrice puissante et sélective et sont utiles pour le traitement de la migraine.

chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle. On préfère que le nombre total des atomes de carbone de R_4 et R_5 ne dépasse pas 2.

Un composé particulièrement important selon l'invention est le N-[2-[3-[2-(méthylamino)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]-méthanesulfonamide et ses sels et solvats (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables.

Les sels physiologiquement acceptables appropriés des indoles de formule générale I comprennent les sels d'addition d'acides formés avec des acides minéraux ou organiques, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, oxalates, tartrates, citrates, fumarates, maléates, succinates et sulfonates, par exemple mésylates. D'autres sels peuvent être utiles pour la préparation des composés de formule I, par exemple les produits d'addition du créatininesulfate.

Il convient de noter que l'invention s'étend aux 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 N-acylés présentant une labilité métabolique qui sont physiologiquement acceptables.

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. Leur action vasoconstrictrice sélective a été démontrée *in vivo*.

Les composés de l'invention sont utiles pour le traitement de la douleur résultant de la dilatation du lit vasculaire carotidien, en particulier de la migraine et de la céphalée vasculaire de Horton.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique convenable à l'emploi en médecine humaine qui comprend au moins un composé de formule I ou un sel ou solvat (par exemple hydrate) physiologiquement acceptable de celui-ci et présentée pour l'administration selon une voie appropriée quelconque. Ces compositions peuvent être présentées de façon classique par emploi d'un ou de plusieurs supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

Donc, les composés selon l'invention peuvent être présentés pour l'administration orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme appropriée à l'administration par inhalation ou insufflation.

Pour l'administration orale, les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme, par exemple, de comprimés ou de capsules préparées de façon classique avec des excipients pharmaceutiquement acceptables tels que des liants (par exemple de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, de la polyvinylpyrrolidone ou de l'hydroxypropylméthylcellulose); des charges (par exemple le lactose, la cellulose microcristalline ou le phosphate 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 ou l'amidon-glycolate de sodium); 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, par exemple, sous forme de solutions, de sirops ou de suspensions ou elles peuvent être présentées sous la forme d'un produit sec destiné à être reconstitué avec de l'eau ou un autre véhicule approprié avant l'emploi. Ces préparations liquides peuvent être préparées de façon classique avec des additifs pharmaceutiquement acceptables, tels que des agents de suspension (par exemple du sirop de sorbitol, de la méthylcellulose 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'amandes, des esters huileux ou l'alcool éthylique); des conservateurs (par exemple les p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique).

Pour l'administration buccale, 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. Les compositions injectables peuvent être présentées sous des formes unitaires d'administration,

par exemple des ampoules, ou dans 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 composition, tels que des agents de suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. Sinon, l'ingrédient actif peut être sous la forme d'une poudre destinée à être reconstituée avec un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène, avant l'emploi.

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 suppositoire, telles que du beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Pour l'administration par inhalation, les composés selon l'invention sont de façon pratique présentés sous la forme d'un aérosol délivré par des récipients sous pression avec emploi d'un propulseur approprié, par exemple le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le bioxyde de carbone ou un autre gaz approprié ou à l'aide d'un nébuliseur. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose unitaire peut être déterminée grâce à une valve délivrant une quantité dosée. Des capsules ou des cartouches, par exemple en gélatine, pour l'emploi dans un inhalateur ou un insufflateur peuvent être présentées pour contenir une poudre mixte faite d'un composé de l'invention et d'une base appropriée en poudre telle que du lactose ou de l'amidon.

Une posologie proposée des composés de l'invention pour l'administration orale, parentérale, buccale ou rectale à l'homme (ayant un poids corporel moyen d'environ 70 kg par exemple) pour le traitement de la migraine est de 0,1 à 100 mg de l'ingrédient actif par dose unitaire pouvant être administrée par exemple 1 à 4 fois par jour. Il convient de noter qu'il peut être nécessaire de modifier, comme il est habituel, la posologie selon l'âge et le poids du patient ainsi que la gravité de l'état à traiter.

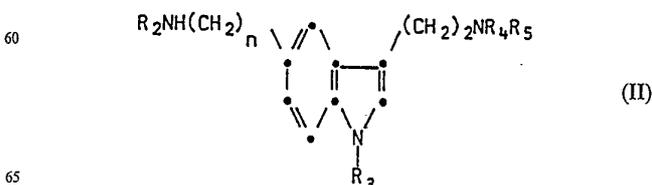
Pour l'administration orale, une dose unitaire contient de préférence de 2 à 50 mg d'ingrédient actif. Une dose unitaire pour l'administration parentérale contient de préférence 0,2 à 5 mg de l'ingrédient actif.

Les compositions en aérosol sont de préférence conçues pour que chaque dose ou «bouffée» délivrée par un aérosol sous pression contienne 0,2 à 2 mg d'un composé de l'invention et que chaque dose administrée par des capsules ou des cartouches dans un inhalateur ou un insufflateur contienne 0,2 à 20 mg. La posologie journalière globale par inhalation est 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 chaque fois prise 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 antinauséux.

Les composés de formule I et leurs sels ou solvats (par exemple hydrates) physiologiquement acceptables peuvent être préparés selon les procédés généraux précités. Dans les procédés suivants, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A et n sont comme définis pour la formule générale I, sauf indication contraire.

Selon un procédé général (A), on peut, pour préparer un composé de formule générale I, faire réagir un composé de formule générale II:



ou un sel de celui-ci (par exemple un sel d'addition d'acide organique ou minéral tel qu'un composé d'addition de type chlorhydrate,

bromhydrate, maléate, sulfate ou créatininesulfate) ou un dérivé N-silylé de celui-ci ou un dérivé protégé de celui-ci avec un agent introduisant le groupe R_1A .

Des agents appropriés servant à introduire le groupe R_1A comprennent les acides de formule générale R_1AOH ou les agents d'acylation leur correspondant.

Les agents d'acylation que l'on peut utiliser en pratique dans le procédé ci-dessus comprennent les halogénures d'acides (par exemple les chlorures d'acides carboxyliques et les chlorures de sulfonyle), les esters alkylés (par exemple l'ester méthylique ou éthylique), les esters activés [par exemple l'ester 2-(1-méthylpyridylique)], les anhydrides symétriques, les anhydrides mixtes ou d'autres dérivés activés d'acides carboxyliques tels que ceux classiquement utilisés dans la synthèse des peptides.

Le procédé peut être réalisé dans un milieu réactionnel aqueux ou non aqueux approprié, de façon pratique à une température de -70 à $+150^\circ C$. Donc, le procédé utilisant un halogénure d'acide, un ester activé ou un anhydride peut être réalisé dans un milieu réactionnel approprié tel qu'un amide (par exemple le N,N-diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphoramide), un éther (par exemple le tétrahydrofuranne), un ester (par exemple l'acétate d'éthyle), un nitrile (par exemple l'acétonitrile), un halogénoalcane (par exemple le dichlorométhane) ou leurs mélanges, facultativement en présence d'une base organique, par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine, ou une base minérale telle que le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium. La base organique peut également servir de solvant réactionnel. La réaction est de préférence effectuée à une température de -5 à $+25^\circ C$.

La réaction utilisant un ester alkylé peut être effectuée dans un milieu réactionnel approprié tel qu'un alcool (par exemple le méthanol), un amide (par exemple le diméthylformamide), un éther (par exemple le tétrahydrofuranne) ou leurs mélanges, et de façon pratique à une température de 0 à $100^\circ C$.

Lorsque A représente $-CO-$, on peut également utiliser des acides carboxyliques de formule R_1COOH dans la préparation des composés de formule I. La réaction est, de façon souhaitable, effectuée en présence d'un agent de couplage, par exemple le N,N'-carbonyldiimidazole ou un carbodiimide tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. La réaction peut être effectuée dans un milieu réactionnel approprié tel qu'un halogénoalcane (par exemple le dichlorométhane), un nitrile (par exemple l'acétonitrile), un amide (par exemple le diméthylformamide) ou un éther (par exemple le tétrahydrofuranne) de façon pratique à une température de -50 à $+50^\circ C$, de préférence de -5 à $+30^\circ C$. La réaction peut également être effectuée en l'absence d'un agent de couplage dans un milieu réactionnel approprié, tel qu'un hydrocarbure (par exemple le toluène ou le xylène), de façon pratique à une température de 50 à $120^\circ C$.

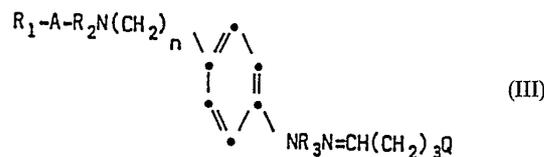
On peut, pour préparer un composé de formule générale I dans laquelle R_1A représente $-CHO$, chauffer un composé de formule générale II avec du formiate d'éthyle, éventuellement en présence d'un solvant, par exemple l'éthanol.

Les composés de formule générale II dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène peuvent être préparés par exemple par réduction d'un composé correspondant ayant un groupe réductible approprié comme substituant de la position 5, tel que $-(CH_2)_{n-1}CN$ ou un groupe alcényle cyanosubstitué correspondant. La réduction peut être effectuée par hydrogénation catalytique ou avec un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium.

De tels nitriles peuvent être préparés par exemple par cyclisation d'une hydrazine appropriée de façon analogue au procédé général (B) décrit ci-après. Sinon, les intermédiaires ayant un substituant 5-(cyanoalcényle) peuvent être préparés par réaction d'un indole-5-carboxaldéhyde approprié avec un phosphonate de cyanoalkyle.

Les composés de formule générale II dans laquelle R_2 est un groupe alkyle peuvent être préparés par exemple par réduction d'un nitrile correspondant en présence d'une amine R_2NH_2 ou par réaction d'un composé de formule II, dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène, avec un agent d'alkylation approprié.

Selon un autre procédé général (B), on peut préparer les composés de formule I par cyclisation d'un composé de formule générale III:



dans laquelle Q est le groupe NR_4R_5 (ou un dérivé protégé de celui-ci) ou un groupe ou atome labile tel qu'un atome d'halogène (par exemple de chlore ou de brome) ou un groupe acyloxy (par exemple un groupe acyloxy carboxylique ou sulfonique, tel qu'un groupe 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 des températures de 20 à $200^\circ C$, de préférence de 50 à $125^\circ C$.

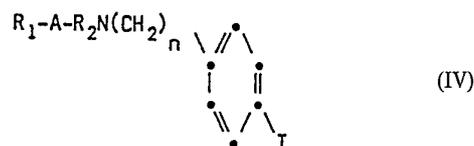
Des modes de réalisation particulièrement pratiques du procédé sont décrits ci-après.

Lorsque Q est le groupe NR_4R_5 (ou un dérivé protégé de celui-ci), le procédé est de façon souhaitable effectué en présence d'ester 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 polyphosphate est un mélange d'esters que l'on peut préparer à partir de pentoxyde de phosphore, d'éther diéthylique et de chloroforme, selon le procédé décrit dans «Reagents for Organic Synthesis» (Fieser et Fieser, John Wiley and Sons, 1967).

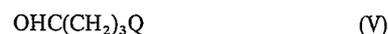
Sinon, la cyclisation peut être effectuée dans un milieu réactionnel aqueux ou non aqueux en présence d'un catalyseur acide. Lorsqu'on emploie un milieu aqueux, ce peut être un solvant organique aqueux tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol) ou un éther aqueux (par exemple le dioxane ou le tétrahydrofuranne) ainsi que des mélanges de tels solvants. Le catalyseur acide peut être par exemple un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique concentré ou un acide organique tel que l'acide acétique (dans certains cas, le catalyseur acide peut également agir comme solvant de la réaction). Dans un milieu réactionnel anhydre qui peut comprendre, par exemple, un ou plusieurs éthers (tels que ceux précédemment décrits) ou esters (tels que 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 atome ou 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) en l'absence d'un catalyseur acide, de façon pratique à une température de 20 à $200^\circ C$, de préférence de 50 à $125^\circ C$. Ce procédé provoque la formation d'un composé de formule I, dans laquelle R_4 et R_5 sont tous deux des atomes d'hydrogène.

Selon un mode de réalisation particulier de ce procédé, on peut préparer directement les composés de formule I par réaction d'un composé de formule générale IV:



(dans laquelle T est un groupe $-NR_3NH_2$) ou un sel de celui-ci, avec un composé de formule V:

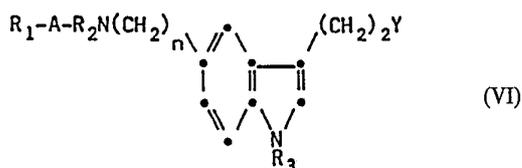


(dans laquelle Q est comme défini ci-dessus) ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci (tel qu'un acétal ou cétal, formé par exemple avec un orthoformiate d'alkyle ou un diol approprié, ou protégé sous la forme d'un complexe d'addition bisulfite) en utilisant les conditions appropriées décrites ci-dessus pour la cyclisation des composés de formule générale III. On notera que, dans ce mode de réalisation du procédé de cyclisation (B), il se forme comme intermédiaire un composé de formule générale III que l'on peut faire réagir *in situ* pour former le composé désiré de formule générale I.

Les composés de formule générale III peuvent, si on le désire, être isolés comme intermédiaires pendant le procédé de préparation des composés de formule I, dans lequel on fait réagir un composé de formule IV ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci avec un composé de formule V ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci, dans l'eau ou dans un solvant approprié, tel qu'un alcool aqueux (par exemple le méthanol), à une température par exemple de 20 à 30° C. Si on utilise un acétal ou un cétal d'un composé de formule V, il peut être nécessaire d'effectuer la réaction en présence d'un acide (par exemple l'acide acétique ou chlorhydrique).

Les composés de formule générale IV peuvent être préparés, par exemple, à partir des composés nitro correspondants (c'est-à-dire ceux dans lesquels T est $-\text{NO}_2$), selon des modes opératoires classiques.

Un autre procédé général (C) pour préparer les composés de formule générale I comprend la réaction d'un composé de formule générale VI:



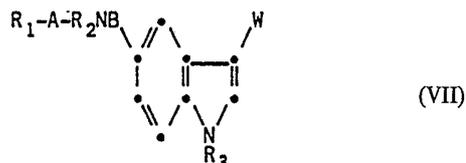
(dans laquelle Y est un atome ou groupe facile à déplacer) ou un dérivé protégé de celui-ci avec une amine de formule $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$.

La réaction de déplacement peut, de façon pratique, être effectuée sur les composés de formule VI dans laquelle Y est un atome d'halogène (par exemple de chlore, de brome ou d'iode) ou un groupe OR_6 où OR_6 est, par exemple, un groupe acyloxy qui peut dériver d'un acide carboxylique ou sulfonique, tel qu'un groupe acétoxy, chloroacétoxy, dichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, p-nitrobenzyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy.

La réaction de déplacement peut, de façon pratique, être effectuée dans un solvant organique inerte (facultativement 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; des cétones, par exemple l'acétone ou la méthyléthylcétone, à une température de -10 à $+150^\circ\text{C}$, de préférence de 20 à 50°C .

Les composés de formule générale VI dans laquelle Y est un atome d'halogène peuvent être préparés par réaction d'une hydrazine de formule générale IV avec un aldéhyde ou une cétone (ou un dérivé protégé de celle-ci) de formule V, dans laquelle Q est un atome d'halogène, dans un alcool aqueux (par exemple le méthanol) contenant un acide (par exemple l'acide acétique ou chlorhydrique). Les composés de formule VI dans laquelle Y est le groupe OR_6 peuvent être préparés à partir du composé correspondant dans lequel Y est un groupe hydroxyle, par acylation avec l'espèce activée appropriée (par exemple l'anhydride ou le chlorure de sulfonyle) en utilisant des techniques classiques. L'alcool intermédiaire peut être préparé par cyclisation d'un composé de formule III, dans laquelle Q est un groupe hydroxyle (ou un dérivé protégé de celui-ci), dans des conditions standard.

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



[dans laquelle W est un groupe pouvant être réduit pour fournir le groupe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_4\text{R}_5$ requis ou pour fournir un dérivé protégé de $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_4\text{R}_5$, et B représente le groupe $-(\text{CH}_2)_n-$ comme défini ici ou un groupe pouvant être réduit en $-(\text{CH}_2)_n-$] ou un sel ou dérivé protégé de celui-ci.

Les groupes $-(\text{CH}_2)_2-$ et $-\text{NR}_4\text{R}_5$ requis dans la position 3 peuvent être formés selon des stades de réduction qui s'effectuent séparément ou ensemble de façon appropriée.

Les groupes B qui peuvent être réduits pour fournir le groupe $-(\text{CH}_2)_n-$ requis comprennent les groupes insaturés correspondants tels que les groupes alcényles ou alcynyles en C_2-C_5 .

Des exemples des groupes représentés par le substituant W comprennent

$-(\text{CH}_2)_2\text{NO}_2$; $-\text{CH}=\text{CHNO}_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$; $-\text{CH}_2\text{CN}$; $-\text{CH}_2\text{CHO}$; $-\text{COCH}_2\text{Z}$; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$; $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_4\text{H}_5$; $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_4\text{COR}'_5$; $-\text{COCONR}_4\text{H}_5$ et $-\text{CH}_2\text{COZ}$ (où Z est un groupe azydo ou le groupe $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ou un dérivé protégé de celui-ci et R'_5 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ou R'_5 représente le groupe OR_7 où R_7 est un groupe alkyle ou aralkyle).

Les groupes que l'on peut réduire en le fragment $-(\text{CH}_2)_2-$ comprennent le groupe insaturé correspondant et les groupes correspondants contenant un ou plusieurs groupes hydroxyles ou fonctions carbonyles.

Les groupes que l'on peut réduire en le groupe $-\text{NR}_4\text{R}_5$ où R_4 et R_5 sont tous deux un hydrogène comprennent les groupes nitro, azido, hydroxyimino et nitriles.

Dans le dernier cas, la réduction fournit le groupe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ et donc un groupe méthylène du fragment $-(\text{CH}_2)_2-$.

Un composé de formule générale I dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène peut également être préparé par réduction d'un composé correspondant, dans lequel R_5 est un groupe benzyle, par exemple avec l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que du charbon palladié à 10%.

Le groupe $-\text{NR}_4\text{R}_5$ requis dans lequel R_4 et/ou R_5 sont autres qu'un hydrogène peut être préparé par réduction d'un nitrile $-\text{CH}_2\text{CN}$ ou d'un aldéhyde $-\text{CH}_2\text{CHO}$ en présence d'une amine $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$.

Un procédé particulièrement approprié pour la préparation d'un composé de formule I dans laquelle R_4 et/ou R_5 sont autres qu'un hydrogène est l'alkylation par réduction du composé correspondant dans lequel R_4 et/ou R_5 représentent un hydrogène avec un aldéhyde ou une cétone appropriés (par exemple l'acétaldéhyde ou l'acétone) en présence d'un agent réducteur approprié. Des agents réducteurs appropriés à l'emploi dans ce procédé comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique ou un borohydrure ou cyanoborohydrure de métal alcalin (par exemple le borohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium) en utilisant les conditions décrites ci-dessus pour la réduction des composés de formule VII. Dans certains cas (par exemple pour l'introduction du groupe R_5 où R_5 est un éthyle), l'aldéhyde (par exemple l'acétaldéhyde) peut être condensé avec l'amine et l'intermédiaire ainsi formé peut ensuite être réduit par emploi d'un agent réducteur approprié.

Le groupe $-\text{NR}_4\text{R}_5$ requis dans lequel R_4 et/ou R_5 sont autres qu'un hydrogène peut aussi être préparé par réduction d'un groupe amide correspondant, par exemple de formule $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_4\text{COR}'_5$ où R'_5 est comme précédemment décrit.

Il convient de noter que le choix de l'agent réducteur et les conditions de réaction dépendent de la nature des groupes W, B et des autres groupes déjà présents sur la molécule. Il faut également noter que, lorsque A représente $-\text{CO}-$, le groupe W ne doit pas contenir de fonction amide.

Les agents réducteurs appropriés que l'on peut utiliser dans le procédé ci-dessus pour la réduction des composés de formule VII, où W représente par exemple les groupes $-(CH_2)_2NO_2$; $-CN=CHNO_2$, $-(CH_2)_2N_3$; $-CH_2CN$; $-CH_2CH=NOH$ et $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$, 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, l'oxyde de palladium ou le rhodium, qui peut être porté par exemple sur du charbon, du kieselguhr ou de l'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, et à une température de -10 à $+50^\circ C$, de préférence de -5 à $+30^\circ C$.

L'opération de réduction peut également être effectuée sur des composés de formule VII, dans laquelle W représente par exemple les groupes $-(CH_2)_2NO$; $-CH=CHNO_2$; $-(CH_2)_2N_3$; $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$ ou $-COCH_2Z$ (où Z est comme précédemment défini), en utilisant un borohydrure ou cyanoborohydrure de métal alcalin ou de métal alcalinoterreux, par exemple le borohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium ou de calcium, cette opération pouvant être effectuée de façon pratique dans un alcool, tel que le propanol ou l'éthanol, ou un nitrile, tel que l'acétonitrile, et à une température de 10 à $100^\circ C$, de préférence de 50 à $100^\circ C$. Dans certains cas, la réduction utilisant un borohydrure peut être effectuée en présence de chlorure cobalteux.

Lorsque A représente $-SO_2-$, la réduction des composés de formule VII, dans laquelle W représente par exemple $-(CH_2)_2NO_2$; $-CH=CHNO_2$; $-(CH_2)_2N_3$; $-(CH_2)_2NR_4COR'$; $-CH_2CH=NOH$; $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$; $-COCONR_4R_5$; $-CH_2COZ$ et $-COCH_2Z$ (où R'_5 et Z sont comme précédemment définis), peut également être effectuée par l'emploi d'un hydrure métallique tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium. Ce procédé peut être réalisé dans un solvant, par exemple un éther tel que le tétrahydrofuranne et, de façon appropriée, à une température de -10 à $+100^\circ C$, de préférence de 50 à $100^\circ C$.

Un mode de réalisation particulier du procédé général (D) comprend la réduction d'un composé de formule VII, dans laquelle W est le groupe $-CH_2CN$, par exemple par réduction catalytique avec l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié ou l'alumine rhodiée, facultativement en présence d'une amine HNR_4R_5 .

Des agents réducteurs appropriés que l'on peut utiliser dans la réduction du groupe B comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique. Les conditions et les catalyseurs métalliques appropriés à l'opération de réduction sont ceux décrits pour la réduction du groupe W.

Les matières de départ ou les composés intermédiaires de formule VII 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. Houlihan (1972) Wiley Interscience, New York.

Les composés de formule VII dans laquelle W est le groupe $-CH_2CHO$ peuvent être préparés par oxydation (par exemple avec le réactif de Jones) d'un composé de formule VI, dans laquelle Y est un groupe hydroxyle. On peut, pour préparer un composé de formule VII, dans laquelle W est le groupe $-CH_2CH=NOH$, traiter l'aldéhyde correspondant avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en utilisant des conditions standard.

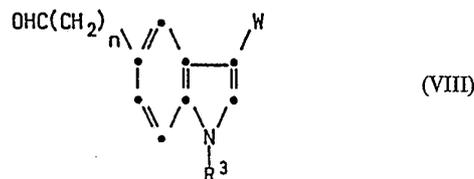
Le composé intermédiaire de formule VII, dans laquelle W est le groupe $-(CH_2)_2N_3$, peut être préparé à partir d'un composé de formule VI, dans laquelle Y est un atome d'halogène, en utilisant des modes opératoires standard.

Des agents réducteurs standard tels que le borohydrure de sodium peuvent être utilisés pour préparer un composé de formu-

le VII, dans laquelle W est le groupe $-CH(OH)CH_2NR_4R_5$, à partir du composé correspondant de formule VII, dans laquelle W est le groupe $-COCH_2NR_4R_5$.

On peut préparer un composé de formule VII, dans laquelle W est le groupe $-(CH_2)_2NR_4COR'$, par acylation de l'amine non substituée correspondante, en utilisant des modes opératoires classiques.

Les composés intermédiaires de formule VII, dans laquelle B représente un groupe alcényle en C_2-C_5 , peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale VIII:



(dans laquelle W est comme défini pour la formule générale VII et n est 0 ou un entier de 1 à 3) avec, par exemple, un sel de phosphonium approprié, en utilisant des conditions standard.

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

Par exemple, on peut préparer un composé de formule générale I, dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 et/ou R_5 sont des groupes alkyles, à partir des composés correspondants de formule I, dans laquelle un ou plusieurs de R_3 , R_4 et R_5 représentent des atomes d'hydrogène, par réaction avec un agent d'alkylation approprié tel qu'un composé de formule R_xL (dans laquelle R_x représente le groupe R_3 , R_4 ou R_5 désiré et L représente un atome ou groupe labile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe tosylate) ou un sulfate $(R_x)_2SO_4$. L'agent d'alkylation peut donc être, par exemple, un halogénure d'alkyle (par exemple l'iodure de métal 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 peut, de façon pratique, être effectuée 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 hydrides 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 carbonate de sodium ou un alcoolate de métal alcalin tel que le méthylate, l'éthylate ou le tert.-butylate de sodium ou de potassium ou le fluorure de tétrabutylammonium. Lorsqu'on emploie un halogénure d'alkyle comme agent d'alkylation, la réaction peut également être effectuée en présence d'un agent fixant les acides tel que l'oxyde de propylène ou d'éthylène. La réaction peut, de façon pratique, être effectuée à une température de -20 à $100^\circ C$.

Les composés de formule I, dans laquelle un de R_3 et R_4 ou les deux représentent un propylène, peuvent être préparés de façon semblable, en utilisant un composé approprié de formule R_xL ou $(R_x)_2SO_4$.

Selon un autre procédé général (F) on peut, pour préparer un composé de formule générale I selon l'invention ou un sel de celui-ci, soumettre un dérivé protégé de formule générale I ou un sel de celui-ci à une réaction pour éliminer le ou les groupes protecteurs.

Ainsi, dans un stade précoce de la séquence réactionnelle de 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 groupes sensibles dans la molécule pour éviter des réactions secondaires indésirables. Par exemple, il peut être nécessaire de protéger le groupe NR_4R_5 , dans lequel R_4 et/ou R_5 représentent un hydrogène, par protonation ou avec un groupe facile à éliminer à la fin de la séquence réactionnelle. Ces groupes peuvent comprendre, par

exemple, des groupes aralkyles tels que benzyle, diphenylméthyle ou triphénylméthyle, ou des groupes 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 groupe aralkyle tel que benzyle.

Le clivage ultérieur du ou des groupes protecteurs peut être effectué selon des modes opératoires classiques. Ainsi, on peut cliver un groupe aralkyle, tel que benzyle, par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur (par exemple du charbon palladié) ou du sodium et de l'ammoniaque; un groupe acyle tel que N-benzyloxycarbonyle peut être éliminé par hydrolyse avec, par exemple, le bromure d'hydrogène dans l'acide acétique ou par réduction, par exemple par hydrogénation catalytique. Le groupe 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).

Il convient de noter que dans certains des procédés généraux (A) à (E) précédemment décrits, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger les groupes sensibles dans la molécule comme il vient d'être décrit. Ainsi, un stade réactionnel comprenant la déprotection d'un dérivé protégé de formule générale I ou d'un sel de celui-ci peut être effectué après l'un quelconque des procédés (A) à (E) précédemment décrits.

Donc, les réactions suivantes dans un ordre approprié quelconque peuvent, au besoin et/ou si on le désire, être effectuées après l'un quelconque des procédés (A) à (E):

- i) élimination de groupes protecteurs, et
- ii) conversion d'un composé de formule générale I ou d'un de ses sels en un sel ou solvat (par exemple hydrate) physiologiquement acceptable de celui-ci.

Lorsqu'on désire isoler un composé de l'invention sous la forme d'un sel, par exemple sous la forme d'un sel d'addition d'acide, cela peut être effectué par traitement de la base libre de formule générale I avec un acide approprié, de préférence en une quantité équivalente ou avec le crétininesulfate 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 analogues à ceux décrits dans la demande de brevet britannique publiée N° 2035310.

De même que dans le 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 groupes désirés en un stade intermédiaire de la préparation du composé requis. Ainsi, par exemple, le groupe requis dans la position 5 peut être introduit avant ou après la cyclisation pour former le noyau indole. Il convient donc de noter que, dans de tels procédés à stades multiples, l'ordre des réactions doit être choisi de façon que les conditions réactionnelles n'aient pas d'effet sur les groupes présents dans la molécule qui doivent demeurer dans le produit final.

L'invention est, de plus, illustrée par les exemples suivants dans lesquels toutes les températures sont en degrés Celsius.

La chromatographie est effectuée soit de façon classique par emploi de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) ou par chromatographie éclair (W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, «J. Org. Chem.», 2933, 43, 1978) sur silice (Merck 9385) et par chromatographie en couche mince (CCM) sur silice (Macherly-Nagel, Polygram) sauf indication contraire. Les abréviations suivantes définissent les éluants utilisés pour la chromatographie et la CCM: (A) acétate d'éthyle/2-propanol/eau/ammoniaque 0,88: 25/15/8/2; (B) CH₂Cl₂/éthanol/ammoniaque 0,88: 89/10/1; (C) acétate d'éthyle; (D) CH₂Cl₂/éthanol/ammoniaque 0,88: 83/5/15/1,5; (E) acétate d'éthyle/cyclohexane: 1/1; (F) éther/méthanol: 9/1; (G) acétate d'éthyle/méthanol: 9/1; (H) éther; (I) acétate d'éthyle/2-propanol/eau/ammoniaque 0,88: 200/15/8/2; (J) acétate d'éthyle/2-propanol/eau/ammoniaque 0,88: 100/15/8/2; (K) acétate d'éthyle/2-

propanol/eau/ammoniaque 0,88: 50/15/8/2; (L) CH₂Cl₂/éthanol/ammoniaque 0,88: 87/12/1,2; (M) CH₂Cl₂/éthanol/ammoniaque 0,88: 95/5/0,5; (N) CH₂Cl₂/éthanol/ammoniaque 0,88: 91/8/0,8.

Les intermédiaires sont soumis à un contrôle ordinaire de la pureté par CCM avec emploi de la lumière ultraviolette pour la détection et de réactifs pulvérisés tels que le permanganate de potassium (KMnO₄). De plus, on détecte les intermédiaires indoliques par pulvérisation avec du sulfate cérique (Ce IV) aqueux et les tryptamines par pulvérisation avec une solution d'acide iodoplatinique (IPA) ou de sulfate cérique.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire protonique (¹H) (RMN) sont obtenus soit à 90 MHz en utilisant un appareil Varian EM 390, soit à 250 MHz en utilisant un appareil Bruker AM ou WM 250: s = singulet; d = doublet; t = triplet; m = multiplet, et q = quadruplet.

Intermédiaire 1

Chlorhydrate de 4-hydrazinobenzène-acétonitrile

On ajoute goutte à goutte une solution de 4,0 g de nitrite de sodium dans 34 ml d'eau entre -5° et -2° à une suspension de 7,6 g de 4-aminobenzène-acétonitrile dans 80 ml d'acide chlorhydrique concentré et on poursuit l'agitation à -2° pendant 20 minutes. On filtre le mélange et on ajoute le filtrat goutte à goutte entre 0° et 5° à une solution de 65 g de chlorure d'étain (II) dihydraté dans 130 ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse le mélange se réchauffer à la température ordinaire pendant une nuit (17 heures), on sépare le précipité par filtration, on lave avec de l'acide chlorhydrique concentré, de l'éthanol absolu froid et de l'éther anhydre, et on sèche pour obtenir le sel du titre sous la forme d'une poudre (6,05 g), p.f. 207-210° (mousse).

Intermédiaire 2

3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-acétonitrile

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 3,15 g de l'intermédiaire 1 et 4,95 g d'acétal diéthylique du 4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)butanal dans 150 ml d'acide acétique aqueux (25%), on refroidit, on sépare le précipité par filtration et on lave avec de l'eau (2 × 20 ml) puis de l'éther (100 ml). On triture le produit brut avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (3,2 g), p.f. 185-186°.

Intermédiaire 3

Sulfate de 2-[2-[5-(2-aminoéthyl)-1H-indole-3-yl]éthyl]-1H-iso-indole-1,3-(2H)-dione

On hydrogène sur PdO sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 0,96 g) à la température ordinaire et à 4,8 bar pendant 24 heures une suspension de 0,96 g de l'intermédiaire 2 dans 100 ml de méthanol contenant 0,58 g d'acide sulfurique concentré. On sépare le catalyseur par filtration, on lave avec du méthanol et on évapore le filtrat à sec pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une huile (1,4 g).

Intermédiaire 4

Chlorhydrate de 2-[2-[5-(2-aminoéthyl)-1H-indole-3-yl]éthyl]-1H-iso-indole-1,3-(2H)-dione

On hydrogène, sur PdO sur charbon (pâte aqueuse à 50%, 3,0 g) à la température ordinaire et sous pression pendant 24 heures, une solution de 1,5 g de l'intermédiaire 2 dans 400 ml de méthanol contenant 0,6 ml d'acide chlorhydrique concentré. On sépare le catalyseur par filtration, on lave avec du méthanol et on évapore le filtrat à sec pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une mousse (1,2 g), CCM (A): Rf = 0,6.

Intermédiaire 5

3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-carboxaldéhyde, ¼H₂O

On ajoute environ 2 g de nickel de Raney à une solution agitée

de 4,98 g de 3-[2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-carbonitrile et 10,6 g d'hypophosphite de sodium dans 100 ml de pyridine, 50 ml d'eau et 50 ml d'acide acétique. On chauffe le mélange à environ 50° pendant 6 heures en rajoutant périodiquement du nickel de Raney (5 × environ 2 g). Après refroidissement, on filtre le mélange et on dilue le filtrat avec 1250 ml d'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 × 500 ml). On lave les extraits organiques combinés avec de l'acide chlorhydrique (2N; 2 × 500 ml), on sèche (MgSO₄), on évapore sous vide et on effectue une distillation azeotrope avec du toluène (2 × 100 ml) pour obtenir l'aldéhyde du titre sous la forme d'un solide (4,6 g). On purifie un échantillon (0,53 g) par chromatographie (C) pour obtenir l'aldéhyde du titre pur sous la forme d'un solide (0,49 g), p.f. 202-203°.

Intermédiaire 6

(E)-3-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-yl]-2-propénitrile

On ajoute lentement une solution de 1,6 ml de cyanométhylphosphonate de diéthyle dans 40 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre à une suspension agitée de NaH (80%; 0,30 g) dans 40 ml de THF sous azote. Après 10 minutes, on ajoute à la solution limpide obtenue une solution de 1,70 g de l'intermédiaire 5 dans 40 ml de THF et on agite le mélange à la température ordinaire pendant 19 heures. On soumet ensuite la solution à un partage entre 200 ml d'acide chlorhydrique 1N contenant 50 g de NaCl et de l'acétate d'éthyle (3 × 150 ml). On sèche les extraits organiques combinés (MgSO₄) et on évapore à sec pour obtenir un solide (1,53 g) que l'on purifie par chromatographie (E) pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide cristallin (1,13 g), p.f. 232-234°.

Intermédiaire 7

4-[2-[4-(Diméthylamino)butylidène]hydrazino]benzène-acétonitrile

On ajoute 9,45 g de 4,4-diéthoxy-N,N-diméthylbutanamine à une suspension agitée de 9,2 g de l'intermédiaire 1 dans 200 ml d'eau désionisée à la température ordinaire sous azote, on ajoute 22 ml d'acide chlorhydrique 2N (pH 2) et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 5 heures. On alcalinise la solution limpide avec 200 ml de NaHCO₃ aqueux à 8% et on extrait avec CHCl₃ (3 × 200 ml). On sèche les couches organiques (MgSO₄) et on évapore pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une huile (15,6 g). CCM (silice, B): Rf = 0,35.

Intermédiaire 8

Oxalate de 5-(cyanométhyl)-N,N-diméthyl-1H-indole-3-éthanamine

On chauffe 15,4 g de l'intermédiaire 7 sous reflux avec 108 g d'ester polyphosphate dans 200 ml de CHCl₃ avec agitation sous azote pendant 8 minutes. On verse le mélange sur de la glace, on ajoute 500 ml de NaHCO₃ aqueux à 8% et, après 20 minutes d'agitation, on sépare les couches et on extrait la couche aqueuse avec CHCl₃ (3 × 400 ml). On alcalinise de plus la couche aqueuse à pH 9 avec 200 ml de Na₂CO₃ 2N, on ajoute du NaCl solide et on extrait le mélange avec CHCl₃ (3 × 400 ml). On sèche les couches organiques combinées (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (40,2 g). On soumet l'huile à un partage entre 200 ml d'acétate d'éthyle et de l'acide chlorhydrique 2N (4 × 40 ml); on alcalinise les couches aqueuses (200 ml de NaOH 2N et 20 ml de NaOH 5N) et on extrait avec de l'acétate d'éthyle (4 × 100 ml). On lave les dernières couches organiques avec de l'eau salée, on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (9,3 g). La purification par chromatographie éclair (B et D) fournit une première récolte (1,91 g) sous la forme d'une huile et une seconde récolte (4,0 g) également sous la forme d'une huile. On dissout l'huile de la seconde récolte dans 10 ml de méthanol chaud et on ajoute 1,59 g d'acide oxalique dans du méthanol chaud. Par refroidissement des cristaux déposent et, après refroidissement dans la glace, on sépare les cristaux par filtration, on lave au méthanol et on sèche pour obtenir le composé du titre (4,0 g), p.f. 183,5-187°.

Intermédiaire 9

Dioxalate de N³,N³-diméthyl-1H-indole-3,5-diéthanamine

On soumet 3,17 g de l'intermédiaire 8 à un partage entre 100 ml de NaHCO₃ aqueux à 8% et CH₂Cl₂ (3 × 80 ml), on sèche les couches organiques (MgSO₄) et on évapore pour obtenir la base libre sous la forme d'une huile (2,41 g). On hydrogène l'huile à 40° et 4,8 bar sur 1,0 g d'alumine rhodiée à 5% dans 200 ml d'ammoniac éthanolique à 7% p/p pendant 15,5 heures. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le solvant pour obtenir une huile (2,58 g). On dissout une portion (1,37 g) de l'huile dans 6 ml de méthanol et on ajoute 1,12 g d'acide oxalique dans 2 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther anhydre fournit une gomme que l'on triture avec de l'éther anhydre pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (1,79 g), p.f. 160-170° (mousse).

Intermédiaire 10

Dichlorhydrate de N³,N³-diméthyl-1H-indole-3,5-diéthanamine

On hydrogène 2,40 g de l'intermédiaire 8 à 3,8 bar sur du charbon palladié à 10% (pâte aqueuse à 50%; au départ 1,2 g, puis addition de 2,4 g après 25 heures et de 1,2 g après 70 heures) dans 240 ml d'éthanol contenant 2,4 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant 138 heures. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le solvant pour obtenir une mousse (2,81 g) dont on soumet un échantillon (environ 0,7 g) à un partage entre 100 ml de Na₂CO₃ aqueux saturé et de la butanone (3 × 70 ml). On lave les couches organiques avec de l'eau salée, on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (0,57 g). On purifie un échantillon (169 mg) de l'huile par chromatographie éclair pour obtenir une huile (46 mg). CCM (A): Rf = 0,35.

Exemple 1

Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

i) N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide

On traite une solution de 1,4 g d'intermédiaire 3 dans 10 ml de pyridine à 5° avec 0,46 ml de chlorure de méthanesulfonyle. Après 24 heures à la température ordinaire, on verse le mélange sur 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 g de glace. On recueille le solide obtenu et on purifie par chromatographie (F) pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une mousse (0,45 g). CCM (C): Rf = 0,2.

ii) Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

On traite une solution de 0,29 g du produit du stade i) dans 5 ml d'éthanol et 2 ml de tétrahydrofurane avec 0,2 ml d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on évapore la solution à sec et on soumet le solide obtenu à un partage entre 50 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'une solution saturée de K₂CO₃. On extrait la couche aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (3 × 50 ml), on sèche la couche organique (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile. On dissout celle-ci dans 20 ml d'un mélange chaud d'éthanol et d'eau (9/1) et on traite avec une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1; 2M; 0,3 ml). Par refroidissement, le composé du titre cristallise (0,16 g), p.f. 209-210°.

RMN δ (D₂O) comprend: 2,8-3,5 (14H, m), —CH₂CH₂NHSO₂Me et CH₂CH₂NH₂ et créatinine N—Me; 7,2 (1H, dd, indole-6) et 7,5-7,7 (2H, m, indole-4 et indole-7).

Exemple 2

Composé du N-[2-[3-[2-(méthylamino)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (2:2:2:1)

i) *N*-[2-[3-[2-[(méthylsulfonyl)amino]éthyl]-1*H*-indole-5-yl]éthyl]-formamide, $\frac{1}{4}$ H₂O

On porte à reflux pendant 48 heures une solution de 0,98 g du produit de l'exemple 1 sous la forme de la base libre dans 50 ml de formiate d'éthyle et 50 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous vide et on soumet le résidu à un partage entre 25 ml d'acide sulfurique 1N et 50 ml d'acétate d'éthyle. On extrait la couche aqueuse avec 25 ml d'acétate d'éthyle et on lave les extraits organiques combinés avec 25 ml d'eau salée, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore sous vide pour obtenir une huile. La purification par chromatographie sur colonne (C et F) fournit une mousse. Par trituration avec de l'acétate d'éthyle, on obtient le composé du titre sous la forme d'un solide (0,15 g), p.f. 89-91°.

ii) *Composé du N*-[2-[3-[2-(méthylamino)éthyl]-1*H*-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (2:2:2:1)

On ajoute goutte à goutte sous azote une solution de 0,6 g du produit du stade i) dans 200 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre à une suspension agitée de 0,7 g de LiAlH₄ dans 14 ml de THF anhydre. On porte le mélange à reflux pendant 5 heures, on refroidit dans la glace et on décompose l'excès de réactif par addition ménagée d'eau à 10% dans le THF. On ajoute 50 ml d'eau salée et 100 ml d'acétate d'éthyle, on sépare par filtration la matière insoluble et on extrait la couche aqueuse avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques combinés avec 50 ml d'eau salée, on sèche (Na₂SO₄) et on évapore sous vide pour obtenir une huile. On dissout l'huile dans un mélange chaud de 24 ml d'éthanol et 3 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1; 2M; 0,5 ml). La filtration du mélange refroidi fournit le composé du titre sous la forme d'un solide (0,37 g), p.f. 222-224°.

RMN δ (D₂O) comprend: 2,6-3,6 (17H, m, CH₂CH₂NHMe et CH₂CH₂NHSO₂Me et créatinine N—Me).

Exemple 3

Composé du N-[3-[3-(2-aminoéthyl)-1*H*-indole-5-yl]propyl]méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

i) *Hémisulfate de la 2*-[2-[5-(3-aminopropyl)-1*H*-indole-3-yl]éthyl]-1*H*-iso-indole-1,3-(2*H*)-dione

On hydrogène, à la température ordinaire et sous pression, une solution de 0,95 g de l'intermédiaire 6 dans 550 ml de méthanol et 1,0 ml d'acide sulfurique sur du charbon palladié à 10% préalablement réduit (pâte aqueuse à 50%; 2,08 g) pendant 0,5 heure jusqu'à ce que la fixation d'hydrogène (201 ml) cesse. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir une huile (4,7 g). CCM (A): Rf = 0,3.

ii) *N*-[3-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2*H*-iso-indole-2-yl)éthyl]-1*H*-indole-5-yl]propyl]méthanesulfonamide

On agite énergiquement à la température ordinaire pendant 24 heures un mélange de 4,7 g du produit du stade i), 1,0 ml de chlorure de méthanesulfonyle, 300 ml d'une solution à 8% de NaHCO₃ et 250 ml d'acétate d'éthyle en rajoutant 1,0 ml de chlorure de méthanesulfonyle après 17 heures. On sépare le mélange (qui contient un solide insoluble) et on extrait de plus la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (2 × 200 ml). On lave les extraits organiques combinés avec 200 ml d'acide chlorhydrique 2N, on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (0,49 g) que l'on purifie par chromatographie sur une colonne de silice (H). Lorsqu'on laisse les fractions appropriées reposer, le composé du titre cristallise rapidement sous la forme d'un solide (0,1 g), p.f. 165-167°.

iii) *Composé du N*-[3-[3-(2-aminoéthyl)-1*H*-indole-5-yl]propyl]méthanesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)

On traite une solution de 0,48 g du produit du stade ii) dans 100 ml d'éthanol avec 1,0 ml d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à

reflux pendant 1 heure 20 minutes. Après refroidissement, on évapore la solution sous vide et on soumet à une distillation azéotrope avec de l'éthanol (2 × 50 ml) pour obtenir un solide que l'on soumet à un partage entre 100 ml d'une solution 2N de Na₂CO₃ et de l'acétate d'éthyle (3 × 100 ml). On sèche les extraits organiques combinés (MgSO₄) et on évapore à sec pour obtenir une huile que l'on dissout dans un mélange chaud de 64 ml d'éthanol et 8 ml d'eau, et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1:1; 2M; 0,56 ml). Par refroidissement, le sel du titre cristallise (0,43 g), p.f. 212-214°.

RMN δ (DMSO-d₆) comprend: 2,6-3,2 (14H, m, CH₂CH₂CH₂, NHSO₂Me, CH₂CH₂NH₂ et créatinine N—Me); 6,8-7,5 (4H, m, aromatiques) et 10,9 (1H, d, indole-1).

Exemple 4

Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1*H*-indole-5-yl]éthyl]acétamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (10:12:11:20)

i) *N*-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2*H*-iso-indole-2-yl)éthyl]-1*H*-indole-5-yl]éthyl]acétamide, $\frac{1}{4}$ H₂O

On refroidit au bain glacé une solution de 0,3 g de l'intermédiaire 4 dans 10 ml de pyridine et on traite goutte à goutte avec agitation avec 0,3 ml d'anhydride acétique. On agite la solution à la température ordinaire pendant 1 heure, on dilue avec 15 ml d'eau et on agite pendant 15 minutes. On verse la solution obtenue dans 50 ml d'acide chlorhydrique 2N et on extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 × 50 ml). On lave les extraits combinés avec 50 ml d'acide chlorhydrique 2N, 50 ml de Na₂SO₃ 2N, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore sous vide pour obtenir une mousse que l'on purifie par chromatographie (C) pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (0,125 g); p.f. 165-168°.

ii) *Composé du N*-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1*H*-indole-5-yl]éthyl]acétamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (10:12:11:20)

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 0,5 g du produit du stade i) dans 100 ml d'éthanol contenant 1,0 ml d'hydrate d'hydrazine, on évapore sous vide et on réévapore avec de l'éthanol (2 × 20 ml). On soumet le solide obtenu à un partage entre 100 ml d'une solution 2N de Na₂CO₃ et de l'acétate d'éthyle (2 × 100 ml). On sèche les extraits organiques combinés (Na₂SO₄) et on évapore sous vide pour obtenir une huile que l'on dissout dans un mélange chaud de 16 ml d'éthanol et 2 ml d'eau et qu'on traite avec une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1; 2M; 0,5 ml). Par refroidissement, le sel du titre cristallise (0,3 g); p.f. 211-214°.

RMN δ (D₂O) comprend 2,95 (3H, s, NHCOMe) et 2,7-3,6 (11H, m, CH₂CH₂NHCO, CH₂CH₂NH₂ et créatinine N—Me).

Exemple 5

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-indole-5-yl]éthyl]acétamide

On ajoute 0,4 g de l'intermédiaire 10 à la température ordinaire à une solution agitée de 0,5 ml de triéthylamine dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 5 minutes. On refroidit le mélange à 0°, on ajoute 0,15 ml d'anhydride acétique et on poursuit l'agitation pendant 4 heures entre 0° et 10°. On soumet le mélange à un partage entre 65 ml d'une solution saturée de Na₂CO₃ et de la butanone (3 × 50 ml); on lave les couches organiques avec de l'eau salée, on sèche (MgSO₄) et on évapore pour obtenir une huile (0,64 g). La purification par chromatographie éclair (B et D) fournit une huile (139 mg) que l'on dissout dans 2 ml de méthanol et que l'on combine avec un autre échantillon (57 mg) que l'on a préparé de façon semblable. On ajoute 77 mg d'acide oxalique dans 0,5 ml de méthanol. L'addition d'éther anhydre forme un précipité que l'on sépare par filtration, qu'on lave avec de l'éther anhydre et qu'on sèche pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (205 mg), p.f. 85-93° (mousse).

RMN δ (DMSO) comprend 1,81 (3H, s, NHCOMe); 2,7-3,0 (8H, m, NMe_2 et $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,08 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$); 7,98 (1H, t, CONH) et 10,9 (1H, d, indole-1).

Exemple 6

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide

On ajoute 0,905 g de l'intermédiaire 10 à une solution agitée de 1,26 ml de triéthylamine dans 50 ml de CH_2Cl_2 anhydre à la température ordinaire sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 5 minutes. On ajoute 0,282 ml de chlorure de méthanesulfonyle en refroidissant à 0° et on laisse le mélange se réchauffer à la température ordinaire avec agitation pendant 5 heures. On verse le mélange dans 60 ml d'une solution 2N de Na_2CO_3 et on extrait avec CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml); on sèche les couches organiques (MgSO_4) et on évapore pour obtenir une gomme (0,85 g). La purification par chromatographie sur une colonne courte (B, D, I, J et K) fournit une huile (65 mg) que l'on dissout dans 1 ml de méthanol. On ajoute 25 mg d'acide oxalique dans 0,5 ml de méthanol. L'addition d'éther anhydre forme un précipité qu'on lave avec de l'éther anhydre et qu'on sèche pour obtenir le sel du titre sous la forme d'un solide (38 mg); p.f. 159-165° (mousse).

RMN δ (DMSO) comprend 2,9-3,0 (11H, m, NMe_2 et $\text{Me-SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 3,0-3,4 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ et $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 7,15 (1H, t, SO_2NH) et 10,93 (1H, d, indole-1).

Exemple 7

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]1H-indole-5-yl]éthyl]benzamide

On ajoute 0,53 ml de chlorure de benzoyle à une solution agitée de 0,95 g de l'intermédiaire 9 sous la forme de la base libre et 0,7 ml de triéthylamine dans 40 ml de CH_2Cl_2 anhydre à la température ordinaire sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 1 heure 40 minutes. On lave le mélange avec 20 ml de NaHCO_3 aqueux à 8% et de l'eau (2 \times 20 ml), on sèche (MgSO_4) et on évapore le solvant. On combine l'huile obtenue (1,47 g) avec une autre portion préparée de façon semblable et on purifie par chromatographie éclair (B et L) pour obtenir une mousse que l'on dissout dans 2 ml de méthanol et on ajoute une solution de 230 mg d'acide oxalique dans 1 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther anhydre forme un précipité qu'on lave à l'éther anhydre et qu'on sèche pour obtenir le sel du titre sous la forme d'un solide (0,873 g), p.f. 158-160°.

RMN δ (DMSO) comprend: 2,80 (6H, s, NMe_2); 2,95 (2H, t, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,06 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$); 3,55 (2H, q, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 7,44-7,6 (4H, m, phényle (m et p) et indole-4); 8,63 (1H, t, CONH) et 10,95 (1H, d, indole-1).

Exemple 8

Oxalate de N-[2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]benzènesulfonamide

On ajoute 0,61 ml de chlorure de benzènesulfonyl à une solution agitée de 0,98 g de l'intermédiaire 9 sous la forme de la base libre et 0,72 ml de triéthylamine dans 400 ml de CH_2Cl_2 anhydre à la température ordinaire sous azote et on poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant 1 heure 40 minutes. On lave le mélange avec 20 ml de NaHCO_3 aqueux à 8% et de l'eau (2 \times 20 ml), on sèche (MgSO_4) et on évapore pour obtenir une mousse (0,98 g). On la combine avec un produit préparé de façon semblable et on purifie les échantillons combinés par chromatographie (M et N). On dissout la mousse obtenue (0,607 g) dans 2 ml de méthanol et on ajoute 154 mg d'acide oxalique dans 1 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther anhydre forme un précipité qu'on lave par décantation avec de l'éther anhydre, qu'on sépare par filtration et qu'on sèche pour obtenir le sel du titre sous la forme d'un solide (0,702 g), p.f. environ 80-90° (mousse).

RMN δ (DMSO) comprend 2,7-2,85 (8H, m, NMe_2 et $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2,95-3,1 (6H, m, $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$); 7,37 (1H, s large, SO_2NH); 7,55-7,7 (4H, m, Ph (m et p) et indole-4) et 10,9 (1H, s, indole-1).

Exemple 9

i) *Composé du N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]benzamide et de l'acétate d'éthyle (2:1)*

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,72 ml de chlorure de thionyle dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre sous azote à une solution agitée et glacée de 1,41 g d'acide benzoïque dans un mélange de 8,00 ml de triéthylamine et 80 ml de tétrahydrofurane anhydre. On agite la solution dans la glace pendant 1 heure, on ajoute 2,13 g de l'intermédiaire 4 et on poursuit l'agitation pendant 0,75 heure. On soumet la suspension obtenue à un partage entre 250 ml de Na_2CO_3 2N et de l'acétate d'éthyle (2 \times 250 ml). On lave les extraits organiques combinés avec de l'eau (2 \times 250 ml) et 250 ml de Na_2CO_3 2N, on sèche (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. On chromatographie (E) l'huile résiduelle (3,1 g). On combine les fractions requises et on concentre sous vide pour obtenir le composé du titre sous la forme d'une mousse (0,92 g) p.f. 75-82°.

ii) *Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]éthyl]benzamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)*

On agite à reflux pendant 3,5 heures une solution de 0,90 ml d'hydrate d'hydrazine et 0,67 g du produit du stade i) dans 25 ml d'éthanol puis on laisse refroidir. On concentre la suspension obtenue sous vide et on soumet le solide résiduel à un partage entre 50 ml de Na_2CO_3 2N et de l'acétate d'éthyle (3 \times 50 ml). On sèche ensuite les extraits organiques combinés (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. On dissout la gomme résiduelle (0,47 g) dans un mélange chaud de 40 ml d'éthanol et 5 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1; 2M; 0,76 ml). On sépare par filtration le solide qui cristallise par refroidissement, on lave successivement avec 27 ml d'un mélange 8/1 d'éthanol et d'eau et 10 ml d'éthanol et on sèche à 60° pendant 8 heures pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (0,60 g); p.f. 228-229,5°.

RMN δ (D_2O) comprend: 3,0-3,25 (9H, m, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ et créatinine NMe); 3,68 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$) et 7,4-7,64 (7H, m, phényle, indole-4 et indole-7).

Exemple 10

i) *N-[2-[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indole-2-yl)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]benzènesulfonamide*

On ajoute goutte à goutte sous azote une solution de 2,38 ml de chlorure de benzènesulfonyl dans 25 ml de diméthylformamide anhydre à une suspension glacée agitée de 2,0 g de l'intermédiaire 4 dans un mélange de 3,0 ml de triéthylamine, 50 ml de tétrahydrofurane anhydre et 25 ml de diméthylformamide anhydre et on poursuit l'agitation pendant 2,75 heures. On laisse la suspension reposer à la température ordinaire pendant une nuit et on la soumet à un partage entre 500 ml de Na_2CO_3 2N et de l'acétate d'éthyle (2 \times 500 ml). On lave les extraits organiques combinés avec de l'eau (2 \times 500 ml) et 500 ml de Na_2CO_3 2N, on sèche (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. On chromatographie (E) la mousse résiduelle (2,41 g). On combine les fractions requises et on concentre sous vide pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (0,73 g); p.f. 183-184°.

ii) *Composé du N-[2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indole-5-yl]éthyl]benzènesulfonamide, de la créatinine, de l'acide sulfurique et de l'eau (1:1:1:1)*

On agite à reflux pendant 4,25 heures une suspension de 0,60 g du produit du stade i) et 0,75 ml d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml d'éthanol. On évapore sous vide la suspension obtenue et on soumet le solide résiduel à un partage entre 25 ml de Na_2CO_3 2N et de l'acétate d'éthyle (3 \times 25 ml). On sèche ensuite les extraits organiques

combinés (Na_2SO_4) et on concentre sous vide. On dissout la gomme résiduelle (0,46 g) dans un mélange chaud de 36 ml d'éthanol et 4,5 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse de créatinine et d'acide sulfurique (1/1; 2M; 0,68 ml). On sépare par filtration le solide qui cristallise par refroidissement, on lave avec un mélange d'éthanol et d'eau (8/1; 2×5 ml) et de l'éthanol (2×5 ml), puis on sèche sous vide à 60° pendant 6 heures pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide (0,48 g); p.f. 216-217,5°.

RMN δ (DMSO) comprend: 2,78 (2H, t, $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2,85-3,2 (9H, m, SO_2NHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ et créatinine N-Me); 7,2-7,4 (3H, m, indole-2, indole-7 et SO_2NH); 7,5-8,0 (6H, m-phényle et indole-4) et 10,9 (1H, s, indole-1).

Les exemples suivants illustrent des formulations pharmaceutiques selon l'invention, contenant comme ingrédient actif le N-[2-[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indole-5-yl]éthyl]méthanesulfonamide. D'autres composés de l'invention peuvent être formulés d'une manière similaire.

Comprimés pour administration orale

Compression directe

	mg/comprimé
Principe actif	2,4
Hydrogénophosphate de calcium BP*	95,10
Croscarmellose sodium USP	2,0
Stéarate de magnésium BP	0,50
Poids de compression	100 mg

* d'un degré adapté à la compression directe

L'ingrédient actif est tamisé avant l'utilisation. L'hydrogénophosphate de calcium, le croscarmellose sodium et l'ingrédient actif sont pesés dans un sac propre en polyéthylène. Les poudres sont mélangées par agitation vigoureuse, puis le stéarate de magnésium est

pesé et ajouté au mélange qui est encore agité. Le mélange est alors comprimé en utilisant une machine à comprimés Manesty F3 équipée de poinçons plats de 5,5 mm à angles biseautés, en comprimés, en vue d'atteindre un poids de compression de 100 mg.

Les comprimés peuvent aussi être préparés par toute méthode conventionnelle, telle la granulation par voie humide.

Des comprimés ayant une résistance différente peuvent être préparés en changeant le rapport du principe actif au lactose ou le poids de compression et en utilisant des poinçons convenables.

Les comprimés peuvent être revêtus d'un film en utilisant des matériaux adaptés à la formation du film, tel que l'hydroxypropylcellulose, en utilisant des techniques standard.

Alternativement, les comprimés peuvent être revêtus de sucre.

15 Injection pour administration intraveineuse

	mg/ml
Principe actif	0,6 mg
Chlorure de sodium BP	comme nécessaire
Eau pour injection BP	1,0 ml

Le chlorure de sodium peut être additionné pour ajuster la tonicité de la solution et le pH peut être ajusté, en utilisant un acide ou une base, de façon à obtenir une stabilité optimale et/ou à faciliter la solution du principe actif. Alternativement, des sels tampons convenables peuvent être utilisés.

La solution est préparée, clarifiée et remplie dans des ampoules de taille appropriée, scellées par fusion du verre. L'injection est stérilisée par chauffage dans un autoclave en utilisant un des cycles acceptables.

Alternativement, la solution peut être stérilisée par filtration et remplie dans des ampoules stériles sous des conditions aseptiques. La solution peut être stockée sous une atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz convenable.