

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26.12.89.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : 28.06.91 Bulletin 91/26.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
 recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
 apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE POULENC SANTE société
 anonyme — FR.

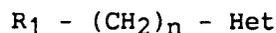
⑦2 Inventeur(s) : Gueremy Claude, Malleron Jean-Luc et
 Mignani Serge.

⑦3 Titulaire(s) :

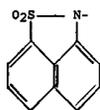
⑦4 Mandataire :

⑤4 Dérivés hétérocycliques, leur préparation et les médicaments les contenant.

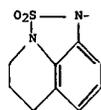
⑤7 Composés de formule



dans laquelle
 - R₁ représente un reste de formule



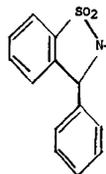
(A)



(B)



(C)



(D)



(E)



(F)

- n est égal à 2 ou 3,
 - Het représente un radical pipéridino substitué en position -4 par une chaîne -(CH₂)_m-R₂- ou =CH-R₂-, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl- 1 substitué en position -4 par une chaîne -(CH₂)_m-R₂ ou pipérazinyl-1 substitué en position -4 par une chaîne -(CH₂)_m-R₂,
 - m est égal à 1 ou 2,
 - R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 (éventuellement substitué par un atome d'halogène et/ou sur l'atome d'azote par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée), indolyl-1 ou -2 ou indényl-1 ou -2,
 étant entendu que lorsque R₁ représente un reste de formule (A) ou (B), n est égal à 2, Het représente un radical pipéridino substitué en position -4 par une chaîne -(CH₂)_m-R₂, R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 éventuellement substitué par un atome d'halogène, m est différent de 1, leur préparation et les médicaments les contenant.



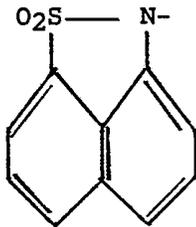
La présente invention concerne des composés de formule:



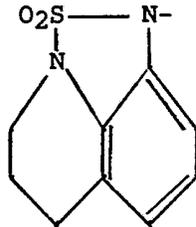
leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

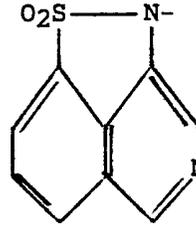
5 - R_1 représente un reste de formule



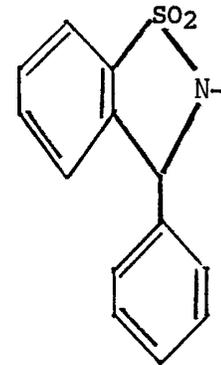
(A)



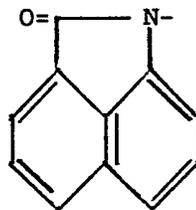
(B)



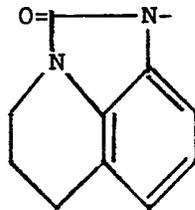
(C)



(D)



(E)



(F)

- n est égal à 2 ou 3,

10 - Het représente un radical pipéridino substitué en position -4 par une chaîne $-(CH_2)_m-R_2$ ou $=CH-R_2$, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par une chaîne $-(CH_2)_m-R_2$ ou pipérazinyl-1 substitué en position -4 par une chaîne $-(CH_2)_m-R_2$,

- m est égal à 1 ou 2,
 - R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 (éventuellement substitué par un atome d'halogène et/ou sur l'atome d'azote par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée), indanyl-1 ou -2 ou indényl-1 ou -2,
 5 étant entendu que lorsque R₁ représente un reste de formule (A) ou (B), n est égal à 2, Het représente un radical pipéridino substitué en position -4 par une chaîne -(CH₂)_m-R₂, R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 éventuellement substitué par un atome d'halogène, m est différent de 1.
 10

L'invention concerne également les sels des composés de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

Dans la formule (I) les atomes d'halogène sont de préférence des atomes de fluor.

15 Les composés de formule (I) peuvent être préparés par action d'un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle R₁ et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de
 20 formule :



dans laquelle Het a les mêmes significations que dans la formule (I).

25 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide ou un mélange de ces solvants, en présence d'une base telle qu'un bicarbonate de métal alcalin ou une amine tertiaire telle qu'une trialkylamine, à la température d'ébullition du solvant.

30 Les dérivés halogénés de formule (II) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé dihalogéné de formule :



5 dans laquelle Hal et X représentent un atome d'halogène et n a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide en présence d'hydrure de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

10 Le dérivé de formule (IV) pour lequel R₁ représente un reste de formule (B) peut être obtenu par action d' amino-8 tétrahydro-1,2,5,6 quinoléine sur le sulfamide.

15 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diglyme, à une température comprise entre 100 et 170°C.

Le dérivé de formule (IV) pour lequel R₁ représente un reste de formule (C) peut être obtenu par cyclisation du bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide.

20 Cette cyclisation s'effectue, de préférence au moyen d'une base comme un hydrure de métal alcalin, dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

25 Le bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide peut être préparé par action de l'ammoniac sur le chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle, de préférence, au sein du tétrahydrofuranne, à une température variant de -50 à +20°C.

30 Le chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle peut être préparé par action de nitrite de sodium sur l' amino-5 bromo-4 isoquinoléine en présence d'acide chlorhydrique à une température voisine de 0°C puis de dioxyde de soufre dans l'acide acétique en présence de chlorure cuivreux à une température voisine de 20°C.

L' amino-5 bromo-4 isoquinoléine peut être obtenue par

réduction de la bromo-4 nitro-5 isoquinoléine. Cette réduction est effectuée, de préférence, au moyen de chlorure stanneux et d'acide chlorhydrique à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

5 La bromo-4 nitro-5 isoquinoléine peut être préparée par application de la méthode décrite par M. D. NAIR et coll., Indian J. Chem. Soc., 5, 224 (1967).

Le dérivé de formule (IV) pour lequel R_1 représente un reste de formule (D) peut être préparé par hydrolyse du N-tert-butyl (α hydroxybenzyl)-2 benzènesulfonamide.

10 Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'acide sulfurique, à une température comprise entre 20 et 30°C.

Le N-tert-butyl (α -hydroxybenzyl)-2 benzènesulfonamide peut être obtenu par action de butyllithium sur le N-tert-butylbenzènesulfonamide puis de benzaldéhyde.

15 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, à une température de 0°C.

Le N-tert-butylbenzènesulfonamide peut être obtenu par application de la méthode décrite par G. LOMBARDINO et coll., J. Org. Chem., 36, 1843 (1971).

20 Le dérivé de formule (IV) pour lequel R_1 représente un reste de formule (F) peut être préparé par action d'amino-8 tétrahydro-1,2,5,6 quinoléine sur l'urée.

25 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diglyme ou le toluène, à une température comprise entre 100 et 170°C.

30 Les dérivés de formule (III) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par C. GUEREMY et coll., J. Med. Chem., 23, 1306 (1980) ; C.S. RUNTY et coll., gazz. Chem. Ital., 81, 613 (1951) ; A.O.M. STOPPANI, Revista Argentina Microbiologica, 19, 121 (1987) ; C. GUEREMY et coll. brevet EP 42322 et V. SNIECKUS, Can. J. Chem., 51, 792 (1973) et dans les exemples.

35 Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un radical indolyl-2 ou -3 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle et éventuellement substitué par un atome d'halogène peuvent également être obtenus par alkylation d'un composé de formule (I)

correspondant pour lequel R₂ représente un radical indolyl-2 ou 3 éventuellement substitué par un atome d'halogène.

5 Cette alkylation s'effectue généralement au moyen d'une halogènure d'alkyle en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le dioxanne, à une température voisine de 20°C.

10 Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés précédemment sont traités selon des méthodes classiques physiques (évaporation, extraction, distillation, cristallisation, chromatographie ...) ou chimiques (formation des sels ...).

15 Les composés de formule (I), sous forme de base libre peuvent être transformé en sel d'addition avec les acides par action d'un acide minéral ou organique dans un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un solvant chloré ou un éther.

20 Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des inhibiteurs de la recapture de 5HT et sont donc utiles dans le traitement de la dépression, des troubles obsessionnels, de l'obésité, des troubles de la conduite alimentaire notamment les excès d'alcool, ainsi que des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, des attaques de panique et de la douleur.

25 L'affinité de ces produits vis-à-vis du site de liaison de la paroxétine (reflet de l'inhibition de la recapture de 5HT) a été mesurée par la méthode de E. HABERT et coll., Eur. J. Pharmacol., 118, 107 (1985).

Dans ce test, les composés de formule (I) présentent une CI₅₀ inférieure à 25nM.

30 Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Ils sont généralement atoxiques à 300 mg/kg par voie orale chez la souris en administration unique.

Les composés les plus intéressants sont les suivants :

- {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-1 benzo[cd] indolone-2

- {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- {[(indényl-1 méthyl)-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- 5 - {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1}-2 éthyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1

10 Pour l'emploi thérapeutique, il peut être fait usage des composés de formule (I) tels quels ou à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates ou organiques tels
15 que acétates, propionates, succinates, oxalates, benzoates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, isothionates, théophilline-acétate, salicylates, phénolphtalines, méthylène-bis-8-oxynaphtates ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

20 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

Exemple 1

Un mélange de 5,4 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, 4,6 g d'[(indolyl-3)-2 éthyl]-4 pipéridine, 1,7 g de bicarbonate de sodium dans 120cm³ de tétrahydrofurane et
25 120 cm³ de diméthylformamide est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le précipité formé est séparé par filtration, le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous
30 courant d'azote à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec de l'acétate

d'éthyle comme éluant. Après recristallisation dans l'acétonitrile bouillant, on obtient 2,6 g d'[((indolyl-3)-2 éthyl)-4 pipéridino]-2 éthyl-2} naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 169°C.

5 Le (chloro-2 éthyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : à 19,2 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50% dans de l'huile de vaseline, traversé par un courant d'argon, on ajoute en 2 heures une solution de 82 g de naphtosultam-1,8 dans 1000 cm³ de diméthylformamide, en
10 maintenant à une température voisine de 35°C . Le milieu réactionnel est agité 1 heure à une température voisine de 20°C puis on ajoute 35,2 cm³ de bromo-1 chloro-2 éthane. L'agitation est maintenue durant 15 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 70°C sous pression réduite (0,5 mm
15 le mercure ; 0,07kPa) et le résidu est repris par 1000 cm³ de dichlorométhane et filtré . Le filtrat est lavé par 4 fois 1000 cm³ d'eau et la phase organique est décantée , séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). L'huile obtenue est purifiée par
20 flash-chromatographie sur colonne de silice , sous courant d'argon à moyenne pression (0,1-1,5 bar) avec du dichlorométhane comme éluant. On obtient 70,2g de (chloro-2 éthyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 96°C.

L'[(indolyl-3)-2 éthyl]-4 pipéridine peut être préparée
25 selon la méthode décrite par C.GUEREMY et coll., J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

Exemple 2

A 0,27 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50% dans l'huile de vaseline, sous courant d'argon, on ajoute, en 15 minutes,
30 un mélange de 2,3 g de [(((fluoro-5 indolyl-3) méthyl)-4 pipéridino]-2 éthyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 dans 40 cm³ de diméthylformamide, en maintenant la température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à une température proche de 20°C puis on ajoute en 15 minutes, une solution de 0,4 cm³ d'iodure

de méthyle dans 20 cm³ de dioxanne. L'agitation est maintenue durant 15 heures à une température proche de 20°C. Le mélange réactionnel est repris par 25 cm³ d'eau distillée et la phase organique est extraite par 4 fois 50 cm³ de dichlorométhane puis lavée par 25 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'argon, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec du dichlorométhane puis un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (97-3 en volume) comme éluant. On obtient 0,8 g de {[(fluoro-5 méthyl-1 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'une huile jaune que l'on transforme en oxalate acide fondant à 150-152°C.

Le {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : un mélange de 5,3 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, 4,6 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridine et 1,68 g de bicarbonate de sodium dans 120 cm³ de tétrahydrofurane et 120 cm³ de diméthylformamide est chauffé 48 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le précipité formé est séparé par filtration et le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec de l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient 4,4 g d'une huile brune. 2 g de cette huile sont recristallisés dans 15 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient ainsi 1,6 g de {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 161°C.

La [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par C.GUEREMY et coll., J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

Exemple 3

On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 2,7 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2,5 g de [(fluoro-5 indolyl-3)-2 éthyl]-4 pipéridine et de 0,8 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 80 cm³ de diméthylformamide et de 40 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 9 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 15 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 1,7 g de {[(fluoro-5 indolyl-3)-2 éthyl]-4 pipéridino}-2 éthyl}-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 164°C.

La [(fluoro-5 indolyl-3)-2 éthyl]-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par C.GUEREMY et coll., J. Med. Chem., 23, 1306 (1980).

Exemple 4

On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 2 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2 g de chlorhydrate de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine et de 1,3 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 70 cm³ de diméthylformamide et de 45 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 20 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec du dichlorométhane puis de l'acétate d'éthyle comme éluants, on obtient 0,4 g de {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1}-2 éthyl}-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'une huile jaune que l'on transforme en oxalate acide fondant à 128°C.

La [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparée de la manière suivante : 11 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 vinyloxy-carbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine et 100 cm³ d'une solution de dioxanne

chlorhydrique 6,3N sont agités 1 heure à une température proche de 20°C. Le mélange est ensuite concentré à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7kPa). L'huile résiduelle est reprise par 40 cm³ d'éthanol et la solution obtenue est chauffée 90 minutes à une température proche de 50°C puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ d'oxyde d'isopropyle ; le précipité formé est séparé par filtration et purifié par flash- chromatographie sur colonne de silice , sous courant d'azote , à moyenne pression (0,5-1,5bar) avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 puis 80-20 en volumes) comme éluant . On obtient 3,3 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, sous forme d'une huile brune, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 vinyloxy-carbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparée de la manière suivante : 3,8 cm³ de chloroformiate de vinyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 9 g de benzyl-1 [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 150 cm³ de dichlorométhane en maintenant la température voisine de 10°C . Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition, refroidi à une température proche de 20°C puis concentré à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 11 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 vinyloxy-carbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

La benzyl-1 [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparée de la manière suivante : 1,4 g de borohydrure de sodium sont ajoutés, sous courant d'argon , à une solution de 12 g de bromure de benzyl-1 [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pyridinium dans 200 cm³ d'éthanol, en gardant la température proche de 25°C. L'agitation est maintenue 36 heures à cette température puis 100 cm³ d'eau distillée sont ajoutés au mélange. La phase organique est extraite par 4 fois 50 cm³ de dichlorométhane, lavée par 50 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée à sec, à 20°C, sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7kPa). On obtient 9 g de

benzyl-1 [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine sous forme d'une huile jaune, utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

5 Le bromure de benzyl-1 [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparé selon la méthode décrite par E.FRIEDERICHS et coll, Arch. Pharm., 308, 209 (1975).

Exemple 5

10 On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 2,4 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2,2 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipérazine et de 0,8 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 80 cm³ de diméthylformamide et de 40 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 48 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C . Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression(0,5-1,5 bar) avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90-10 en volume) comme éluant et 15 recristallisation dans 7 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 1 g de [((fluoro-5 indolyl-3) méthyl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 85°C.

20 La[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipérazine peut être préparée selon la méthode décrite par C.S. RUNTY et coll., Gazz. Chem. Ital., 81, 613 (1951) et A.O.M.STOPPANI, Revista Argentina Microbiologia, 19, 121 (1987).

Exemple 6

25 On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 2,8 g de (chloro-3 propyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2,3 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridine et de 0,8 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 90 cm³ de diméthylformamide et de 60 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 24 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après 30 purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation une première fois dans

15 cm³ d'acétonitrile puis une seconde fois dans 5 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 2,1 g de {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 100°C.

5 Le (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : à 40,2 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans de l'huile de vaseline, sous courant d'argon, on coule en 3 heures et 30 minutes, une solution de 175 g de naphtosultam-1,8 dans 2100 cm³ de diméthylformamide, en maintenant la température comprise entre 20°C
10 et 30°C. Le milieu réactionnel est agité une heure à une température voisine de 20°C puis on ajoute, en 10 minutes, 83 cm³ de bromo-1 chloro-3 propane. L'agitation est maintenue durant 15 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à
15 sec à 50°C sous pression réduite (0,5 mm de mercure ; 0,07 kPa). Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (60-40 en volumes) comme éluant. On obtient 165,7 g de (chloro-3 propyl)-2
20 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 78°C.

Exemple 7

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 2,13 g d'(indènyl-1 méthyl)-4 pipéridine, 2,94 g de (chloro-2 éthyl)-2
25 naphto[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 et de 0,92 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 cm³ de diméthylformamide et 50 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 12 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa), le résidu est repris par 50 cm³ d'eau et extrait deux fois par 75 cm³ de
30 dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-

méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient 2,7 g d'une huile jaune. On additionne à cette huile 0,54 g d'acide oxalique dans 20 cm³ d'acétone. On isole ainsi 2,5 g d'[(indényl-1 méthyl)-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'oxalate fondant à 166°C.

L'(indényl-1 méthyl)-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par C.GUEREMY et coll., brevet EP 42322.

Exemple 8

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 2,13 g d'(indényl-1 méthyl)-4 pipéridine, 3,37 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et de 1 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 cm³ de diméthylformamide et 50 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 12 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 KPa), le résidu est repris par 50 cm³ d'eau et extrait deux fois par 75 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 PKa). Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient 3,3 g d'une huile jaune. On additionne à cette huile 0,67 g d'acide oxalique dans 50 cm³ d'acétone. On isole ainsi 3,5 g d'[(indényl-1 méthyl)-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'oxalate fondant à 140°C.

Exemple 9

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 2,7 g d'(indanyl-1 méthyl)-4 pipéridine, de 3,2 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphto[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 et de 2 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 cm³ de diméthylformamide et 50 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 12 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C

sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 KPa), le résidu est repris par 25 cm³ d'eau et extrait trois fois par 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 PKa). Le résidu est purifié par flash-chromathographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) comme éluant. On obtient 4,4 g d'une huile jaune qui est recristallisée dans 50 cm³ d'éthanol bouillant. On isole ainsi 2 g d'[(indanyl-1 méthyl)-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 naphto[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 127°C.

L'(indanyl-1 méthyl)-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par C.GUEREMY et coll., brevet EP 42322.

Exemple 10

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 2,7 g d'(indanyl-1 méthyl)-4 pipéridine, de 3,37 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 et de 1 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 cm³ de diméthylformamide et 50 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange est chauffé 24 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 KPa), le résidu est repris par 25 cm³ d'eau et extrait deux fois par 75 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 PKa). Le résidu est purifié par flash-chromathographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) comme éluant. On obtient 4,5 g d'une huile jaune. On additionne à cette huile 0,88 g d'acide oxalique dans 30 cm³ d'acétone. On isole ainsi 3,3 g d'[(indanyl-1 méthyl)-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphto[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'oxalate fondant à 183°C.

Exemple 11

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 1 g d'(indanyl-2 méthyl)-4 pipéridine, de 1,2 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et de 0,72 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 25 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est
5 chauffé 24 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 KPa), le résidu est repris par 25 cm³ d'eau et extrait deux fois par 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases
10 organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 PKa). Le résidu est purifié par flash-chromathographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On
15 obtient 1 g d'un solide jaune qui est recristallisé dans 40 cm³ d'éthanol bouillant. On isole ainsi 0,95 g d'[(indanyl-2 méthyl)-4 pipéridino]-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 126°C.

L'(indanyl-2 méthyl)-4 pipéridine peut être préparée selon
20 la méthode décrite par C.GUEREMY, brevet EP 42322.

Exemple 12

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 1 g d'(indanyl-2 méthyl)-4 pipéridine, de 1,2 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 et de 0,71 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 25 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est
25 chauffé 12 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 KPa), le résidu est repris par 25 cm³ d'eau et extrait deux fois par 75 cm³ de dichlorométhane. Les phases
30 organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 PKa). Le résidu est purifié par flash-chromathographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On

obtient 0,75 g d'une huile jaune. On additionne à cette huile 0,15 g d'acide oxalique dans 30 cm³ d'acétone. On isole ainsi 0,9 g d'un solide jaune qui par recristallisation dans 65 cm³ de méthanol fournit 0,5 g d'[(indényle-2 méthyle)-4 pipéridino]-2 éthyle]-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'oxalate fondant à 176°C.

L'[(indényle-2 méthyle)-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par C. GUEREMY et coll., brevet EP 42322.

Exemple 13

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 2,4 g de [(fluoro-5 indolyle-2) méthylidène]-4 pipéridine, de 2,94 g de (chloro-2 éthyle)-2 naphtho[1,8-cd]isothiazole dioxyde-1,1 et de 0,92 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne et 25 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est chauffé 12 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après évaporation à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 KPa), le résidu est repris par 100 cm³ d'eau et extrait deux fois par 75 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 PKa). Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous pression d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) comme éluant. On obtient 1,4 g d'une meringue blanche qui est recristallisée dans 25 cm³ de dichlorométhane bouillant pour donner 0,9 g de [((fluoro-5 indolyle-2) méthylène)-4 pipéridino]-2 éthyle]-2 2H-naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 160°C.

Le [(fluoro-5 indolyle-2) méthylène]-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par V.SNIECKUS, Can. J. Chem., 51, 792, (1973).

Exemple 14

On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 1,4 g de (chloro-2 éthyle)-1 benzo[cd] indolone-2, de 1,6 g de [(fluoro-5

indolyl-3) méthyl)-4 pipéridine et de 1,5 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 20 cm³ de diméthylformamide et de 15 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 48 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification
5 par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans un mélange de 70 cm³ de cyclohexane et de 60 cm³ d'acétate d'éthyle bouillant, on obtient
10 1 g de {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl)-4 pipéridino]-2 éthyl}-1 benzo[cd] indolone-2 fondant à 156°C.

La (chloro-2 éthyl)-1 benzo[cd] indolone-2 peut être préparée de la manière suivante : on opère comme dans l'exemple 1 pour la préparation du (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole
15 dioxyde-1,1, à partir de 1,1 g d'hydrure de sodium à 50 % en dispersion dans l'huile de vaseline, de 1,9 cm³ de bromo-1 chloro-2 éthane et de 4,1 g de benzo[cd] indolone-2 dans 115 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est agité 18 heures à une température proche de 20°C, sous courant d'argon. Après purification par
20 flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane comme éluant (70-30 en volumes), on obtient 1,4 g de (chloro-2 éthyl)-1 benzo[cd] indolone-2 fondant à 136°C.

Exemple 15

On opère comme dans l'exemple 1, à partir de 2,85 g de
25 (chloro-2 éthyl)-2 phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1, de 2,15 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl)-4 pipéridine et de 2,3 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 30 cm³ de diméthylformamide et de 20 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé 48 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après
30 purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (80/20 en volume) comme éluant, on obtient 2,6 g de {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl)-4 pipéridino]-2

éthyl)-2 phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1, qui est transformé en chlorhydrate fondant à 175°C.

5 Le (chloro-2 éthyl)-2 phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : on opère comme dans l'exemple 1 pour la préparation du (chloro-2 éthyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, à partir de 0,77 g d'hydrure de sodium à 50% en dispersion dans l'huile de vaseline, de 1,4 cm³ de bromo-1 chloro-2 éthane et de 4 g de phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 dans 80 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est agité 10 18 heures à une température proche de 20°C, sous courant d'azote. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane comme éluant (10-90 en volume) , on obtient 3 g de (chloro-2 éthyl)-2 phényl-3 15 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 fondant à 121°C.

Le phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 80 cm³ d'acide sulfurique concentré refroidie à 0°C, on ajoute 10 g de N-tert-butyl (α-hydroxy benzyl)-2 benzènesulfonamide. Le mélange est ensuite 20 agité 1 heure à 25°C, puis versé dans 800 cm³ d'eau glacée. Après 1 heure d'agitation, le précipité est essoré puis repris par 100 cm³ de dichlorométhane. La solution organique est lavée à l'eau (2 fois 50 cm³), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,1 g de phényl-3 25 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 fondant à 118°C.

Le N-tert-butyl (α-hydroxy benzyl)-2 benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8,5 g de N-tert-butyl benzènesulfonamide dans 100 cm³ de tétrahydrofurane sec refroidie à 0°C, on ajoute 64 cm³ d'une solution de 30 N-butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Après une heure d'agitation, on ajoute une solution de 6,5 cm³ de benzaldéhyde dans 30 cm³ de tétrahydrofurane sec, puis on poursuit l'agitation 2 heures à 0°C. Le mélange est traité par 30 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et extrait par 100 cm³ d'acétate d'éthyle ; la solution organique est lavée par 35 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec

sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu solide est lavé par 50 cm³ d'oxyde d'isopropyle, essoré et séché. On obtient 11,7 g de N-tert-butyl (α -hydroxy benzyl)-2 benzènesulfonamide fondant à 160°C.

5 Le N-tert-butyl benzènesulfonamide peut être préparé par la méthode décrite par J.G. LOMBARDINO, J. Org. Chem., 36, 1843, (1971).

Exemple 16

10 On opère comme dans l'exemple 1 à partir de 1,9 g de (chloro-2 éthyl)-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1, de 1,7 g de [(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridine et de 1,8 g de bicarbonate de sodium dans 40 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est chauffé 18 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'azote, à moyenne
15 pression (0,5-1,5 bar) avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol comme éluant (80-20 en volumes) et recristallisation dans 160 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 0,52 g de {[(fluoro-5 indolyl-3) méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 fondant à 207°C.
20

Le (chloro-2 éthyl)-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : à une solution du sel de sodium du 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 (obtenue par chauffage, après cessation du dégagement gazeux, d'une solution de 5,1 g de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide
25 dans 30 cm³ de diméthylformamide et d'une suspension de 1,1 g d'hydrure de sodium en dispersion à 80% dans l'huile de vaseline dans 50 cm³ de diméthylformamide, pendant 3 heures à 110°C) refroidie à 20°C, on ajoute 1,5 cm³ de bromo-2 chloro-1 éthane . Le milieu réactionnel est agité 2 heures et 30 minutes à 110°C puis 18
30 heures à une température proche de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (0,5 mm de mercure ; 0,07kPa). Le résidu est repris par 500 cm³ de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par 3fois 250 cm³ d'eau distillée,

décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec (20 mm de mercure ; 2,7kPa). Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous courant d'argon à moyenne pression (0,1-1,5bar) avec un mélange
5 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane comme éluant (80-20 en volumes) comme éluant. On obtient 1,3 g de (chloro-2 éthyl)-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 sous la forme d'un solide brun orangé utilisé à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

10 Le bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : on fait barbotter jusqu'à saturation de l'ammoniac dans du tétrahydrofurane sec à -50°C. Cette solution est traitée par une suspension de 8 g de chlorure de bromo-4
15 isoquinolyl-5 sulfonyle dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. On laisse revenir le mélange réactionnel progressivement à 20°C. Le précipité formé est essoré, lavé 3 fois par 10 cm³ de tétrahydrofurane, 3 fois par 30 cm³ d'eau et 2 fois par 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis essoré et séché. On obtient 4,5 g de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide sous la forme d'un solide beige dont le point de fusion
20 est supérieur à 270°C.

Le chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle peut être obtenu de la manière suivante suivante : une solution de 4,46 g d' amino-5 bromo-4 isoquinoléine dans 44 cm³ d'acide chlorhydrique
25 (d = 1,19) est refroidie à -5°C puis traitée par une solution de 1,93 g de nitrite de sodium dans 10 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0°C. La solution obtenue est versée sur une solution saturée de dioxyde de soufre dans 48 cm³ d'acide acétique à laquelle a été ajoutée une solution de 0,65 g de chlorure cuivreux dans 5,6 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est agité
30 jusqu'à la fin du dégagement gazeux puis est extrait 2 fois par 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. On obtient 5,6 g de chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle sous la forme d'un solide jaune utilisé tel quel dans les synthèses
35 ultérieures.

L' amino-5 bromo-4 isoquinoléine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 90 g de chlorure stanneux dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (d = 1,19), on ajoute progressivement une suspension de 25,3 g de bromo-4 nitro-5 isoquinoléine dans 180 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 90 minutes puis est refroidi et versé dans 2 litres de solution de soude 2N en agitant et en refroidissant vers 0°C. Le précipité est lavé à l'eau, essoré et séché. On obtient 21,6 g d' amino-5 bromo-4 isoquinoléine sous la forme de cristaux jaunes fondant à 155°C.

La bromo-4 nitro-5 isoquinoléine peut-être obtenue par le procédé décrit par M.D. NAIR et coll., Indian J. Chem. Soc., 5, 224 (1967).

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent

comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

5 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également
10 contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent
15 également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

20 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

25 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemples des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

30 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement de la dépression, des troubles obsessionnels, de l'obésité, des troubles de la conduite alimentaire notamment les excès d'alcool, des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, des attaques de panique et de la douleur.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 50 et 300 mg par jour par voie orale

pour un adulte avec des doses unitaires allant de 25 à 100 mg de substance active.

5 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

10	- {[(fluoro-5 indolyl-3)méthyl]-4 pipéridino]-2 éthyl}-1 benzo[cd]indolone-2	50 mg
	- cellulose	18 mg
	- lactose	55 mg
	- silice colloïdale	1 mg
15	- carboxyméthylamidon sodique	10 mg
	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	1 mg

Exemple B

20 On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- {[(fluoro-5 indolyl-3)méthyl]-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphtho [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1	50 mg
	- lactose	104 mg
	- cellulose	40 mg
25	- polyvidone	10 mg
	- carboxyméthylamidon sodique	22 mg
	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	2 mg
	- silice colloïdale	2 mg
30	- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

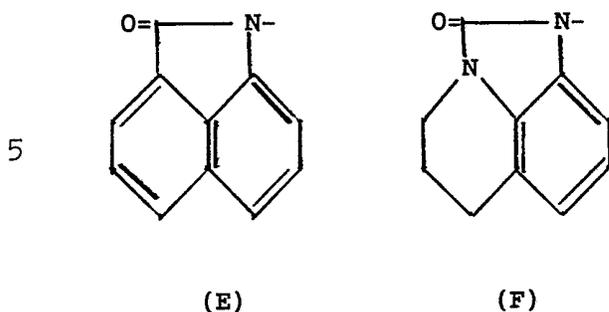
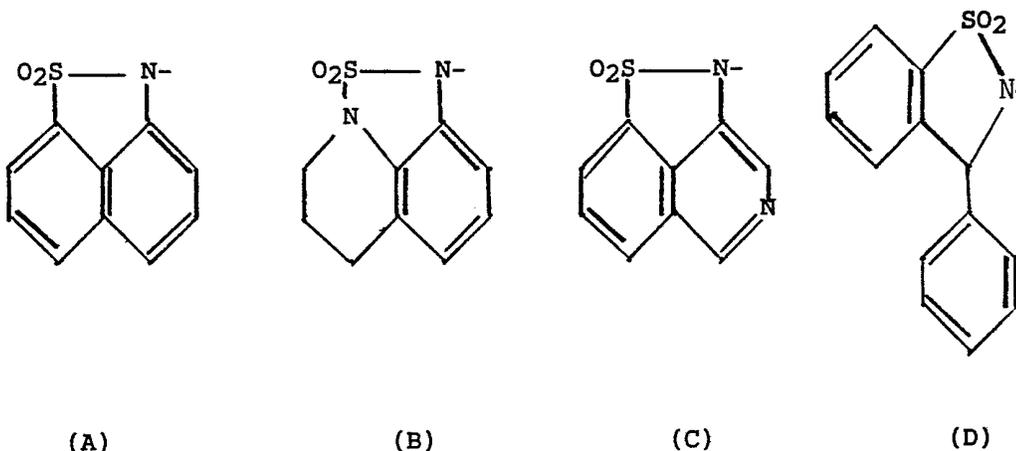
5	- {[(indényl-1)méthyl]-4 pipéridino]-3 propyl}-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1	10 mg
	- acide benzoïque	80 mg
	- alcool benzylique	0,06 cm ³
	- benzoate de sodium	80 mg
	- éthanol à 95 %	0,4 cm ³
10	- hydroxyde de sodium	24 mg
	- propylène glycol	1,6 cm ³
	- eauq.s.p.	4 cm ³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle R₁ représente un reste de formule :



- n est égal à 2 ou 3,

- Het représente un radical pipéridino substitué en position -4 par une chaîne $-(CH_2)_m-R_2$ ou $=CH-R_2$, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par une chaîne $-(CH_2)_m-R_2$ ou pipérazinyl-1 substitué en position -4 par une chaîne $-(CH_2)_m-R_2$,

10

- m est égal à 1 ou 2,
 - R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 (éventuellement substitué par un atome d'halogène et/ou sur l'atome d'azote par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée), indanyl-1 ou -2 ou indényl-1 ou -2,
 étant entendu que lorsque R₁ représente un reste de formule (A) ou (B), n est égal à 2, Het représente un radical pipéridino substitué en position -4 par une chaîne -(CH₂)_m-R₂, R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 éventuellement substitué par un atome d'halogène, m est différent de 1,
 ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels les atomes d'halogène sont des atomes de fluor.

3 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle R₁ et n ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de formule :



dans laquelle Het a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

4 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₂ représente un radical indolyl-2 ou -3 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle et éventuellement substitué par un atome d'halogène caractérisé en

ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un radical indolyl-2 ou -3 éventuellement substitué par un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

- 5 5 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent comme matière active au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 8917164
FA 436091

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 621 588 (ROUSSEL-UCLAF) * Revendications * ---	1-5
A	EP-A-0 200 322 (H. LUNDBECK) * Revendications * ---	1-5
A	US-A-4 110 449 (P.C. WADE) * Revendications * ---	1-5
E	EP-A-0 350 403 (RHONE-POULENC SANTE) * Revendications * -----	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 275/00 C 07 D 417/00 C 07 D 513/00 C 07 D 471/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
03-08-1990		HENRY J.C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)