

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 838.483

N° 652 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 d

Nouveau médicament, contenant comme composé actif un dérivé de l'indole ou un de ses sels.

Société dite : A/S DUMEX (DUMEX LTD.) résidant au Danemark.

Demandé le 13 septembre 1960, à 16^h 20^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 3 juillet 1961.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 24 de 1961.)

(Demande de brevet déposée au Danemark le 14 septembre 1959, sous le n° 3.265, au nom de Société dite : A/S MECO-DUMEX.)

Le nouveau médicament contient comme composé actif un dérivé jusqu'ici inconnu de l'indole, de formule 1 annexée ou un de ses sels; dans cette formule R¹ représente un hydrogène, un halogène, un groupe alcoylique ou alcoxylique inférieur, ou un groupe nitro, R² et R³, qui peuvent être identiques ou différents, représentent des hydrogènes, des halogènes, des groupes alcoyliques ou alcoxyliques inférieurs, des groupes acyliques, des groupes benzyliques, des groupes phényliques, ou des groupes phényliques substitués, dont les substituants possibles sont des halogènes, des groupes alcoyliques ou alcoxyliques inférieurs, des groupes hydroxyliques ou des groupes nitro, et X est un groupe amino alcoylique substitué sur l'azote, dont le groupe alcoylique est droit ou ramifié et a de 1 à 5 atomes de carbone et dont le ou les deux substituants sont, soit des groupes alcoyliques ou cycloalcoyliques, soit forment ensemble, avec l'atome d'azote, un noyau hétérocyclique saturé, tel que une pyrrolidine, une pipéridine, une morpholine, une pipérazine ou une N-alcoyl ou N-cycloalcoyl pipérazine, ou bien X lui-même est un tel noyau hétérocyclique saturé, relié par un des atomes de carbone à l'atome d'azote du groupe indole.

Les essais sur les animaux ont montré que les deux composés possédaient une série de propriétés pharmacodynamiques intéressantes, comprenant principalement des propriétés analgésiques qui, en grandeur, sont voisines de celles du groupe morphine, mais dont l'effet semble avoir un mécanisme différent. Ainsi, on a comparé une série des composés avec la codéine et leur effet analgésique s'est montré être du même ordre de grandeur, mais les présents composés n'ont pas les inconvénients de la codéine, en particulier son effet de gêne de la respiration.

En outre, les composés ont un effet de diminution

de la vitalité des chats et un effet de réduction de la motilité sur les petits rongeurs, sans avoir d'effet hypnotique, même à des doses importantes. De plus, les présents composés donnent de la catatonie exactement comme la chlorpromazine. Administrés avec de l'hexobarbital, ils prolongent l'effet de ce barbiturique. Les présents composés ont aussi un effet antipyrétique. On peut résumer ces caractères en disant que les présents composés ont beaucoup de points de ressemblance avec la chlorpromazine mais qu'ils possèdent en outre un effet analgésique.

Dans les essais cliniques, on a trouvé que les composés étaient efficaces dans le traitement des douleurs rhumatismales, y compris l'arthrite.

On peut préparer les présents composés en faisant réagir un composé de formule 2 annexée, où R¹, R² et R³ sont définis comme ci-dessus, et Z représente un hydrogène ou un atome métallique, avec un ester réactif d'un alcool de formule XOH, où X est défini comme ci-dessus, puis en isolant le dérivé de l'indole résultant, le cas échéant sous la forme d'un sel.

Comme esters réactifs de ce type, on utilise de préférence les esters d'acides organiques ou minéraux forts comme les acides sulfoniques ou halohydriques.

Pour les applications thérapeutiques, on utilise généralement les présents composés sous la forme de leurs sels d'addition avec les acides acceptables pharmaceutiquement, en particulier les chlorhydrates des composés.

Dans des essais sur les animaux, on a déterminé l'effet analgésique d'une série de présents composés en le comparant à celui de la codéine et également, pour des exemples convenablement choisis, la toxicité aiguë.

L'effet analgésique a été expérimenté sur des souris selon une méthode décrite par R. Singh Grewal

dans le *Brit. J. Pharmacol.* 7, 433 (1952), qui consiste à faire passer un courant électrique pendant environ 1/25 de seconde entre deux électrodes placées au contact des queues des souris à des intervalles de une seconde. Les expériences ont été effectuées en déterminant d'abord, pour les souris non traitées, le nombre d'impulsions de courant données avant que les souris commencent à crier puis en administrant le composé dont on doit déterminer l'effet analgésique, et enfin en déterminant à nouveau le nombre d'impulsions électriques qui font crier les souris. Si ce nombre a augmenté, par rapport au nombre correspondant aux souris non traitées, la substance administrée est considérée

comme ayant un effet analgésique proportionnel à l'accroissement du nombre.

La méthode a été ici modifiée en classant les animaux selon leur sensibilité aux impulsions électriques avant l'essai, si bien que dans chaque essai on utilisait des animaux qui avaient une sensibilité à peu près égale.

Les essais ont été effectués en faisant les déterminations quinze minutes après l'injection intrapéritonéales des composés à essayer, et en effectuant des tests comparatifs avec des doses égales de phosphate de codéine. Le tableau suivant donne les résultats de l'effet analgésique en prenant comme unité l'effet du phosphate de codéine.

TABLEAU 1

Numéro	Composé		Effet analgésique (codéine = 1)
	Noms		
1.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole (Base).....		0,5-0,7
2.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-phénylindole (Base).....		0,3
3.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-phényl-3-méthyl-indole (Base).....		0,24
4.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-p-chlorophényl-indole (HCl).....		0,18
5.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-6-chloro-indole.....		0,45
6.....	1-(3'-diméthylaminopropyl)-2-méthyl-3-phényl-6-chloro-indole (HBr).....		0,34
7.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-benzyl-indole (Tartrate).....		0,18
8.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-acéto-indole (HCl).....		0,28
9.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-éthyl-3-phényl-indole (Citrate).....		0,23
10.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole (HCl).....		0,76
11.....	1-(2'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole (HCl).....		0,52
12.....	1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-chloro-3-phényl-indole (HCl).....		0,45
13.....	1-(2'-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole (HCl).....		0,56
14.....	1-(3'-diméthylaminopropyl)-2-méthyl-3-phényl-indole (HCl).....		0,28
15.....	1-(1'-méthyl-2-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole (HCl).....		0,44
16.....	N-(2-diéthylaminoéthyl)-2.3-diphényl-indole (Base).....		0,14
17.....	1-(2'-diéthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole (Base).....		0,23

On voit que l'effet analgésique de nombreux composés est presque égal à celui de la codéine.

En outre, on a déterminé la toxicité aiguë d'un certain nombre des composés du tableau 1 pour les administrations intrapéritonéales et intraveineuses dans les souris. La toxicité aiguë est la dose DL₅₀ en mg/kg du poids de l'animal, qui tue 50 % des animaux soumis à l'expérience. Les résultats de ces déterminations sont donnés dans le tableau 2 ci-dessous, les numéros des composés correspondant aux numéros du tableau 1.

(Voir tableau 2, colonne ci-contre)

A titre de comparaison, la toxicité aiguë de la codéine est de 150 mg/kg pour l'administration intrapéritonéale, et 75 mg/kg pour une injection intraveineuse.

Dans les essais cliniques, on a trouvé que les patients qui souffraient d'arthrite, de lumbago ou

TABLEAU 2

Composé n°	Toxicité	
	Administration intrapéritonéale	Administration intra-veineuse
	mg/kg	mg/kg
1.....	110	31
5.....	400	60
6.....	100 DL ₅₀ 150	55
7.....	100	45
8.....	-	78
9.....	-	60
10.....	100 DL ₅₀ 150	40
12.....	environ 150	55
13.....	-	58
14.....	75 DL ₅₀ 100	63
15.....	150 DL ₅₀ 200	70

d'autres douleurs rhumatismales étaient soulagés en prenant des doses journalières de 1 à 6 comprimés, contenant chacun 25 mg de chlorhydrate de 1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole.

Les exemples suivants illustreront la préparation du nouveau médicament.

Exemple 1. — La matière première est le 3-phényl-indole que l'on peut préparer de la façon suivante :

On mélange à froid 12,4 g de phénylacétaldéhyde et 10,8 g de phénylhydrazine, on laisse reposer le mélange pendant une heure, puis on le chauffe au bain de vapeur pendant une demi-heure. On ajoute alors 100 cm³ d'éthanol et 25 g de chlorure de zinc et on chauffe à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, on sépare en l'aspirant le complexe formé avec le chlorure de zinc qui a précipité.

On fait bouillir le complexe avec de l'acide chlorhydrique à 3 %, d'où il précipite le 3-phényl-indole de point de fusion : 86-88°. On le recristallise dans la ligroïne.

On dissout 19,3 g de phényl-indole dans 100 cm³ de toluène sec, on ajoute 5 g d'amidure de sodium pulvérisé et l'on chauffe jusqu'à ébullition sous agitation. Après ébullition pendant une demi-heure, on ajoute goutte à goutte en une demi-heure 14 g du composé $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ dissous dans



25 cm³ de toluène. On chauffe alors à reflux le mélange pendant deux heures, sous agitation, puis on filtre à chaud. On agite le filtrat une fois avec 200 cm³ et deux fois avec 100 cm³ d'acide chlorhydrique à 3 %. On agite la solution d'acide chlorhydrique avec de l'éther pour éliminer le toluène, puis on rend la solution fortement basique avec une solution à 25 % d'hydroxyde de sodium. On agite la base libérée avec un total de 500 cm³ d'éther et l'on sèche la solution étherée sur du carbonate de potassium. Après filtration, on distille l'éther, puis le résidu sous vide (point d'ébullition 198-200° sous 0,01 mm de mercure). La base est une huile visqueuse jaune brun, qu'il est très facile de transformer en chlorhydrate par précipitation avec HCl dans l'isopropanol. Par la copulation, il se forme un mélange de 1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole, HCl de point de fusion 229,9-231,6° et de 1-(2'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole, HCl de point de fusion 184,1-186,6°. On peut séparer les deux composés par cristallisation fractionnée et on trouve que le rendement est respectivement pour les deux composés de 75 % et 25 %.

On prépare les composés suivants d'une manière correspondante :

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole, sous forme de la base libre qui bout à 170-172° sous 0,05 mm Hg;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-phényl-indole, sous forme de la base libre de point d'ébullition 165-168° sous 0,05 mm Hg;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-phényl-3-méthyl-indole, sous forme de la base libre de point d'ébullition 168-170° sous 0,05 mm Hg;

1-(3'-diméthylaminopropyl)-2-méthyl-3-phényl-6-chloro-indole, sous forme du bromhydrate fondant à 163,9-167,7°;

1-(1'-méthyl-2'-diéthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole, sous forme du chlorhydrate, qui se décompose au chauffage;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-7-chloro-indole, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 184-186°;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-5-méthoxy-indole, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 194,6-195,7°;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-7-méthoxy-indole, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 193-193,5°;

1-(2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 204,0-204,9°;

1-(1'-méthyl-2'-[4''-méthyl-1''-pipérazinyl]-éthyl)-3-phényl-indole, sous forme du maléate, qui fond à 147,3-152,6°;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-m-chloro-phényl-indole, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 200,4-202,0°;

1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-7-éthoxy-indole, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 210,1-212,6°, et

1-(2'-diéthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-indole, sous forme de la base libre, qui bout à 175-177° sous 0,05 mm Hg.

Exemple 2. — La matière première est le 2-chloro-3-phényl-indole que l'on peut préparer de la manière suivante :

On dissout 19,3 g de 3-phényl-indole dans 100 cm³ de chloroforme et on ajoute goutte à goutte 15 g de chlorure de sulfuryle dans 50 cm³ de chloroforme, en agitant et en refroidissant. L'excès de chlorure de sulfuryle est éliminé en agitant avec de l'eau et une solution de carbonate de sodium. On sèche la phase chloroforme sur du sulfate de sodium et on distille le chloroforme. On distille sous vide le résidu (point d'ébullition 218-220° sous 0,01 mm de mercure). On obtient le 2-chloro-3-phényl-indole avec un rendement de 75 %. On traite 22,7 g de 2-chloro-3-phényl-indole dans du toluène sec avec de l'amidure de sodium, de la manière décrite à l'exemple 1. On obtient, de cette façon, le 1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-chloro-3-phényl-indole (point d'ébullition 205-207° sous

0,01 mm Hg) sous forme d'une huile visqueuse aune-brun. Le chlorhydrate a un point de fusion de 200,5-201,6°.

Exemple 3. — La matière première est obtenue à partir de 14,4 g de m-chlorophényl-hydrazine et de 13,5 g de phényl-acétone, traitées comme décrit dans l'exemple 1, ce qui permet d'obtenir le 2-méthyl-3-phényl-6-chloro-indole (point d'ébullition 212-214° sous 0,01 mm Hg). En traitant ensuite ce dernier comme on l'a décrit dans l'exemple 1, on obtient le 1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-2-méthyl-3-phényl-6-chloro-indole, HBr de point de fusion 223,0-226,5°.

Exemple 4. — On refroidit à -10° 2,2 g de lithium dans 100 cm³ d'éther anhydre et on ajoute goutte à goutte 15,3 cm³ de bromure de n-butyle dissous dans 50 cm³ d'éther anhydre. Cette opération et les suivantes sont effectuées sous atmosphère d'azote. On ajoute lentement, en agitant, 19,3 g de 3-phényl-indole dissous dans 800 cm³ d'éther anhydre au réactif — butyl lithium. On maintient la température au-dessous de 15° au moyen d'un bain de glace. En poursuivant l'agitation, on ajoute enfin 15 g de l'ester de l'acide méthylsulfonique et du diméthylaminoisopropanol dissous dans 100 cm³ d'éther anhydre. Après l'addition, on poursuit l'agitation encore pendant une heure. On ajoute alors, avec précaution, 500 cm³ d'eau. Après filtration on agite la phase étherée avec encore deux fois 250 cm³ d'eau. Enfin, on agite l'éther une fois avec 200 cm³ et deux fois avec 200 cm³ d'acide chlorhydrique à 3 %. L'extrait acide est ensuite traité comme décrit dans l'exemple 1 pour obtenir le même produit final.

Exemple 5. — De la manière décrite dans l'exemple 1 ou dans l'exemple 4, on prépare les composés énumérés ci-dessous ayant les points de fusion indiqués, les numéros correspondants à ceux du tableau 1.

Composé n°	Point de fusion
4.....	258° -259°
7.....	86,1°- 88,3°
8.....	218,7°-220,8°
9.....	145,9°-149,1°
13.....	227,7°-229,9°
14.....	209,7°-212,6°
17.....	263,1°-264,5°

Exemple 6. — En se servant d'une réaction de Mannich, on obtient le tartrate de 1-diméthylaminométhyl-3-phényl-indole de la façon suivante :

On chauffe à reflux pendant trois à quatre heures, du 3-phényl-indole, de la diméthylamine et du for-

maldéhyde, le produit de réaction est ensuite évaporé sous vide et l'on dissout le résidu dans l'éthanol. On ajoute un léger excès d'une solution d'acide tartrique dans l'alcool éthylique en chauffant et en agitant, d'où il cristallise le tartrate peu soluble de point de fusion 143,0-143,6°.

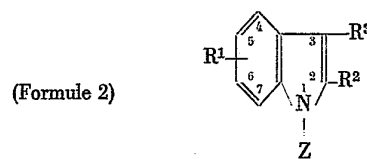
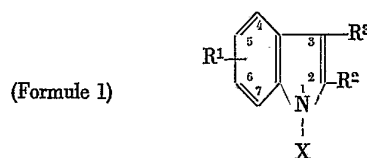
D'une manière analogue, on prépare les composés suivants :

Le 1.3-bis-diméthylaminoéthyl-indole, sous forme de la base libre, et

L'ester éthylique de l'acide 1-diméthyl-aminoéthylindolyl-3-acétique, sous forme du chlorhydrate, qui fond à 156,1-157,2°.

Exemple 7. — Pour préparer 1 000 comprimés, contenant chacun 25 mg de composés actifs, on effectue les opérations suivantes :

On mélange 25 g du chlorhydrate de 1-(1'-méthyl-2'-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-indole avec 100 g d'amidon de pommes de terre et 37 g de lactose. On humidifie le mélange avec une solution de 2 g de gélatine dans 50 cm³ d'eau puis on le met en granules et on le sèche. On mélange les granules avec 1 g de stéarate de magnésium et 15 g de talc et on met sous forme de comprimés.



RÉSUMÉ

Nouveau médicament contenant à titre de substance active un dérivé de l'indole de formule 1 annexée ou un de ses sels, formule dans laquelle R¹ représente un hydrogène, un halogène, un groupe alcoylique ou alcoylique inférieur, ou un groupe nitro, R² et R³, qui peuvent être identiques ou différents, représentent des hydrogènes, des halogènes, des groupes alcoyques ou alcoyques inférieurs, des groupes acylés, des groupes benzyliques, des groupes phényliques ou des groupes phényliques substitués, les substituants possibles étant des halogènes, des groupes alcoyques ou alcoyques inférieurs, des groupes hydroxyliques ou des groupes nitro, et X étant un groupe aminoalcoylique substitué sur l'azote, dont les groupes alcoyques sont droits ou ramifiés et ont de 1 à 5 atomes de carbone, et dont le ou les deux substituants sont, soit des groupes alcoyques ou cycloalcoyques, soit forment

avec l'atome d'azote un noyau hétérocyclique saturé, | ou bien X lui-même forme un tel noyau hétérocy-
tel qu'un noyau pyrrolidine, pipéridine, morpholine, | clique saturé, lié par un des atomes de carbone à
pipérazine, ou N-alcoyl ou N-cycloalcoyl pipérazine, | l'atome d'azote du groupe indole.

Société dite : A/S DUMEX (DUMEX LTD.)

Par procuration :

L. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)