



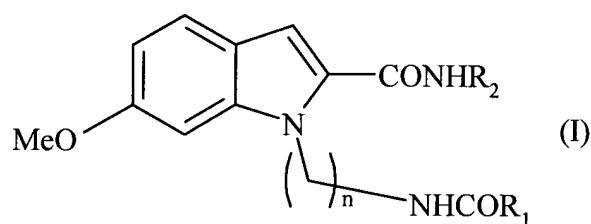
(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30795 B1**
- (43) Date de publication : **01.10.2009**
- (51) Cl. internationale : **C07D 209/42; A61K 31/404; A61P 1/00; A61P 15/00; A61P 25/00; A61P 35/00; A61P 9/00**
-
- (21) N° Dépôt : **31791**
- (22) Date de Dépôt : **16.04.2009**
- (30) Données de Priorité : **18.10.2006 FR 0609114**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2007/001707 17.10.2007**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **MARCHAND, Pascal ; BABONNEAU, Vincent ; PLESSARD, Sylvie ; DUFLOS, Muriel ; BOUTIN, Jean Albert ; AUDINOT, Valérie ; DELAGRANGE, Philippe ; CAIGNARD, Daniel-Henri**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX DERIVES INDOLIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.**
- (57) Abrégé : **COMPOSÉS DE FORMULE (I), DANS LAQUELLE R1 REPRÉSENTE UN GROUPEMENT ALKYLE, CYCLOALKYLE, OU CYCLOALKYLALKYLE; R2 REPRÉSENTE UN GROUPEMENT ALKYLE (C1-C6) LINÉAIRE OU RAMIFIÉ; ET N REPRÉSENTE 1 À 6, ET LEUR UTILISATION POUR TRAITER LES TROUBLES DU SYSTÈME MÉLATONINERGIQUE TELS QUE LES TROUBLES DU SOMMEIL, LE STRESS, L'ANXIÉTÉ, LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES, ETC.**

ABREGE

**NOUVEAUX DERIVES INDOLIQUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- R₁ représente un groupement alkyle, cycloalkyle, ou cycloalkylalkyle,
 - R₂ représente un groupement (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - et n représente 1 à 6,

Médicaments.

- 1 -

La présente invention concerne de nouveaux dérivés indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

5 De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle des rythmes circadiens. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine,
10 métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

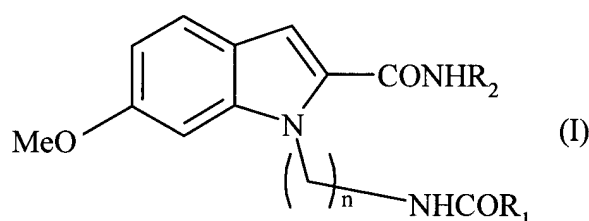
Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le
15 système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers
20 (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la
25 mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands sélectifs.

De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatonnergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

- 5 Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 10
- R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - R₂ représente un groupement (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - et n représente 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,
- 15 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

20

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés selon l'invention sont ceux pour lesquels n représente 2.

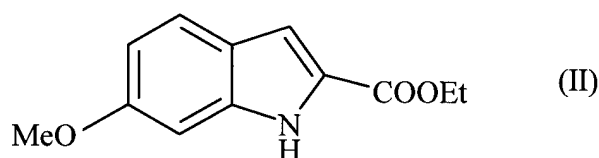
R₁ représente avantageusement un groupement alkyle comme par exemple les groupements méthyle, propyle, et plus particulièrement le groupement méthyle.

Les groupements R₂ préférés sont le méthyle, l'éthyle et le propyle.

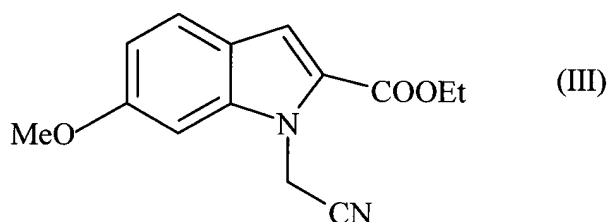
Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés qui sont le 1-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-*N*-méthyl-1*H*-indole-2-carboxamide, le 1-[2-(acétylamino)éthyl]-*N*-éthyl-6-méthoxy-1*H*-indole-2-carboxamide, et le 1-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-*N*-propyl-1*H*-indole-2-carboxamide.

- 5 Les énantiomères, diastéréoisomères et sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I)
10 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

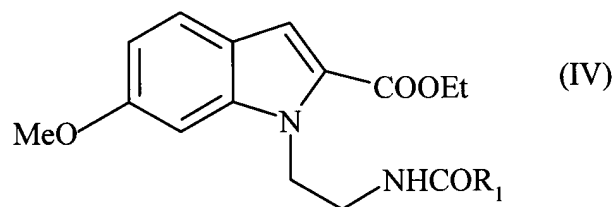


sur lequel on condense en milieu basique le chloroacétonitrile pour conduire au composé de formule (III) :

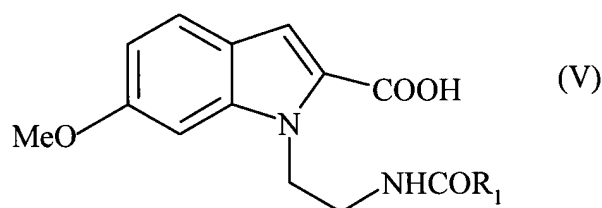


qui est soumis après réduction à l'action du chlorure d'acide de formule R₁COCl dans laquelle R₁ est tel que défini dans la formule (I) ou l'anhydride symétrique correspondant,

pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
que l'on saponifie pour conduire au composé de formule (V) :



- 5 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
sur lequel on condense le composé de formule HNR_2R_3 , pour conduire au composé de
formule (I) ,
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on
le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable et dont les
10 énantiomères peuvent être séparés sur colonne chirale selon une technique classique de
séparation.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils étaient atoxiques,
doués d'une forte affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient
d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des
15 propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés antidépressives,
anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation, qui
permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress,
des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression
majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des
20 insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de
panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des

troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la
démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la
migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de
la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le
5 traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements
sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs
et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements de la dépression majeure,
des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires,
10 des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires,
des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement de la dépression majeure, des
dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant
15 au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs
excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus
particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per
ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés
20 simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les
glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et
les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la
nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et
25 s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : 1-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-N-méthyl-1H-indole-2-carboxamide**Stade A : 1-(Cyanométhyl)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle**

Sous azote, dissoudre 2,15 g de 6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 10 mL de diméthylformamide. Ajouter 0,59 g d'hydrure de sodium à 0°C par petites portions et laisser agiter la réaction à 0°C pendant 30 minutes. Ajouter 0,93 mL de chlorure d'acétonitrile à 0 °C et laisser agiter la réaction à température ambiante pendant 24 heures. Ajouter de l'eau et extraire à l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé du titre est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 145-146°C

Stade B : 1-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle

Dissoudre 0,34 g du composé obtenu au Stade A dans 10 mL de tétrahydrofurane et ajouter une quantité catalytique de nickel de Raney et laisser la réaction sous hydrogénation (10 bars) à température ambiante pendant 24 heures. Filtrer sur célite puis évaporer. Reprendre le résidu dans 10 mL de tétrahydrofurane en présence de 0,16 mL de triéthylamine et ajouter goutte à goutte sous argon à 0 °C, 0,15 mL d'anhydride acétique. Laisser la réaction sous agitation à température ambiante pendant 22 heures. Évaporer et reprendre le résidu par l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis la sécher sur sulfate de sodium. Filtrer et évaporer sous vide puis purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant à l'acétate d'éthyle. Le composé du titre est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 159-160°C

Stade C : Acide 1-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique

Dissoudre 0,69 g du composé obtenu au Stade B dans 10 mL d'éthanol absolu et ajouter 2,5 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium (1M) et porter au reflux pendant 16 heures.

- 5 Refroidir et ajouter 20 mL d'eau et acidifier le mélange réactionnel par de l'acide chlorhydrique (5M). Filtrer le précipiter, le laver avec de l'eau. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 210-211°C

10

Stade D : 1-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-N-méthyl-1H-indole-2-carboxamide

15 Sous azote, à une solution de 0,13 g du composé obtenu dans le Stade C dans 20 mL de dichlorométhane, ajouter 0,12 g d'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium, 0,32 mL de triéthylamine, et 0,04 mL de chlorhydrate de méthylamine dans le dichlorométhane puis chauffer au reflux pendant 14 heures. Diluer le mélange réactionnel avec du dichlorométhane et laver avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

- 20 Extraire et sécher la phase organique sur sulfate de sodium puis filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 19/1. Après trituration dans l'éther diisopropylique, le composé du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

25 Point de fusion : 177-178°C

Exemple 2 : 1-[2-(Acétylamino)éthyl]-N-éthyl-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide

- 30 Sous azote, à une solution de 0,20 g du composé obtenu dans le Stade C de l'Exemple 1 dans 20 mL de dichlorométhane, ajouter 0,18 g d'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium, 0,25 mL de triéthylamine, et 0,04 mL d'éthylamine dans le dichlorométhane puis chauffer au reflux pendant 14 heures. Diluer le mélange réactionnel avec du dichlorométhane et

laver avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Extraire et sécher la phase organique sur sulfate de sodium puis filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 19/1. Après trituration dans l'éther diisopropylique, le composé du titre est obtenu sous la
5 forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 135-136°C

Exemple 3 : 1-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-N-propyl-1H-indole-2-carboxamide

10 Sous azote, à une solution de 0,20 g du composé obtenu dans le Stade C de l'Exemple 1 dans 20 mL de dichlorométhane, ajouter 0,18 g d'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium, 0,25 mL de triéthylamine, et 0,06 mL de propylamine dans le dichlorométhane puis chauffer au reflux pendant 14 heures. Diluer le mélange réactionnel avec du dichlorométhane et laver avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.
15 Extraire et sécher la phase organique sur sulfate de sodium puis filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 19/1. Après trituration dans l'éther diisopropylique, le composé du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

20 Point de fusion : 127-128°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : Test de la nage forcée

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test de la nage forcée.

L'appareil est constitué d'un cylindre en plexiglas rempli d'eau. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 6 minutes. Au début de chaque test, l'animal est placé au centre du cylindre. Le temps d'immobilisation est enregistré. Chaque animal est jugé immobile quand il cesse de se débattre, et reste à la surface de l'eau, immobile, ne faisant seulement que les mouvements lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau.

Après administration 40 minutes avant le début du test, les composés de l'invention diminuent de façon significative la durée d'immobilisation attestant de leur activité antidépressive.

EXEMPLE C : Etude de liaison aux récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine

Les expériences de liaison aux récepteurs MT₁ ou MT₂ sont réalisées en utilisant la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

- 5 Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (K_i).

Les composés de l'invention présentent des K_i inférieurs à 1 μM. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 1 présente un K_i(MT₁) de 18 nM et un K_i(MT₂) de 1 nM.

10 **EXEMPLE D : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat**

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

- 15 Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

20

Protocole expérimental

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthémeraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

Résultats

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces

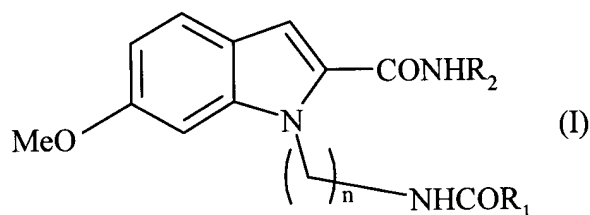
boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé 5 entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre. Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que 10 le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : Comprimés

	1000 comprimés dosés à 5 mg de 1-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy- <i>N</i> -méthyl-1 <i>H</i> -indole-
15	2-carboxamide (Exemple 1) 5 g
	Amidon de blé 20 g
	Amidon de maïs..... 20 g
	Lactose..... 30 g
	Stéarate de magnésium 2 g
20	Silice 1 g
	Hydroxypropylcellulose 2 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

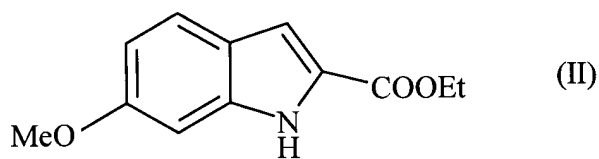
- 5 ➤ R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R₂ représente un groupement (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- et n représente 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,
- 10 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n représente 2, leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

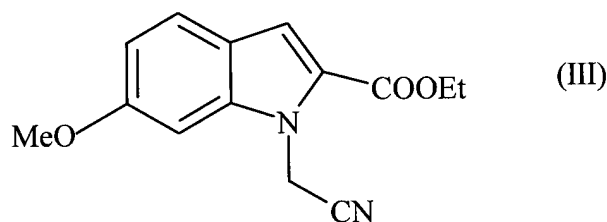
15 **3-** Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un groupement méthyle, leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 **4-** Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₂ représente un groupement méthyle, éthyle ou propyle, leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5-** Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-*N*-méthyl-1*H*-indole-2-carboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 **6-** Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-[2-(acétylamino)éthyl]-*N*-éthyl-6-méthoxy-1*H*-indole-2-carboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 **7-** Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-*N*-propyl-1*H*-indole-2-carboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 8-** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

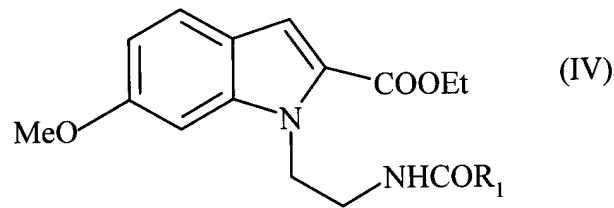


sur lequel on condense en milieu basique le chloroacétonitrile pour conduire au composé de formule (III) :

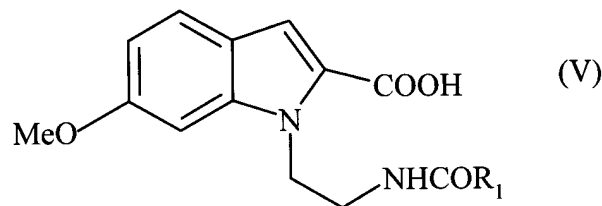


qui est soumis après réduction à l'action du chlorure d'acide de formule $R_1\text{COCl}$ dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I) ou l'anhydride symétrique correspondant, pour conduire au composé de formule (IV) :

- 15 -



dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
 que l'on saponifie pour conduire au composé de formule (V) :



5 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
 sur lequel on condense le composé de formule HNR_2R_3 , pour conduire au composé de
 formule (I) ,
 qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si
 on le souhaite, en ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable et dont
 10 les énantiomères peuvent être séparés sur colonne chirale selon une technique classique
 de séparation.

9- Compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) selon
 l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou un de leurs sels d'addition avec un acide
 ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs
 15 excipients pharmaceutiquement acceptables.

10- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de
 médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

11- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de
 médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, de la
 20 dépression majeure ou des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires,
 des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages

horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la

5 maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.