

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑰

N° 81 03833

Se référant : au brevet d'invention n° 79 14976 du 12 juin 1979.

⑤④ Le (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole et ses sels, procédé de préparation, application à titre de médicaments et compositions les renfermant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/10; A 61 K 31/435.

②② Date de dépôt 26 février 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 1 du 8-1-1982.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme, résidant en France.

⑦② Invention de : Jacques Guillaume, Lucien Nedelec, Claude Dumont et Robert Fournex.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 1^{er}, n° 80 28819.

Dans sa demande de brevet français déposée le 12 Juin 1979 et publiée sous le numéro 2 458 549, la demanderesse a décrit et revendiqué de nouveaux dérivés de l'indole et leurs sels, le procédé de préparation de ces nouveaux 5 dérivés, leur application à titre de médicaments et les compositions les renfermant.

Dans sa demande de premier certificat d'addition à la demande ci-dessus, déposé le 24 Octobre 1980 sous le numéro 80 - 22 819, la demanderesse a illustré par de nouveaux 10 exemples l'invention décrite dans le demande de brevet principal.

Le brevet principal a décrit plus particulièrement le (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole ainsi que sa préparation.

La demanderesse a séparé, maintenant, les isomères 15 (+) et (-) du (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole; elle a découvert que seul l'isomère (-) possède l'activité pharmacologique du produit racémique, alors que l'isomère (+) est inactif, et que de plus, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, cet isomère (-) n'a pas une toxicité supérieure à 20 celle du produit racémique.

La présente demande de deuxième certificat d'addition a donc pour objet l'isomère (-) du 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole, selon la formule (I) de la revendication 1 de la demande de brevet principal, ainsi que ses sels d'addition avec les aci- 25 des minéraux ou organiques.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, 30 maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

35 Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer notamment,

le (-) tartrate acide du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole, et plus particulièrement, le chlorhydrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.

40 La présente demande de deuxième certificat d'addition

a également pour objet un procédé de préparation du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole et de ses sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir le (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole avec l'acide D (-) tartrique au sein d'un solvant organique, pour 5 obtenir le (-) tartrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole que l'on purifie par recristallisation et, si désiré, soit l'on isole, soit l'on libère la base par alcalinisation, puis isole et si désiré salifie cette dernière.

Le solvant organique peut être par exemple un alcool, 10 de préférence de bas poids moléculaire tel que le méthanol ou l'éthanol.

L'alcalinisation des liqueurs-mères peut être réalisée par exemple à l'aide d'un hydroxyde alcalin, de préférence l'hydroxyde de sodium.

15 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre, le procédé ci-dessus décrit est caractérisé en ce que,

- le solvant organique utilisé est l'éthanol;
- l'on purifie le (-) tartrate par recristallisation dans le méthanol, l'éthanol ou leurs mélanges;

20 - l'on libère la base par alcalinisation à l'aide d'une solution aqueuse de soude.

Le (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole peut également être préparé par réaction du (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole avec l'acide (+) tartrique au sein d'un solvant organique tel que 25 l'éthanol, élimination du (+) tartrate du (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole, alcalinisation des liqueurs-mères, par exemple à l'aide d'une solution aqueuse de soude, réaction de la base ainsi libérée avec l'acide (-) tartrique, séparation du (-) tartrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole qui cris- 30 tallise, si désiré, purification par recristallisation, libération de la base correspondante par alcalinisation, puis isolation et, si désiré, salification de cette dernière.

Les sels peuvent être préparés en faisant réagir en proportions sensiblement stochiométriques, un acide minéral 35 ou organique avec l'isomère (-) obtenu.

Le (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole et ses sels présentent de très intéressantes propriétés pharmacologiques; ils manifestent notamment des propriétés stimulantes dopa- minergiques.

40 Ces propriétés permettent de les utiliser dans le

traitement de très nombreuses maladies ou désordres pathologiques divers; ils peuvent, par exemple, être utilisés dans le traitement des syndromes neurologiques d'origine extrapyramidale, par exemple dans le traitement de la maladie de 5 Parkinson et dans le traitement des syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques, ils peuvent être également utilisés dans le traitement de l'hypersecretion de prolactine par l'antéhypophyse, par exemple dans le traitement de l'hypogonadisme de la femme ou de l'homme.

10 La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole, ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments ci-dessus, on retient notamment 15 le (-) tartrate acide du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole et plus particulièrement, le chlorhydrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, 20 de 2,5 à 50 mg par jour par voie orale chez l'homme pour le traitement de la maladie de Parkinson, ou pour le traitement de la sénescence cérébrale.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins le (-) 4-(3-pipéridinyl) 25 1H-indole ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, le (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole et ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions 30 pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, 35 comme par exemple les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces 40 compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme

arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Il va être maintenant donné, à titre non limitatif, des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

Exemple 1 : Chlorhydrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.

Stade A : (-) tartrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.

10 On met en solution 7,86 g de (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole dans 500 cm³ d'éthanol, ajoute 5,89 g d'acide D(-) tartrique, chauffe au reflux, redissout les cristaux obtenus par addition de 500 cm³ de méthanol, chasse le méthanol sous pression réduite à 40°C, laisse cristalliser à environ 0°C/5°C, 15 filtre, sèche sous pression réduite et obtient 5,5 g de cristaux.

F = 230°C

α/D (c = 0,5% dans le diméthylformamide) : $-9,5^\circ \pm 2^\circ$

Stade B : purifications.

20 On dissout au reflux de 1 l de méthanol et 1 l d'éthanol le produit obtenu ci-dessus, chasse le méthanol à 40°C sous pression réduite, laisse cristalliser pendant 20 heures à 0°C/+5°C, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 3,5 g de cristaux.

25 F = 234°C

α/D (c = 0,5% dans le diméthylformamide) : $-12,5^\circ \pm 2^\circ$

On dissout au reflux de 500 cm³ de méthanol et 500 cm³ d'acétonitrile le produit ci-dessus, chasse le méthanol, concentre à environ 200 cm³, laisse cristalliser à 0°C/ 5°C 30 et obtient 2,8 g de cristaux.

F = 234°C

α/D (c = 0,75% dans le méthylformamide) : $-15,5^\circ \pm 1,5^\circ$

On dissout le produit ci-dessus dans 300 cm³ de méthanol et 300 cm³ d'acétonitrile, au reflux, chasse le méthanol, 35 laisse cristalliser et obtient 2,5 g de cristaux.

F = 234°C

α/D (c = 0,7% dans le diméthylformamide) : $-17^\circ \pm 2^\circ$

On dissout le produit ci-dessus dans 300 cm³ de méthanol et 300 cm³ d'éthanol, chasse le méthanol, laisse cristalliser et obtient 2,11 g de cristaux. 40

F = 234°

/α/D (c = 0,7% dans le diméthylformamide) : - 15° ± 2°

Stade C : (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.

On dissout les 2,11 g ci-dessus dans 200 cm³ d'eau, alcalinise à l'aide de lessive de soude, sature de carbonate de potassium, extrait à l'acétate d'éthyle et obtient 1,2 g de produit attendu.

/α/D (c = 1% dans le chloroforme) : - 35,5° ± 2°

Stade D : Chlorhydrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.

10 On dissout la base ci-dessus dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'isopropanol, ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle jusqu'à pH = 4, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 1,2 g du chlorhydrate attendu.

15 F > 260°C

/α/D (c = 0,5% dans l'éthanol) : - 40° ± 2,5° après recristallisation dans l'isopropanol.

Exemple 2 :

On a réalisé des comprimés répondant à la formule
20 suivante :

Produit de l'exemple 1 10 mg
Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) q.s.p.
pour un comprimé terminé à 150 mg

Etude pharmacologique :

25 1) - Comportement de rotation après lésion unilatérale du faisceau nigrostriatal par la 6-hydroxydopamine.

Technique :

La lésion est effectuée chez des rats mâles de 220 g environ par injection unilatérale dans le faisceau dopaminergique nigrostrié de 8 µg de 6-hydroxydopamine en solution à 2 µg/µl (U. Ungerstedt, Acta Physiol. Scand. 1971, 82, suppl. 367, 69-93).

Chez de tels animaux, les agonistes dopaminergiques directs, tels que l'apomorphine, administrés par voie générale, entraînent un comportement de rotation dans la direction contralatérale au côté lésé.

Le composé étudié est administré au moins 5 semaines après la lésion. Les animaux sont placés dans un rotomètre automatisé qui permet de compter le nombre de rotations effectuées par chaque animal dans les deux sens.

Le 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole a été administré par voie intrapéritonéale, sous ses formes (\pm), (+) et (-), à la dose de 10 mg/kg.

On a noté le nombre de rotations contralatérales provoquées par l'administration du produit; les résultats obtenus sont les suivants :

forme du produit	nombre de rotations
(\pm)	1376 \pm 254
(+)	0
(-)	2338 \pm 297

2) - Etude de la toxicité aigue.

On a évalué la dose létale 0 (DLO) du (\pm), du (+) et 10 du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole, après administration par voie intrapéritonéale chez la souris.

On appelle DLO la dose maximale ne provoquant aucune mortalité après 8 jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

forme administrée	DLO en mg/kg
(\pm)	60
(+)	60
(-)	80

REVENDEICATIONS

- 1) - L'isomère (-) du 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole, selon la formule (I) de la revendication 1 de la demande de brevet principal, ainsi que ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.
- 5 2) - Le (-) tartrate acide du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.
- 3) - Le chlorhydrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole.
- 4) - Procédé de préparation du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole et de ses sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir le (+) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole avec l'acide D(-) tartique au sein
10 d'un solvant organique, pour obtenir le (-) tartrate du (-) 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole que l'on purifie par recristallisation et, si désiré, soit l'on isole, soit l'on libère la base par alcalinisation, puis isole et si désiré salifie cette dernière.
- 15 5) - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que
 - le solvant organique utilisé est l'éthanol;
 - l'on purifie le (-) tartrate par recristallisation dans le méthanol, l'éthanol ou leurs mélanges;
 - l'on libère la base par alcalinisation à l'aide d'une solu-
20 tion aqueuse de soude.
- 6) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par l'isomère (-) du 4-(3-pipéridinyl) 1H-indole ou l'un de ses sels avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 7) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués
25 par l'un au moins des produits définis à la revendication 2 ou 3.
- 8) - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments définis à la revendication 6 ou 7.