

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 24406

(54) Application à titre de médicaments de dérivés du cycloheptindolol et de leurs sels et compositions les renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/40 // C 07 D 209/94.

(22) Date de dépôt..... 18 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 21-5-1982.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les Sociétés commerciales, résidant en France.

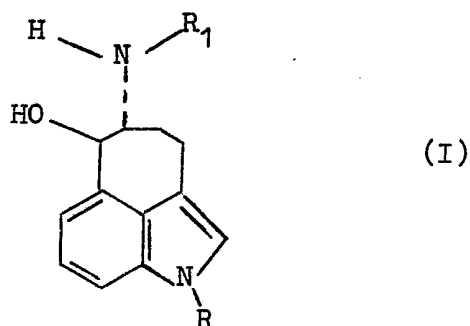
(72) Invention de : Lucien Nedelec, Daniel Frechet, Guy Plassard et Neil Leslie Brown.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Pierre Douetteau, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention concerne l'application, à titre de médicaments, de dérivés du cycloheptindolol et de leurs sels et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés du cycloheptindolol, répondant à la formule générale :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué, et R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué ainsi que par les sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits dérivés.

Dans la formule générale I et dans ce qui suit, le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl ou pentyl ; le terme radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué désigne, par exemple, un radical benzyl ou phénéthyl, dont les substituants peuvent être par exemple, des radicaux chloro, bromo, méthyl, éthyl, méthoxy, trifluorométhyl, ou méthylthio ; le terme radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical cyclopropylméthyl.

Les sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique

citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on peut citer, notamment, les dérivés du cycloheptindolol répondant à la formule (I) ci-dessus dans laquelle R et R₁ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient plus particulièrement :

- le 5-R, S-trans amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol ;
- le 5-R,S-trans 5-méthylamino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Les dérivés du cycloheptindolol de formule (I) et leurs sels possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués, notamment, de remarquables propriétés hypotensives et antihypertensives.

En raison de ces propriétés, les médicaments, objet de la présente invention, peuvent être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, de l'hypertension de la cinquantaine, de la ménopause, du diabétique, de l'obèse et du pléthorique, ainsi que dans le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé, de l'athérosclérose et dans le traitement de l'hypertension d'origine rénale.

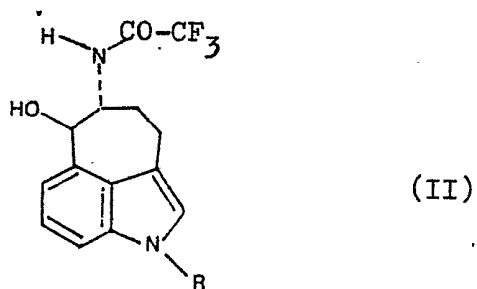
La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être par exemple, de 5 mg à 200 mg par jour, par voie orale, chez l'homme, du produit de l'exemple 1.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité, ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions 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, 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 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.

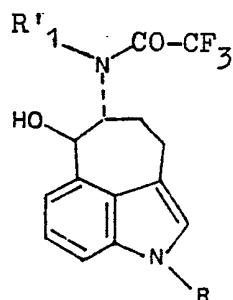
Les produits de formule I dans laquelle R_1 a la signification déjà indiquée à l'exception de l'hydrogène, et R a la signification déjà indiquée, peuvent être préparés de façon générale en faisant réagir un produit de formule I dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, et R a la signification indiquée avec l'anhydride trifluoroacétique, de préférence en présence d'une base, pour obtenir un produit de formule II :



dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou un hydroxyde alcalin, ou une amine tertiaire, avec un halogénure de formule III :



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou de préférence d'iode et R'_1 a la signification de R_1 déjà indiquée à l'exception de l'hydrogène pour obtenir un produit de formule IV :



(IV)

dans laquelle R et R'₁ ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à un agent capable d'hydrolyser l'amide trifluoroacétique pour obtenir le produit de formule (I)

5 cherché.

Pour la préparation des produits de formule (I), il peut être préférable dans certains cas d'opérer de façon particulière :

- Pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical méthyl, on peut préparer un carbamate d'alcoyle, de préférence d'éthyle, sur l'atome d'azote non indolique du produit de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène et R a la signification déjà indiquée, puis réduire ledit carbamate ; le carbamate peut
10 être préparé par action, sur le produit de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, d'un haloformiate d'alcoyle en présence d'une base telle qu'un carbonate alcalin ; la réduction est par exemple effectuée à l'aide
15 d'hydruure d'aluminium lithium au reflux du tétrahydrofuranne.
20 Un exemple d'une telle préparation figure ci-après dans la partie expérimentale.

- Pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical éthyl, on peut préparer le dérivé N-acétylé correspondant puis le réduire.

25 - Pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical isopropyl, on peut faire réagir un produit de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, avec l'acétone en présence d'un réducteur tel que le cyanoborohydruure de sodium. Un exemple d'une telle
30 préparation figure ci-après dans la partie expérimentale.

Le produit de formule (I) dans laquelle R et R₁ représentent un atome d'hydrogène peut être préparé en traitant :

la 3,4-dihydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-one décrite dans Chem. Pharm. Bull. 25 (11), p. 3023, 1977, par du nitrite de tert-butyle en présence d'acide chlorhydrique, puis en réduisant le céto-oxime obtenu par exemple par hydrogénation catalytique suivie de l'action du borohydrure de sodium. Un exemple d'une telle préparation figure ci-après dans la partie expérimentale.

Les produits de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène et R a la signification déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène peuvent être préparés en faisant réagir un halogénure de formule (V) :



dans laquelle Hal a la signification déjà indiquée et R' a la signification de R déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène, sur la 3,4-dihydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-one, par transfert de phase, selon la technique de A. Bosco et al, décrite dans Synthesis 2, 124 (1976), par exemple en présence d'un sel d'ammonium quaternaire, tel que le chlorure de tétrabutyl ammonium, le chlorure de benzyltriphénylphosphonium, ou de préférence l'hydrogénosulfate de tétrabutyl ammonium, de soude aqueuse et de benzène, puis préparation de l'oxime et réduction comme indiqué ci-dessus. Un exemple d'une telle préparation figure ci-après dans la partie expérimentale.

Les sels des dérivés du cycloheptindolol répondant à la formule générale (I), peuvent être préparés en faisant réagir en proportions sensiblement stoechiométriques, un acide minéral ou organique avec lesdits dérivés.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : 5-R,S-trans amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol.

Stade A : 5-oxime de 3,4-dihydro 1H-cyclohept /c,d/ indol 5,6-dione.

- 5 On dissout sous agitation et azote 18,5 g de 3,4-dihydro 1H-cyclohept /c,d/indol-6-one décrite dans Chem. Pharm. Bull. 25 (11) p. 3023, 1977, dans 185 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidit au bain de glace, ajoute 22 cm³ d'éthanol chlorhydrique à 5 moles/l, puis 13,5 cm³ de nitrite de tertbutyle, agite encore pendant 30 minutes au bain de glace, essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à 80°C et obtient 16,2 g puis 3,16 g de cristaux fondant avec décomposition à 235°C.

Stade B : 5-R,S-trans amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol.

- 15 On met en suspension 5 g du produit obtenu au stade précédent dans 100 cm³ de méthanol, ajoute 2,5 g de palladium sur charbon actif à 10 %, agite pendant 40 minutes à température ambiante sous hydrogène, filtre, rince au méthanol, refroidit au bain de glace, ajoute 2,5 g de borohydrure de sodium en 10 minutes, laisse revenir à température ambiante sous atmosphère inerte, agite pendant 1 heure, évapore à sec, reprend au chlorure de méthylène au reflux, filtre, distille à sec, redissout à 50°C dans 7 cm³ de méthanol, ajoute 25 70 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre, rince à l'acétate d'éthyle, concentre à 50 cm³, ajoute alors 25 cm³ de solution d'acide acétique dans l'acétate d'éthyle 1,1N, laisse reposer à température ambiante pendant 1 heure, glace pendant 30 minutes, essore, lave, sèche sous pression réduite à 70°C, et 30 récupère 4,9 g de l'acétate du produit attendu fondant à 150°C.

Par recristallisation dans le mélange méthanol-acétate d'éthyle 1-1, on obtient l'acétate sous forme d'un solide blanc cristallisé fondant à 165°C.

35 Analyse de l'acétate : $C_{12}H_{14}N_2O$, $C_2H_4O_2 = 262,30$

Calculé : C% 64,10 H% 6,92 N% 10,68

Trouvé : C% 64,2 H% 7,1 N% 10,4

Libération de la base :

- 40 On met en suspension 10,8 g d'acétate tel qu'obtenu ci-dessus dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute sous agitation 100 cm³ d'ammoniaque concentrée, sature de chlorure de sodium, agite sous azote pendant 15 minutes, décante, lave à -----

l'eau salée, sèche, amène à sec et obtient 9,8 g du produit attendu sous forme de gomme.

Exemple 2 : Chlorhydrate de R,S-trans 5-méthylamino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol.

5 Stade A : R,S-trans N-(6-hydroxy 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-5-yl) carbamate d'éthyle :

On met en solution sous agitation 2,62 g d'acétate de 5-R -trans amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol, 52 cm³ d'acétate d'éthyle, 40 cm³ d'eau et 2,62 g de
10 carbonate de potassium, ajoute en 10 minutes à température ambiante 2,6 cm³ de chloroformiate d'éthyle, agite pendant 1 heure, distille sous pression réduite, dilue avec un peu d'eau glacée, triture pendant 30 minutes à température ambiante, essore, lave, sèche sous pression réduite à 60°-
15 70°C, purifie par le méthanol, filtre, concentre, amorce la cristallisation, glace pendant 3 heures et récupère 1,45 g de cristaux grisâtres fondant à 190°C.

Stade B : Chlorhydrate de R,S-trans 5-méthylamino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol :

20 On met en suspension à température ambiante sous atmosphère inerte et sous agitation 3,6 g d'hydrure d'aluminium dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute en 20 minutes une solution de 1,83 g de carbamate tel qu'obtenu ci-dessus, dans 75 cm³ de dioxanne ; porte au reflux pendant 2 heures,
25 refroidit et ajoute en 30 minutes 50 cm³ de tétrahydrofurane hydraté à 10%, dilue par 50 cm³ d'eau, filtre, rince à l'acétate d'éthyle, ajoute du chlorure de sodium en poudre, décante, extrait deux fois à l'acétate d'éthyle, lave deux fois à l'eau, une fois à l'aide d'une solution aqueuse saturée
30 de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, distille à sec, et récupère 2 g d'une résine orange.

Préparation du chlorhydrate :

On dissout la résine obtenue, dans 3 cm³ d'éthanol, ajoute goutte à goutte 1,5 cm³ d'éthanol chlorhydrique 5 N,
35 glace pendant 1 heure, essore, lave, sèche sous pression réduite à 70° C et obtient 1,24 g de cristaux beiges fondant à 224°C avec décomposition.

Analyse : C₁₃H₁₆N₂O HCl = 252,7

Calculé : C% 61,78 H% 6,78 N% 11,08 Cl% 14,03

40 Trouvé : C% 61,8 H% 6,7 N% 11,1 Cl% 13,9

Exemple 3 : R,S-trans 5-(1-méthyléthyl) amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol :

On met en suspension sous agitation et atmosphère inerte 10,5 g d'acétate de R,S-trans 5-amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol dans 105 cm³ de méthanol et 52,5 cm³ d'acétone, refroidit vers 0°C, ajoute en 15 minutes 10,5 g de cyanoborohydrure de sodium, agite pendant 3 heures 30 minutes vers 0°C, filtre, rince à l'acétate d'éthyle, évapore à sec, chromatographie sur colonne de silice sous pression (éluant benzène-acétate d'éthyle-triéthylamine 7-2-1) et récupère 6,32 g de cristaux. On redissout les cristaux dans 6 cm³ d'acétate d'éthyle à chaud, laisse ^{refroidir} à cette température pendant 1 heure 30 minutes, essore, sèche sous pression réduite à température ambiante et obtient 4,03 g de cristaux blancs fondant à 100°C.

Analyse : $C_{15}H_{20}N_2O = 244,338$

Calculé : C% 73,74 H% 8,25 N% 11,46

Trouvé : C% 73,5 H% 8,3 N% 11,4

Exemple 4 : Acétate de 5-R,S-trans 5-amino 1-méthyl 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol.

Stade A : 1-méthyl 1,3,4,5-tétrahydro 6H-cyclohept /c,d/ indol-6-one

On agite pendant 30 minutes à 40-45°C sous atmosphère inerte, 5 g de 3,4-dihydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-one avec 50 cm³ de benzène, 2,5 cm³ d'iodure de méthyle, 25 cm³ de soude 5N et 9,2 g d'hydrogènesulfate de tétra n-butylammonium, dilue à l'eau, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'acide chlorhydrique N, à l'eau, sèche la phase organique, amène à sec, purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-acétate d'éthyle 95-5), récupère 6,3 g du produit attendu que l'on cristallise dans l'isopropanol et obtient 5,15 g du produit attendu (p.f. $\approx$ 70°C).

Stade B : 5-oxime de 1-méthyl 3,4-dihydro 1H-cyclohept /c,d/ indol 5,6-dione.

On dissout sous atmosphère inerte 10,41 g de produit tel qu'obtenu ci-dessus, dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute 85 cm³ d'éther éthylique, refroidit à -5°C, ajoute 16,4 cm³ d'éthanol chlorhydrique 3,5 N, agite pendant 5 minutes, introduit en 30 minutes 7 cm³ de nitrite de tert-butyle, agite pendant 30 minutes en maintenant la température

en dessous de 0°C, essore, lave à l'éther éthylique, sèche sous pression réduite et obtient 10,5 g du produit attendu (p.f. = 190°C puis 200°C).

Stade C : Acétate de 5 R,S-trans 5-amino 1-méthyl 3,4,5, 5 6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol.

Pendant 1 heure 45 minutes on hydrogène les 10,5 g obtenus ci-dessus, dans 210 cm³ de méthanol, avec 5,25 g de charbon palladié à 10%, filtre, refroidit au bain de glace, ajoute 5,25 g de borohydrure de sodium en 10 minutes, sous 10 atmosphère inerte, agite encore 10 minutes, puis 40 minutes à température ambiante, distille le méthanol sous pression réduite, ajoute 30 cm³ d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant : acétate 15 d'éthyle-méthanol-ammoniaque 90-5-5) et obtient 9,1 g de base du produit attendu.

Préparation de l'acétate :

On dissout la base ci-dessus dans 10 cm³ d'éthanol, ajoute lentement de l'acide acétique dans l'acétate d'éthyle, 20 en léger excès, laisse pendant 48 heures au repos, essore, lave à l'éthanol, à l'acétate d'éthyle, à l'éther éthylique, sèche et obtient 4,12 g d'acétate (p.f. $\approx$ 140°C). Après recristallisation dans l'isopropanol (p.f. : $\approx$ 140°C puis 160°C).

25 Analyse : $C_{15}H_{20}N_2O_3 = 276,336$

Calculé : C% 65,19 H% 7,29 N% 10,13

Trouvé : C% 65,2 H% 7,4 N% 10,2

Exemple 5 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

30 - Acétate/^{de}5-R,S-trans amino 3,4,5,6-tétrahydro
1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol 10 mg ;
- Excipient q. s. pour un comprimé terminé à 100 mg.
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

35 Exemple 6 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- Chlorhydrate R,S-trans 5-méthylamino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol 15 mg ;
- Excipient q. s. pour un comprimé terminé à 100 mg.
40 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Etude pharmacologique :

A) Action antihypertensive chez le chien éveillé.

L'étude de l'action antihypertensive du produit de l'exemple 1 a été effectué sur le chien Beagle pesant de 12 kg à 14 kg rendu hypertendu par enveloppement de 2 reins par de la cellophane selon la technique décrite par Irvine H. Page dans Science (1939) 89 p. 273-274.

Le produit a été administré per os aux doses de 1 mg/kg et 10 mg/kg.

La pression artérielle a été mesurée à la queue du chien au moyen d'un manchon pneumatique et à l'aide d'un transducteur piezo-électrique de pression. La pression a été mesurée avant et 1 heure, 3 heures, 6 heures et 24 heures après administration du produit.

Le tableau ci-après indique les variations exprimées en pourcentages de la pression artérielle, après administration du produit, par rapport à la pression témoin initiale.

Produit de l'exemple	Dose mg/kg	Variation % de la pression artérielle			
		1er jour			
		1 heure après l'administration	3 heures après l'administration	6 heures après l'administration	24 heures après l'administration
1	1	- 16	- 17	- 13	- 10
	10	- 11	- 27	- 10	- 32

B) Détermination de l'activité antihypertensive.

L'action antihypertensive a été étudiée sur des rats mâles spontanément hypertendus (souche OKAMOTO) âgés de 20 semaines pesant 300 à 320 g.

Le produit a été administré par voie orale 48 heures après la pose d'un cathéter intracarotidien.

La pression artérielle a été mesurée à la queue du rat

au moyen d'un manchon pneumatique et à l'aide d'un transducteur piezo-électrique de pression. La pression a été mesurée avant et 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'administration du produit.

- 5 Le tableau ci-après indique les variations exprimées en pourcentages de la pression artérielle, après administration du produit, par rapport à la pression témoin initiale.

10	Produit de l'exemple	Dose mg/kg	Variation % de la pression artérielle		
			1 heure après l'administration	4 heures après l'administration	24 heures après l'administration
	1	1	- 24	- 21	- 12

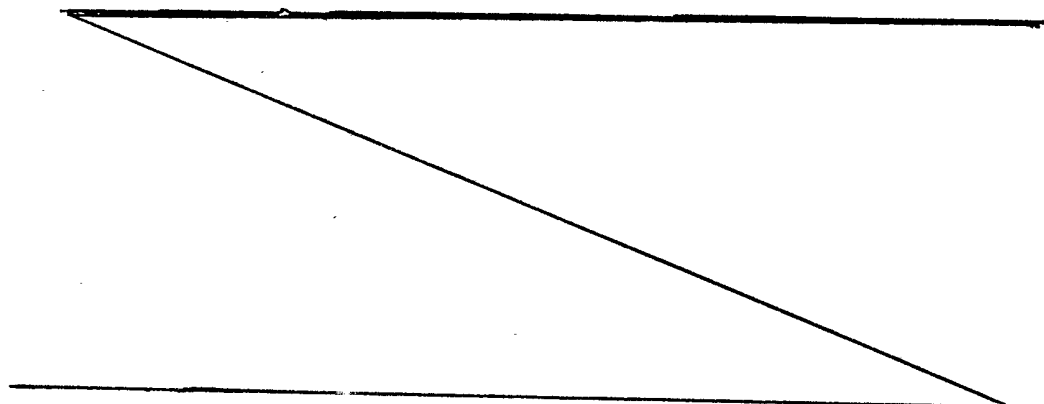
15 C) Détermination de l'activité hypotensive.

L'activité hypotensive a été étudiée sur des rats mâles de souche WISTAR pesant 300 g environ et anesthésiés au nembutal (50 mg/kg par voie intraveineuse).

Le produit testé a été administré par voie intraveineuse dans la veine jugulaire.

La pression artérielle carotidienne a été mesurée avant et après administration du produit testé.

Le tableau ci-après indique les variations exprimées en pourcentage de la pression artérielle après administration du produit testé par rapport à la pression artérielle témoin initiale.



	Produits de l'exemple	Dose mg/kg	Variation % de la pression artérielle			
			1 minute après l'administration	5 minutes après l'administration	10 minutes après l'administration	30 minutes après l'administration
5	1	0,1	- 3	- 15	- 28	- 34
		0,01	0	- 7	- 16	- 16
10	2	1	- 11	- 28	- 34	- 30
		0,1	- 1	- 12	- 17	- 10
	3	10	- 34	- 31	- 26	- 29
		1	- 15	- 18	- 18	- 21
	4	10	- 31	- 21	- 15	0

15 D) Etude de la toxicité aiguë.

On a évalué les doses létales DL_0 des différents composés testés après administration par voie orale chez la souris.

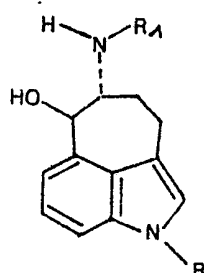
On appelle DL_0 la dose maximale ne provoquant aucune mortalité en 8 jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Produits de l'exemple	DL_0 en mg/kg
1	200
2	200
3	100
4	200

REVENDICATIONS

1) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés du cycloheptindolol répondant à la formule générale :



(I)

- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué, et R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, cyclo-
- 10 alcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué, ainsi que par les sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits dérivés.
- 15 2) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés du cycloheptindolol répondant à la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle R et R₁ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que par les sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits
- 20 dérivés.
- 3) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par le 5-R,S-trans amino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol ainsi que par ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 25 4) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par le 5-R,S-trans 5-méthylamino 3,4,5,6-tétrahydro 1H-cyclohept /c,d/ indol-6-ol ainsi que par ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

5) - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments définis dans l'une des revendications 1 ou 2.

6) - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments définis à la revendication 3 ou 4.