

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 09513

(54) Nouveaux dérivés de pipéridine, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 221/46; A 61 K 31/445.

(22) Date de dépôt..... 28 avril 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° 44 du 30-10-1981.

(71) Déposant : Société dite : METABIO-JOULLIE, résidant en France.

(72) Invention de : Roland Schneider.

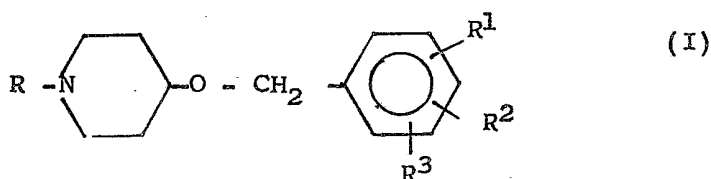
(73) Titulaire : SOCIETE SYNTHELABO, résidant en France.

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

I

La présente invention concerne des dérivés de pi-
péridine, leur procédé de préparation et leur application
en thérapeutique notamment comme antidépresseurs.

La présente invention a pour objet des composés de
5 formule



10

dans laquelle

- R représente un atome d'hydrogène, un groupe
alkyle en C_1-C_6 , un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_6 , un groupe
cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe alkyl (C_1-C_6) aryle, notamment
15 alkyl (C_1-C_6) phényle, un groupe alkyl (C_1-C_6) cycloalkyle
(C_3-C_6), un groupe aryle, notamment un groupe phényle, un
groupe arylalkylidène (C_1-C_6), notamment un groupe phényl-
alkylidène (C_1-C_6), un groupe alkoxy (C_1-C_6) carbonyle, un
groupe alcanoyle en C_1-C_6 , un groupe arylcarbonyle, notam-
20 ment benzoyle,

- R^1 , R^2 et R^3 représentent indépendamment l'un de
l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe
alkoxy en C_1-C_6 , un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe nitro,
cyano, amino, mono- ou dialkyl (C_1-C_6) amino, un groupe tri-
25 haloalkyle en C_1-C_6 ou un groupe $-CONR^4R^5$ dans lequel R^4 et
 R^5 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en
 C_1-C_6 ,

ou bien R^1 a la signification donnée précédemment
et R^2 et R^3 représentent ensemble un radical méthylène- ou
30 éthylène-dioxy dont les 2 atomes d'oxygène sont fixés sur
des atomes adjacents du noyau phényle,

R , R^1 , R^2 et R^3 ne représentant pas simultanément
un atome d'hydrogène,

ainsi que leurs sels d'addition avec des acides

35

pharmaceutiquement acceptables,

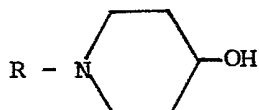
Une classe avantageuse de composés de formule I est celle dans laquelle

R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en $C_1 - C_6$,
un groupe hydroxy alkyle en $C_1 - C_6$ ou un groupe alkoxy ($C_1 - C_6$) carbonyle,

R^1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkoxy en $C_1 - C_6$, un groupe alkyle en $C_1 - C_6$ ou un groupe trifluorométhyle et R^2 et R^3 représentent des atomes d'hydrogène, des groupes alkoxy en $C_1 - C_6$ ou forment ensemble un groupe méthylène dioxy dont les atomes d'oxygène sont fixés sur des atomes de carbone adjacents du noyau phényle.

Les sels d'addition peuvent être ceux formés par exemple avec les acides halohydriques, sulfurique, nitrique, phosphorique, formique, citrique, mandélique, acétique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, lactique, succinique, tartrique et les sels métalliques acides tels que l'orthophosphate disodique ou le sulfate monopotassique.

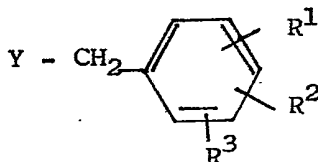
Les composés de formule I peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule II



II

dans laquelle R a la même signification que dans la formule I,

avec un composé de formule III



III

3

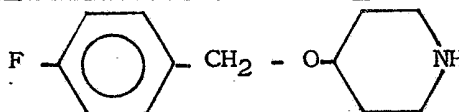
dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 ont la même signification que dans la formule I et Y est un radical réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome.

La condensation peut être réalisée dans un solvant non miscible à l'eau, en présence de soude aqueuse et d'un catalyseur de transfert de phase (sels d'ammonium quaternaire à longues chaînes carbonées par exemple, ou éther-couronnes), à des températures comprises entre 20° et 110 °C.

Pour obtenir les composés de formule I dans laquelle le $R = H$, il est préférable de faire réagir sur les dérivés de formule III un composé de formule II dans laquelle $R = CO - R^6$, dans lequel R^6 est un radical alkyle en C_1-C_6 , alkoxy en C_1-C_6 , aryloxy, aryle, ou aryle substitué par exemple par un groupement nitro. Le groupement acylant l'azote ($-CO-R^6$) est ensuite éliminé par hydrolyse, de préférence basique.

Pour obtenir les composés de formule I dans lesquels R est différent de H on peut également effectuer une alkylation directe ou indirecte ou une acylation d'un composé de formule I dans laquelle R est un atome d'hydrogène.

Les exemples suivants illustrent la présente invention:
EXEMPLE 1 : (fluoro-4 benzyloxy)-4 pipéridine



1.1 - (nitro-4 benzoyl)-1 (fluoro-4 benzyloxy)-4 pipéridine

Un mélange de 1,6 g de soude aqueuse à 50 %, de 10 ml de dichlorométhane, de 2 g (0,008 mole) de (nitro-4 benzoyl)-1 hydroxy-4 pipéridine, de 2,32 g (0,012 mole) de bromure de fluoro-4 benzyle et de 0,15 g (4×10^{-4} mole) d'iodure de tétrabutylammonium est agité 5 h à 50 °C. Après dilution du milieu réactionnel par 20 ml d'eau et 30 ml de dichlorométhane, la phase organique est décantée, lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée ($MgSO_4$) et évaporée sous vide. L'huile résiduelle obtenue cristallise par agitation

dans l'éther. On obtient 2,23 g (78 %) d'un produit qui est purifié par dissolution dans 11 ml de diméthylformamide (DMF) et reprécipitation par addition goutte à goutte de 11 ml d'eau, sous agitation. Après lavage à l'eau et séchage sous vide, on obtient 1,60 g (72 %) de (nitro-4 benzoyl)-1

(fluoro-4 benzyloxy)-4 pipéridine. $F_{inst} = 120^{\circ}C$.

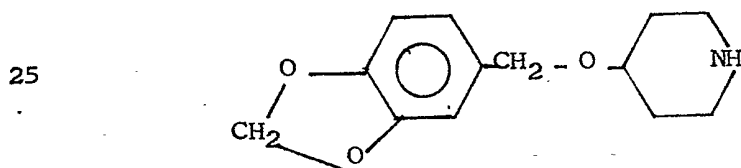
1.2 - (fluoro-4 benzyloxy)-4 pipéridine (mandélate)

Un mélange de 11,48 g (0,032 mole) du produit obtenu en 1-1, de 192 ml d'éthanol à 96° et de 48 ml de potasse aqueuse 10 M est agité, sous azote et porté 4 h à 50 °C. L'alcool est chassé sous vide, le résidu repris par 200 ml d'eau, 72 g de chlorure de sodium et 200 ml d'éther. Après filtration, la phase aqueuse est extraite 2 fois par 200 ml d'éther, la phase organique totale est séchée ($MgSO_4$) et évaporée sous vide.

On obtient 6,29 g (94 %) d'une huile qui est transformée en d,l-mandélate par dissolution dans 100 ml d'éther et adjonction de 4,57 g (0,03 mole) d'acide d,l-mandélique. Le sel obtenu est filtré et recristallisé dans de l'isopropanol.

Rendement : 6,94 g (64 %). $F_{inst} = 146^{\circ}C$

EXEMPLE 2 : Pipéronyloxy-4 pipéridine



2.1 - (nitro-4 benzoyl)-1 pipéronyloxy-4 pipéridine

30 Un mélange de 8 g de soude aqueuse à 50 %, de 50ml de dichlorométhane, de 10 g (0,04 mole) de (nitro-4 benzoyl)-1 hydroxy-4 pipéridine, de 10,23 g (0,06 mole) de chlorure de pipéronyle et de 0,8 g (0,002 mole) d'iodure de tétrabutylammonium, est agité 5 h à 50 °C. Après dilution par 100 ml d'eau et 150 ml de dichlorométhane, la

phase organique est décantée, lavée à l'eau à neutralité, séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide. L'huile résiduelle cristallise par agitation dans l'éther. On obtient 11,17 g (73 %) d'un produit qui est purifié par dissolution dans 55 ml de DMF et reprécipitation lente par addition de 55 ml d'eau. Après filtration, lavage à l'eau et séchage sous vide, on obtient 8,67 g (56 %) de (nitro-4 benzoyl)-1 piperonyloxy-4 pipéridine. $F_{\text{inst}} = 98^\circ\text{C}$.

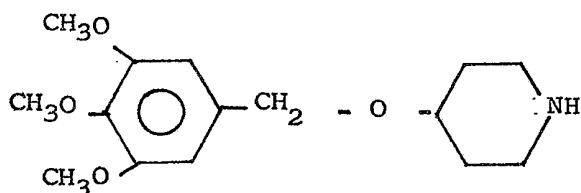
2.2 - Piperonyloxy-4 pipéridine (mandélate)

Un mélange de 8,37 g (0,022 mole) du produit obtenu en 2.1, de 134 ml d'éthanol à 96° et de 33 ml de potasse aqueuse 10 M est agité sous azote et porté 4 h à 50°C . L'alcool est chassé sous vide, le résidu repris par 60 ml d'eau, 21 g de chlorure de sodium et 60 ml de dichlorométhane. Après filtration, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 60 ml de dichlorométhane, la phase organique totale est séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide.

On obtient 4,7 g (91 %) d'une huile qui est transformée en d,l-mandélate par dissolution dans 80 ml de méthanol et adjonction de 3,04 g (0,02 mole) d'acide d,l-mandélique. Le solvant est évaporé sous vide, et le résidu est recristallisé dans de l'isopropanol.

Rendement : 3,95 g (51 %) $F_{\text{inst}} = 137^\circ\text{C}$

EXEMPLE 3 : (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy) -4 pipéridine



3.1 - (nitro-4 benzoyl)-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine

Un mélange de 0,8 g de soude aqueuse à 50 % de 5 ml de dichlorométhane, de 1 g (0,004 mole) de (nitro-4 benzoyl)-1 hydroxy-4 pipéridine, de 1,30 g (0,006 mole) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzyle et de 0,08 g (2×10^{-4} mole) d'iodure de tétrabutylammonium est agité 5 h à

50 °C. Après dilution par 10 ml d'eau et 15 ml de dichlorométhane, la phase organique est décantée, lavée à l'eau à neutralité, séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide. L'huile résiduelle obtenue cristallise par agitation dans l'éther.

5 On obtient 1,36 g (79 %) d'un produit qui est purifié par dissolution dans 7 ml de DMF et reprécipitation lente par 7 ml d'eau. Après lavage à l'eau et séchage sous vide, on obtient 1,14 g (66 %) de (nitro-4 benzoyl)-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine/ $F_{\text{inst}} = 124^\circ\text{C}$

10 3.2 - (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine
(mandélate)

15 Un mélange de 12 g (0,028 mole) du produit obtenu en 3.1, de 168 ml d'éthanol à 96° et de 48 ml de potasse aqueuse 10 M est agité sous azote et porté 4 h à 50 °C. L'alcool est chassé sous vide, le résidu repris par 70 ml d'eau, 25,2 g de chlorure de sodium et 70 ml de chloroforme. Après filtration, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 70 ml de chloroforme, la phase organique totale est séchée (MgSO_4) et évaporée sous vide.

20 On obtient 7,85 g (100 %) d'un solide pâteux qui est transformé en d,l-mandélate par dissolution dans 120 ml de méthanol, adjonction de 4,26 g (0,028 mole) d'acide d,l-mandélique et filtration après agitation du milieu pendant une nuit à température ambiante. Le précipité obtenu est recristallisé dans du méthanol. Le produit cristallise avec une demi-molécule d'eau.

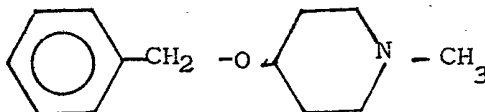
25 Rendement : 6,87 g (57 %)

$F_{\text{inst}} : 114^\circ\text{C}$

30 De façon analogue aux exemples 1, 2 et 3, on obtient en hydrolysant les composés acylés initiaux indiqués dans le tableau I les produits finals correspondants.

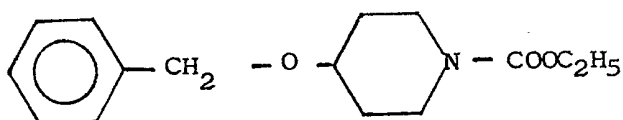
TABLEAU I

Exemple	Composé acylé initial	T _{inst}	Produit final	T _{inst}
Exemple 4	(nitro-4 benzoyl)-1 (méthyl-2 benzyloxy)-4 piperidine	huile	d,1-mandélate de (méthyl-2 benzyloxy)-4 piperidine	112°C
Exemple 5	(nitro-4 benzoyl)-1 (méthyl-4 benzyloxy)-4 piperidine	117°C	d,1-mandélate de (méthyl-4 benzyloxy)-4 piperidine	119°C
Exemple 6	(nitro-4 benzoyl)-1 (trifluorométhyl-3 benzyloxy)-4 piperidine	huile	d,1-mandélate de (trifluorométhyl-3 benzyloxy)-4 piperidine	126°C
Exemple 7	(nitro-4 benzoyl)-1 (méthoxy-2 benzyloxy)-4 piperidine	huile	chlorhydrate de (méthoxy-2 benzyloxy)-4 piperidine	170°C
Exemple 8	(nitro-4 benzoyl)-1 (méthoxy-3 benzyloxy)-4 piperidine	huile	d,1-mandélate de (méthoxy-3 benzyloxy)-4 piperidine	117°C
Exemple 9	(nitro-4 benzoyl)-1 (méthoxy-4 benzyloxy)-4 piperidine	huile	d,1-mandélate de (méthoxy-4 benzyloxy)-4 piperidine	129°C
Exemple 10	(nitro-4 benzoyl)-1 (éthoxy-2 benzyloxy)-4 piperidine	huile	d,1-mandélate de (éthoxy-2 benzyloxy)-4 piperidine	135°C
Exemple 11	(nitro-4 benzoyl)-1 (diméthoxy-3,4 benzyloxy)-4 piperidine	huile	d,1-mandélate de (diméthoxy-3,4 benzyloxy)-4 piperidine	108°C

EXEMPLE 12 : Méthyl-1 benzyloxy-4 pipéridine (mandélate)

5 Une solution de 2,27 g (0,01 mole) de chlorhydrate de benzyloxy-4 pipéridine, préparé comme à l'exemple 1 en passant par la p-nitrobenzoyl-1 benzyloxy-4 pipéridine
 10 (F = 119 °C), de 33 ml de méthanol, de 0,84 g (0,01 mole) de bicarbonate de sodium et de 9,3 ml de solution à 38 % de formaldéhyde dans l'eau est agitée 30 mn à reflux. Le milieu est plongé dans un bain de glace et après refroidis-
 15 sement, on incorpore peu à peu 1,5 g de borohydrure de sodium. Après agitation une nuit à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide, le résidu agité avec 100 ml de dichlorométhane, la solution filtrée est séchée (MgSO₄).

Le produit obtenu par évaporation (1,65 g, 80 %) est transformé en d,l-mandélate par dissolution dans 30 ml
 20 d'éther, adjonction de 1,22 g d'acide d,l-mandélique et filtration après agitation une nuit à température ambiante. Rendement : 2,49 g (87 %) F_{inst} = 118°C

EXEMPLE 13 : Ethoxycarbonyl-1 benzyloxy-4 pipéridine

25 A un mélange agité de 6,83 g (0,03 mole) de chlorhydrate de benzyloxy-4 pipéridine, de 7,74 g (0,056 mole) de K₂CO₃ sec, de 26 ml d'eau et de 26 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte 3,4 g (0,033 mole) de chloroformiate d'éthyle. Après 1 h d'agitation, la phase organique est décantée après dilution avec 54 ml de chloroforme, et
 30 lavée avec 3 fois 20 ml d'eau, séchée (MgSO₄). L'évaporation du solvant sous vide permet d'obtenir un liquide qui

9

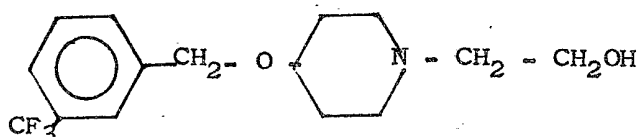
21

est distillé sous vide : $Eb_{O,4}$: 149-151 °C ; $n_D = 1,5178$.

Rendement : 4,98 g (63 %)

EXEMPLE 14 : (hydroxy-2 éthyl) -1 (trifluorométhyl-3 benzyloxy) -4 pipéridine (chlorhydrate)

5



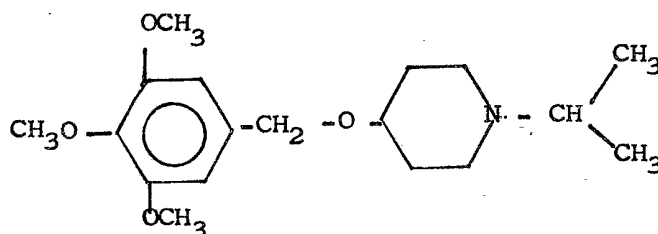
Un mélange agité de 5,19 g (0,02 mole) de (trifluorométhyl-3 benzyloxy)-4 pipéridine (composé de l'exemple 6), de 80 ml de n-butanol et de 3,75 g (0,03 mole) de bromo-2 éthanol est porté 7 h à reflux. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par 100 ml de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on ajoute 36 g de chlorure de sodium et extrait avec 200 ml d'éther. Après filtration, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 200 ml d'éther, la phase organique totale est séchée ($MgSO_4$) et évaporée.

On obtient 5,44 g (82 %) d'une huile jaune à laquelle on ajoute une solution chlorhydrique d'éthanol. Après évaporation de la solution le résidu de chlorhydrate est lavé à l'éther, séparé et séché.

Une recristallisation dans l'acétate d'éthyle donne 3,13 g (41 %) de produit. $F_{inst} = 102^\circ C$

EXEMPLE 15 : Isopropyl-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine (citrate)

25



30

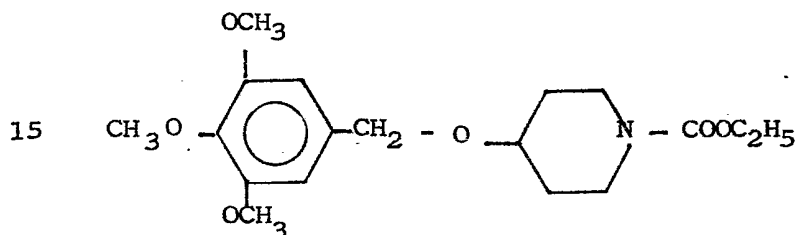
Un mélange agité de 6,6 g (0,015 mole) de d,l-mandélate de (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine (composé de l'exemple 3), de 10,36 g (5 x 0,015 mole) de carbonate de potassium, de 5,54 g (3 x 0,015 mole) de bromure

35

10

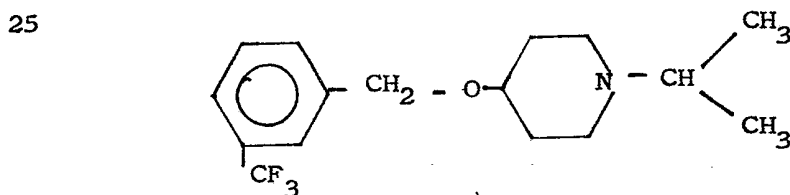
d'isopropyle et de 66 ml de n-butanol est porté 16 h à reflux. Le solvant est chassé sous vide, le résidu est dissous dans 100 ml de dichlorométhane, la solution filtrée est amenée à sec sous vide. On obtient 4,32 g (89 %) d'une
 5 huile à laquelle on ajoute 10 ml d'éthanol et 2,81 g d'acide citrique monohydraté. Le citrate est filtré après une nuit d'agitation de la solution à température ambiante. On obtient 6,52g (95%) de produit cristallisant avec 0,7 molécule d'eau. $F_{inst} = 94-95^{\circ}C$.

10 EXEMPLE 16 : Ethoxycarbonyl-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine



Elle est préparée à partir du d,l-mandélate de
 20 (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine (composé de l'exemple 3) selon la technique décrite à l'exemple 13. $F_{inst} = 64^{\circ}C$.

EXEMPLE 17 : Isopropyl-1 (trifluorométhyl-3) benzyloxy)-4 pipéridine (fumarate)



30 Il est préparé à partir du d,l-mandélate de (trifluorométhyl-3 benzyloxy)-4 pipéridine (composé de l'exemple 6) selon la technique décrite à l'exemple 15. $F_{inst} = 117^{\circ}C$.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition
 35 avec des acides pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment des propriétés antidépressives. Ils présentent en outre une

toxicité qui n'apparaît qu'à des doses très supérieures aux doses pharmacologiquement actives, ce qui permet leur utilisation en thérapeutique. On donnera ci-après des résultats des études toxicologiques et pharmacologiques qui mettent
5 en évidence ces propriétés.

I - Toxicités aiguës chez la Souris

Les composés de formule I sont administrés à doses croissantes (en progression arithmétique ou géométrique) à des lots de 5 souris femelles, SWISS, EOPS, NMRI/Han provenant de l'élevage EVIC CEBA et d'un poids moyen de 25 g.
10

Quand cela est possible, les composés sont mis en solution dans l'eau distillée pour l'administration par les voies intraveineuse , intrapéritonéale et orale.

Quand les composés sont insolubles ou peu solubles
15 dans l'eau distillée, ils sont mis en suspension dans la pseudo solution de gomme arabique à 10 % pour l'administration par voie orale et dans la pseudo solution de carboxyméthylcellulose à 0,5 % pour l'administration par voie intrapéritonéale.

20 Les DL 50 sont calculées par la méthode de BEHRENS (B.) et KARBER (C.) (Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1935, 177, 379-388).

Le nombre d'animaux survivants dans les différents lots est vérifié définitivement 15 jours après administration des composés.
25

Les résultats sont donnés dans le Tableau II

- TABLEAU II : Toxicités aiguës chez la Souris

Composés Exemple n°	DL 50 en mg/kg Voie intraveineuse	DL 50 en mg/kg Voie intra- péritonéale	DL 50 en mg/kg Voie orale
1	72	65	197
2	42	50	215
3	215	625	1 750
4	48	87	270
5	45	71	525
6	66	79	300
7	41	71	260
8	47	58	165
9	49	62	187
10	44	79	250
12	44	92	360
13	-	475	2 500
14	64	175	775
15	64	142	525
16	-	> 500	> 2 500
17	30	80	250

II - Effets psychotropes antidépresseurs

Ces effets ont été mis en évidence dans les tests suivants :

5 - potentialisation du syndrome de secousses de la tête ("Head twitches") provoqué par le 5-hydroxytryptophane (5 HTP) chez la Souris, par inhibition du recaptage de la sérotonine formée au niveau synaptique.

10 - potentialisation du syndrome d'hyperexcitation, de salivation et de piloérection provoqué par la L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) chez la Souris, par inhibition du recaptage de la Noradrénaline formée.

a) Potentialisation des effets du 5 HTP chez la Souris

Les composés sont administrés par voie intrapéritonéale à des lots de 5 à 10 souris à des doses correspondant approximativement au 1/10^e de leurs DL 50 respectives par voie intrapéritonéale (un lot d'animaux témoins ne reçoit
 5 que le véhicule d'administration : eau distillée ou carboxyméthylcellulose à 0,5 %).

30 minutes après on injecte le 5 HTP à la dose de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale. Pour chaque souris, on compte ensuite pendant 2 minutes le nombre de secousses de
 10 la tête y_1 , y_2 et y_3 respectivement 10, 20 et 30 minutes après injection de 5 HTP et on calcule l'aire sous la courbe théoriquement déterminée par représentation graphique (temps de mesures en abscisses et nombre de secousses en ordonnées) de la manière suivante :

$$15 \quad S = 2 y_1 + 2 y_2 + y_3$$

Pour chaque lot d'animaux, on détermine une aire sous la courbe moyenne ($\frac{\sum S}{n}$) affectée de son écart type de la moyenne.

20 Les comparaisons statistiques par rapport aux témoins expérimentés en même temps sont alors effectuées par le test t de STUDENT.

Pour chaque composé les résultats sont exprimés en pourcentages de variations par rapport aux témoins. Ils
 25 sont rassemblés dans le Tableau III. Il ressort de ce tableau que les composés de formule I présentent un effet important dans ce test, et tout particulièrement le composé de l'exemple 3.

TABLEAU III : Potentialisation des effets du 5 HTP
chez la Souris

Composés. exemple n°	Doses mg/kg I.P.	% de variation globale de l'intensité du syndrome de secousses de la tête provoqué chez les animaux traités par rapport aux témoins	Nombre d'ani- maux en expérience
I	5	+ 57 %	10
3	30	+ 197 % ($p < 0,001$)	15
5	12,5	+ 84 %	10
6	7,5	+ 68 %	10
13	50	+ 68 %	10
17	12,5	+ 182 % ($p < 0,01$)	10

b) Potentialisation des effets de la L-DOPA chez
la Souris prétraitée par un inhibiteur de la
monoaminoxidase (IMAO)

La veille de l'expérience, des lots de 10 souris
5 sont traités par un IMAO, l'iproniazide, à la dose de 60 mg/
kg par voie orale (administration en suspension dans la gomme
arabique à 10 %).

Le jour de l'expérience et à des doses correspon-
dant au 1/10 de leurs DL 50 respectives par voie orale, les
10 composés de formule I sont administrés par voie orale (solu-
tions dans l'eau distillée ou suspensions dans la gomme ara-
bique à 10 %) 1 heure avant l'injection intrapéritonéale de
L-DOPA à la dose de 100 mg/kg (suspension dans la carboxy-
méthylcellulose à 0,5 %).

15 Un lot d'animaux témoins ne reçoit que le véhicule
d'administration des composés et la L-DOPA.

Toutes les 10 min pendant l'heure qui suit l'admi-
nistration de L-DOPA, une appréciation globale des symptô-
mes observés sur 5 animaux (une deuxième série de 5 animaux
20 est également expérimentée par la suite) est effectuée selon

15

la cotation suivante :

- 1 = légère piloérection, légère salivation
 2 = piloérection, salivation, exophtalmie,
 phénomène de STRAUB
 5 3 = légère excitation, cris au toucher
 4 = excitation intense, cris au toucher
 5 = excitation, sauts, cris spontanés
 6 = excitation, sauts, cris spontanés intenses
 7 = prostration.

10 La mortalité plus ou moins retardée est également relevée dans chaque lot d'animaux. Pour le lot témoin et pour les lots traités (10 animaux), on additionne les scores obtenus à chaque temps d'observation. On calcule les pourcentages de variations par rapport au lot témoin.

15 Les résultats sont donnés dans le Tableau IV. Ils mettent en évidence une activité notable pour un certain nombre de composés et en particulier pour le composé de l'exemple 13.

TABLEAU IV : Potentialisation des effets de la L-DOPA
chez la Souris prétraitée par un IMAO

Composés exemple n°	Doses mg/kg P.O.	% de variation globale de l'intensité du syndrome d'hyperexcitation provoqué chez les animaux traités par rapport aux témoins	Nombre de morts à la suite de l'expérience
3	175	+ 102 %	0/10
9	20	+ 70 %	0/10
10	25	+ 65 %	1/10
12	35	+ 50 %	0/10
13	250	+ 130 %	8/10
14	80	+ 68 %	1/10
16	250	+ 100 %	0/10
17	25	+ 54 %	0/10

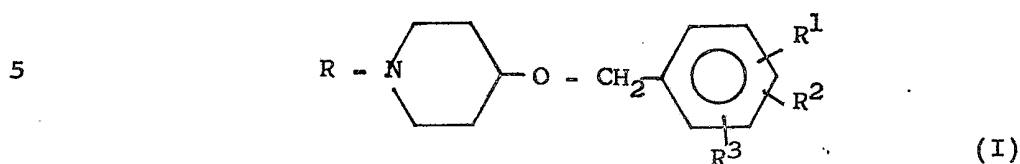
Les composés de formule I et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables sont administrables à l'homme par voie orale rectale ou injectable dans les dépressions de toute nature, endogènes, réactionnelles ou
5 d'involution.

Ils peuvent être présentés sous forme de comprimés, gélules ou toute autre forme pour la voie orale, sous forme de suppositoires et de préparation pour la voie injectable.

La posologie journalière peut varier de 2 à 20 mg/
10 kg pour la voie orale.

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Composés de formule



dans laquelle

10 - R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 un groupe alkyl(C_1-C_6) aryle, notamment alkyl (C_1-C_6) phényle, un groupe alkyl (C_1-C_6) cycloalkyle (C_3-C_6), un groupe aryle, notamment un groupe phényle, un
 15 groupe arylalkylidène (C_1-C_6), notamment un groupe phényl-alkylidène (C_1-C_6), un groupe alkoxy (C_1-C_6) carbonyle, un groupe alcanoyle en C_1-C_6 , un groupe arylcarbonyle, notamment benzoyle,

20 - R^1 , R^2 et R^3 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C_1-C_6 , un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe nitro, cyano, amino, mono- ou dialkyl (C_1-C_6) amino, un groupe trihaloalkyle en C_1-C_6 ou un groupe $-CONR^4R^5$ dans lequel R^4 et R^5 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 ,
 25

ou bien R^1 a la signification donnée précédemment et R^2 et R^3 représentent ensemble un radical méthylène- ou éthylène-dioxy dont les 2 atomes d'oxygène sont fixés sur des atomes adjacents du noyau phényle,

30 R, R^1 , R^2 et R^3 ne représentant pas simultanément un atome d'hydrogène,

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

2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle
 35 en C_1-C_6 , un groupe hydroxy alkyle en C_1-C_6 ou un groupe al-

koxo (C_1-C_6) carbonyle,

R^1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C_1-C_6 , un groupe alkyle en C_1-C_6 ou un groupe trifluorométhyle et R^2 et R^3 représentent des
 5 atomes d'hydrogène, des groupes alkoxy en C_1-C_6 ou forment ensemble un groupe méthylène dioxy dont les atomes d'oxygène sont fixés sur des atomes de carbone adjacents du noyau phényle.

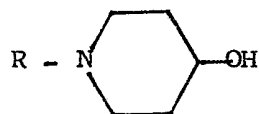
3 - La (triméthoxy-3,4,5 benzyloxy)-4 pipéridine
 10 et ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

4 - L'éthoxycarbonyl -1 benzyloxy-4 pipéridine et ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif un composé selon
 15 l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6 - Procédé de préparation des composés de formule I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II

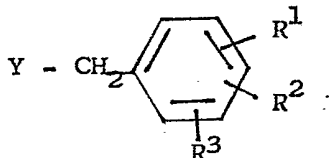
20



II

dans laquelle R a la même signification que dans la formule I,
 25

avec un composé de formule III :



III

30 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 ont la même signification que dans la formule I et Y est un radical réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome.

7 - Procédé selon la revendication 6, pour la préparation des composés de formule I dans laquelle R est un
 35 atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir

sur un composé de formule III un composé de formule II dans laquelle R est un groupe $-\text{CO}-\text{R}^6$, R^6 étant un radical alkyle en C_1-C_6 , alkoxy en C_1-C_6 aryloxy, aryle ou aryle substitué par un groupe nitro, puis on élimine le groupe $-\text{COR}^6$ par

5 hydrolyse.

8 - Procédé de préparation des composés de formule I telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R est autre que l'hydrogène caractérisé en ce que l'on effectue une alkylation ou une acylation d'un composé de

10 formule I dans laquelle R est l'hydrogène.