

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 14428

(54) Nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole, leurs sels, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/04; A 61 K 31/445.

(22) Date de dépôt..... 24 juillet 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° 4 du 28-1-1983.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales. — FR.

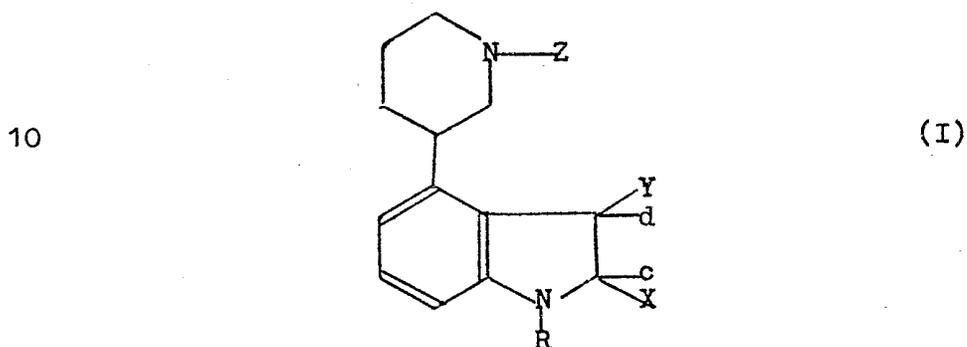
(72) Invention de : Lucien Nedelec, Jacques Guillaume et Claude Dumont.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

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

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole ainsi que leurs sels, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule général I :



dans laquelle

- R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone,
- 15 - X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou ensemble avec c représente un radical oxo,
- Y représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,
- 20 - c représente ensemble avec d une liaison carbone-carbone, ou ensemble avec X un radical oxo, d représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec c une liaison carbone-carbone,
- Z représente un atome d'hydrogène, un radical méthyl
- 25 alkyle ou hydroxyalkyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryloxyalkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkoxy renfermant de
- 30 1 à 4 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alkyle

renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux OH, CF₃, OCF₃, NO₂ ou NH₂, ou Z représente un radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 12 atomes de carbone, un radical alkényle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone ou un
5 radical alkynyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone.

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, propionique, formique, benzoïque,
10 maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que l'acide méthane sulfonique et aryl sulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

Lorsque R représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
15 butyle, isobutyle ou n-pentyle.

Lorsque R représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

Lorsque X et/ou Y représentent un radical alkyle, il s'agit de préférence d'un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de
20 carbone et notamment du radical méthyle, éthyle, n-propyle et n-butyle.

Lorsque X représente un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de chlore ou de brome.

Lorsque Z représente un radical alkyle ou hydroxy alkyle, "alkyle" représente de préférence un radical éthyle,
25 n-propyle ou isopropyle, n-butyle ou isobutyle, n-pentyle ou n-hexyle.

Lorsque Z représente un radical aryloxyalkyle, il s'agit de préférence du radical phényloxyéthyle ou phényloxypropyle.
30

Lorsque Z représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence d'un radical benzyle ou phénéthyle.

Lorsque Z représente un radical aralkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, on entend de préférence par
35 halogène un atome de chlore ou de brome.

Lorsque Z représente un radical aralkyle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle on entend de préférence par alkyle un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque Z représente un radical aralkyle substitué par
40 un ou plusieurs radicaux alkoxy on entend de préférence par

alcoxy un radical méthoxy ou éthoxy.

Lorsque Z représente un radical cycloalkylalkyle, il s'agit de préférence d'un radical cyclopropyl alkyle, par exemple du radical cyclopropylméthyle, cyclopropyléthyle, ou cyclopropyl n-propyle.

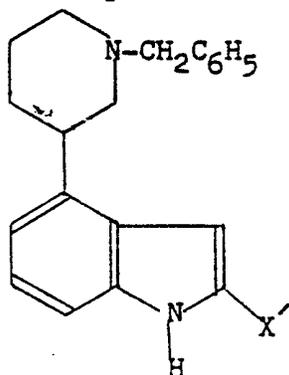
Lorsque Z représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical allyle.

Lorsque Z représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical propargyle.

10 Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer notamment, les dérivés répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule I, X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou ensemble
15 avec c représente un radical oxo et Y représente un radical méthyle.

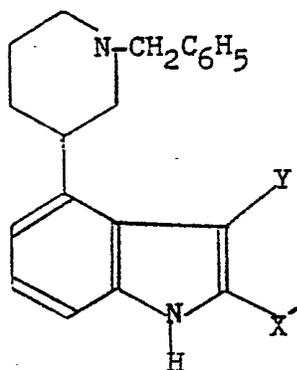
Parmi ceux-ci, on peut citer plus particulièrement les dérivés caractérisés en ce que, dans ladite formule (I) Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, et tout particulièrement :
20 - le 3-méthyl 4 (pipéridin-3-yl)1H-indole,
- le 1,3-dihydro-3-méthyl-4-(pipéridin-3-yl)2H indole-2-one, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

25 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés, tels que définis par la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule II



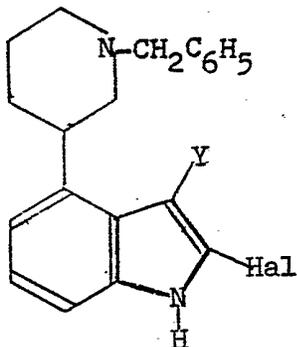
II

dans laquelle X' a la signification de X à l'exception d'halogène, à une alkylation, pour obtenir un produit de formule I_A



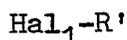
(I_A)

dans laquelle X' et Y ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et salifie si désiré ;
 soit l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation, dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_B

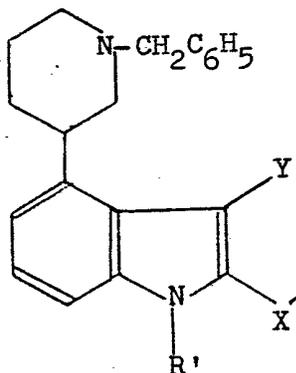


(I_B)

dans laquelle Y a la signification déjà indiquée, et Hal représente un atome d'halogène, que l'on isole si désiré,
 10 soit l'on fait réagir le produit de formule I_A avec un halogénure de formule III



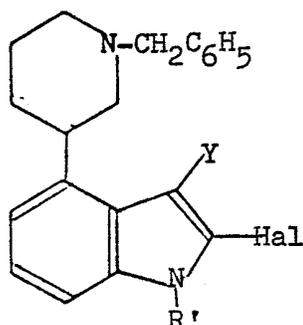
dans laquelle Hal₁ représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, et R' a la signification de R à l'exception
 15 d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_C



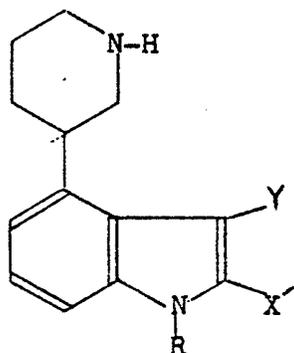
(I_C)

dans laquelle R', X' et Y ont la signification déjà indiquée que ou bien l'on isole et salifie si désiré,

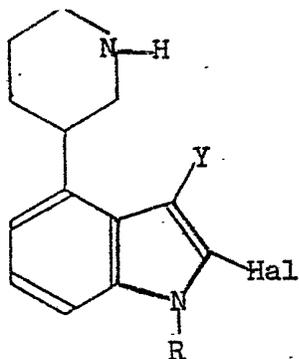
ou bien l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène pour obtenir un produit de formule I_D

(I_D)

dans laquelle R', Hal et Y ont la signification déjà indiquée que l'on isole si désiré, ou bien l'on soumet lesdits produits de formule I_A et I_C à l'action d'un agent de clivage du groupement benzyle porté par l'azote du cycle pipéridinylé pour obtenir un produit de formule I_E

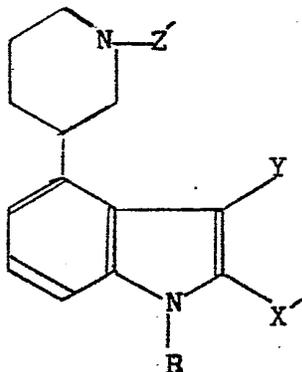
(I_E)

dans laquelle R, X' et Y ont la signification déjà indiquée, produit de formule I_E que ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation, dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_F



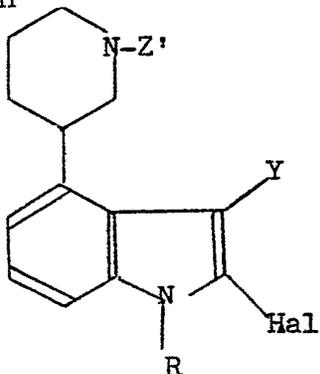
(I_F)

dans laquelle R, Hal, et Y ont la signification déjà indiquée que l'on isole si désiré, ou bien l'on soumet le produit de formule I_E à l'action d'un agent capable d'introduire un radical Z'; Z' ayant la signification de Z à l'exception d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_G



(I_G)

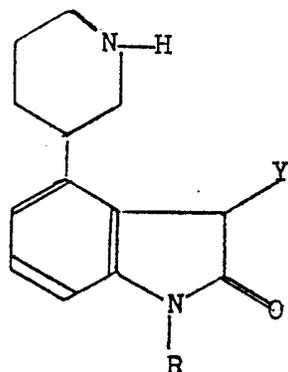
dans laquelle R, X', Y et Z' ont la signification déjà indiquée que, ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_H



(I_H)

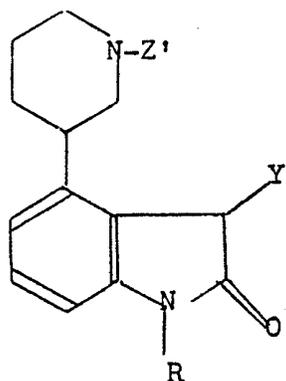
dans laquelle R, Hal, Y et Z' ont la signification déjà indiquée que l'on isole si désiré, ou bien l'on soumet ledit produit de

formule I_E dans laquelle X' représente un atome d'hydrogène à l'action d'un agent oxydant, pour obtenir un produit de formule I_I



(I_I)

5 dans laquelle R et Y ont la signification déjà indiquée, produit de formule I_I que, ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à l'action d'un agent capable d'introduire un radical Z' tel que défini ci-dessus, pour obtenir un produit de formule I_J



10

(I_J)

dans laquelle R, Y et Z' ont la signification déjà indiquée que l'on isole et salifie si désiré.

L'alcoylation du produit de formule II peut être réalisée, par exemple à l'aide d'une formylation de Vilsmeier-Haack, notamment à l'aide de diméthyl formamide et d'oxychlorure de phosphore, suivie de la réduction du dérivé formylé obtenu, lorsque l'on veut obtenir un dérivé méthylé. Pour l'obtention des homologues supérieurs, on peut faire réagir le dérivé formylé ci-dessus, avec un phosphorane de formule générale $(C_6H_5)_3P = CH-Y'$, dans laquelle Y' représente un atome d'hydrogène, ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, puis à hydrogéner le dérivé alcénylé obtenu.

- La réaction du produit de formule I_A avec l'halogénure de formule III est avantageusement réalisée en présence d'agents fixateurs d'acides, tels que des carbonates ou hydroxydes alcalins, comme ceux de sodium ou de potassium ou des amines tertiaires.
- 5 L'halogénure de formule III est de préférence un iodure.
- L'agent de clivage du groupement benzyle porté par l'azote du cycle pipéridinyle est l'hydrogène en présence d'un catalyseur, de préférence le palladium.
- 10 Lorsque l'on veut méthyler le dérivé de formule II, on peut avantageusement effectuer une réaction de Mannich ; dans ce cas, le clivage du benzyle porté par l'azote du cycle pipéridinyle se fait en même temps que celui de l'amine de l'aminométhyle, par hydrogénolyse.
- 15 L'introduction du radical Z' est réalisée au moyen d'un halogénure, Z'-Hal, dans lequel Hal a la signification déjà indiquée ; cet halogénure réagit avantageusement dans les conditions décrites pour l'halogénure de formule III.
- 20 L'halogénéation des produits de formule I_A , I_C , I_E et I_G peut être réalisée par exemple à l'aide du complexe bromé de la pyridine de formule , Br_2 , HBr dans le cas de la bromation. Elle est réalisée avantageusement à l'aide d'un N-halosuccinimide, de préférence le N-bromo ou le N-chloro.
- 25 L'agent oxydant est de préférence le mélange diméthylsulfoxyde -HCl concentré.
- L'invention a aussi pour objet une variante du procédé ci-dessus décrit, pour la préparation des dérivés, tels que définis par la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, dans laquelle X et C représentent conjointement un groupement oxo, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule I_G dans laquelle X' représente un atome d'hydrogène à l'action d'un agent oxydant pour obtenir le produit de formule I_J .
- 30 L'agent oxydant utilisé est identique à celui ci-dessus décrit.
- 35 L'invention a également pour objet une variante du procédé de préparation des dérivés tels que définis par la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, dans laquelle X et C représentent conjointement un groupement oxo, caractérisé en ce que l'on hydrolyse les produits de formule I_B
- 40

I_D, I_F et I_H, pour obtenir le produit de formule I cherché..

L'hydrolyse des produits I_B, I_D, I_F et I_H est réalisée de préférence à l'aide d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique.

5 Les dérivés de formule I présentent un caractère basique. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des dérivés de formule I, en faisant réagir, en proportions sensiblement stoechiométriques, un acide minéral ou organique avec ledit dérivé de formule I. Les sels peuvent être préparés
10 sans isoler les bases correspondantes. Cependant, les dérivés halogénés en position 2 de l'indole sont instables en milieu acide, et de ce fait, ne peuvent être salifiés.

Les dérivés objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont
15 doués notamment de remarquables propriétés stimulantes dopaminergiques, illustrées plus loin dans la partie expérimentale. Ils possèdent en outre des propriétés antianoxiques.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés du pipéridin-3-yl indole, ainsi que de leurs sels, à titre de
20 médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, des dérivés du pipéridin-3-yl indole, tels que définis par la formule I, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

25 Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient, de préférence, les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole, répondant à la formule I, dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou ensemble avec C représente un
30 radical oxo, et Y représente un radical méthyle ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables .

Parmi ceux-ci, on retient notamment ceux répondant à la formule I, dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène
35 ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers, on retient tout particulièrement, les dérivés dont les noms suivent :

40 - le 3-méthyl 4-(pipéridin-3-yl) 1H-indole,

- le 1,3-dihydro-3-méthyl-4-(pipéridin-3-yl)2H-indole-2-one, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi
5 par exemple dans le traitement de très nombreuses maladies ou
désordres pathologiques divers; ils peuvent, par exemple, être
utilisés dans le traitement des syndromes neurologiques d'ori-
gine extrapyramidale, par exemple, dans le traitement de la
maladie de Parkinson et dans le traitement des syndromes parki-
10 soniens post-encéphalitiques; ils peuvent être également utili-
sés dans le traitement de l'hypersecretion de prolactine par
l'antéhypophyse, et de ce fait, dans le traitement de l'hypo-
gonadisme de la femme ou de l'homme.

Ils peuvent être également utilisés dans le traitement
15 de la sénescence cérébrale, et en gériatrie.

La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le su-
jet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de
5 mg à 100 mg par jour, par voie orale chez l'homme du dérivé
de l'exemple 2 pour le traitement de la maladie de Parkinson.

20 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceu-
tiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de
ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement accepta-
bles, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule
25 (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 pharmaceuti-
30 ques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple,
les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules,
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
35 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
40 mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les produits de départ de formule II et III sont connus, ils peuvent être préparés comme indiqué dans la demande de brevet français n° 2458549, ou la demande de brevet européen n° 0021924.

5 Les exemples qui suivent illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : Chlorhydrate de 3-méthyl-4-(pipéridin-3-yl) 1H indole.

10 Stade A : N,N-diméthyl-4-(1-phénylméthyl pipéridin-3-yl) 1H-indole-3-méthanamine.

On ajoute lentement sous agitation à 0° - 5° C, 2,5 cm³ d'acide acétique, puis 1,4 cm³ d'une solution aqueuse d'aldéhyd formique à 40 %, sous atmosphère inerte, à 2,5 cm³ d'une solution aqueuse de diméthylamine à 35 %, puis une solution de 15 5,5 g de 4-(1-(phénylméthyl) pipéridin-3-yl)1H-indole dans 25 cm³ d'acide acétique, laisse pendant 1h 30 sous agitation à température ambiante, dilue à l'eau, alcalinise à l'aide de lessive de soude, filtre, lave à l'eau, sèche sous pression réduite à 60° C, et obtient après recristallisation dans le 20 benzène, 3 g du produit attendu. F ≈ 150° C

Stade B : Chlorhydrate de 3-méthyl-4-pipéridin-3-yl) 1H-indole.

On hydrogène à 40° C, 4,3 g de produit tel qu'obtenu ci-dessus dans 300 cm³ de méthanol sous agitation, en présence 25 de 1,5 g de palladium à 10 % sur charbon. Après 1 heure, on ajoute 1,5 g de palladium à 10 % sur charbon et poursuit l'hydrogénation. Après encore 1 heure, on filtre, chasse les solvants à 50° C sous pression réduite et obtient 2,5 g de base du produit attendu. F = 150° C

30 Formation de chlorhydrate :

On dissout le produit ci-dessus dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute à 0°C/5°C une solution d'acétate d'éthyle chlorhydrique jusqu'à pH acide, filtre, lave à l'acétate d'éthyle, sèche à 50° C sous pression réduite, recristallise 35 dans l'isopropanol et obtient 2,4 g du produit attendu. F = 280° C.

Analyse : C₁₄H₁₉ClN₂ = 250,773

	<u>Calculé :</u>	<u>Trouvé :</u>
	C % = 67,05	66,7
	H % = 7,64	7,6
	N % = 11,17	11,1
5	Cl % = 14,14	14,1

Exemple 2 : 1,3-dihydro-3-méthyl-4-(pipéridin-3-yl)2H-indol-2-one.

On agite pendant 30 minutes à température ambiante, sous atmosphère inerte, 14 cm³ de diméthylsulfoxyde et 32 cm³ d'acide chlorhydrique 22° B° avec 5 g du chlorhydrate de l'exemple n° 1, dilue à l'eau ; ajoute de la lessive de soude jusqu'à pH alcalin, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau puis avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, sèche, chasse les solvants à 40° C sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-acétone-triéthylamine 6-3-1) et isole les fractions où R_f = 0,1. On obtient 3,1 g du produit attendu.

Spectre UV: dans EtOH

20 - max 250 nm E_{1cm}^{1%} = 336 ε = 7700

- max 280 nm E_{1cm}^{1%} = 58 ε = 1300

: dans EtOH/NaOH N/10

25 - max 263-264nm E_{1cm}^{1%} = 352 ε = 8100

- inf 274 nm E_{1cm}^{1%} = 287

- inf 290 nm E_{1cm}^{1%} = 84

Spectre IR (CHCl₃)

- 3440 cm⁻¹ NH(=C-NH + associé)

- 1715 cm⁻¹ c = O (γ lactame)

- 1620 - 1600 - 1490 cm⁻¹ : aromatiques.

30 Exemple 3 : 2-bromo-3-méthyl-4-(pipéridin-3-yl)1H-indole

On agite pendant 20 heures à température ambiante sous atmosphère inerte 250 mg de chlorhydrate de l'exemple n°1 dans 10 cm³ de dioxane, avec 178 mg de N-bromosuccimide.

35 On reprend à l'eau, alcalinise, extrait à l'acétate d'éthyle, chasse le solvant à 40° C sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme

acétone-triéthylamine 6-3-1) et obtient 120 mg de produit attendu.

Analyse :

Spectre UV dans l'éthanol :

- 5 - max 224 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 1100$ $\epsilon = 32250$
- infl 276 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 291$
- max 280 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 300$ $\epsilon = 8800$
- infl 289 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 244$

Exemple 4 : 1,3-dihydro-3-méthyl-4(pipéridin-3-yl)2H-indol-2-one.

10

On agite pendant 1 heure à température ambiante 120 mg du produit de l'exemple 3 en solution dans l'acide chlorhydrique N, isole le produit obtenu comme indiqué à l'exemple n° 2, et obtient 47 mg du produit attendu.

15 Exemple 5 : On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- chlorhydrate du 3-méthyl 4(pipéridin-3-yl)1H-indole
..... 15 mg ;
- Excipient q. s. pour un comprimé terminé à . 100 mg

20 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Etude pharmacologique :

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

Technique :

25 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).

30 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.

35 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 produit de l'exemple 1 a provoqué de 400 à 700 rotations contralatérales par animal, dès la dose de 10 mg/kg.

Etude de la toxicité aigüe.

5 On a évalué la dose létale DL_0 du composé de l'exemple 1 après administration par voie orale chez la souris.

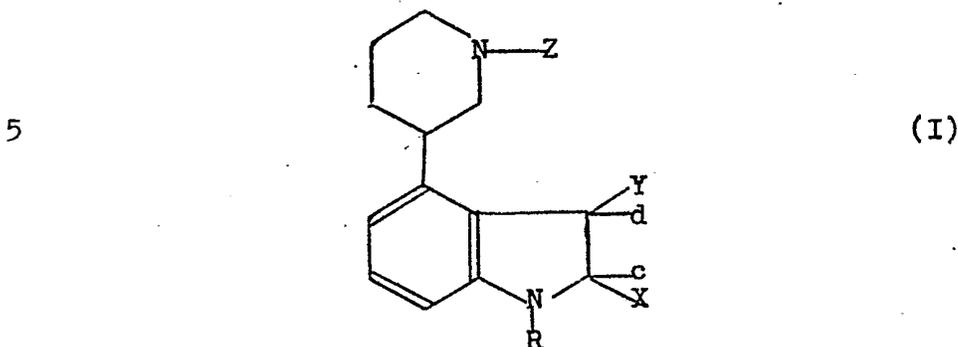
On appelle DL_0 la dose maximale ne provoquant aucune mortalité au bout de 8 jours.

Le résultat obtenu est le suivant :

10 $DL_0 = 80 \text{ mg/Kg.}$

REVENDEICATIONS

1°) Nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :



dans laquelle

- R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone,

10 - X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou ensemble avec c représente un radical oxo,

- Y représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

15 - c représente ensemble avec d une liaison carbone-carbone, ou ensemble avec X un radical oxo, d représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec c une liaison carbone-carbone,

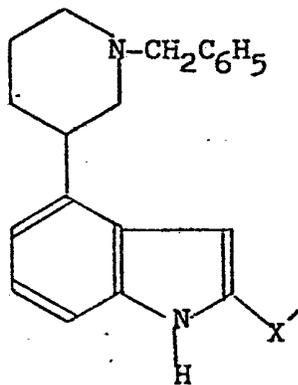
20 - Z représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyalkyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryloxyalkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, un radical aralkyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkoxy renfermant de 25 1 à 4 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux OH, CF₃, OCF₃, NO₂ ou NH₂, ou Z représente un radical cycloalkylalkyle renfermant de 4 à 12 atomes de carbone, un radical alkényle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone ou un 30 radical alkynyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone.

2°) Nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole répondant à la formule I telle que définie à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou ensemble avec c représente un radical oxo et Y représente un radical méthyle.

3°) Nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole selon la revendication 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

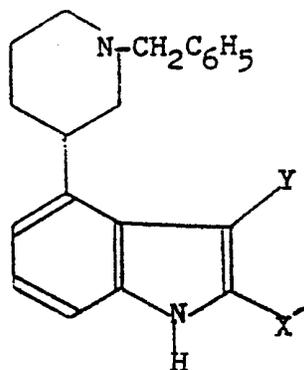
4°) Les dérivés dont les noms suivent :
- le 3-méthyl 4-(pipéridin-3-yl)1H indole,
- le 1,3-dihydro 3-méthyl 4-(pipéridin-3-yl)2H indole-2-one,
ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

5°) Procédé de préparation des dérivés du pipéridin-3-yl indole de formule I telle que définie à la revendication 1, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule II



II

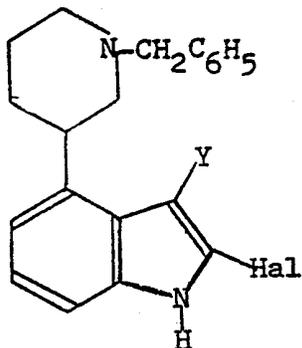
dans laquelle X' à la signification de X à l'exception d'halogène, à une alkylation, pour obtenir un produit de formule I_A



(I_A)

dans laquelle X' et Y ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et salifie si désiré ;

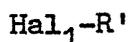
soit l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation, dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_B



(I_B)

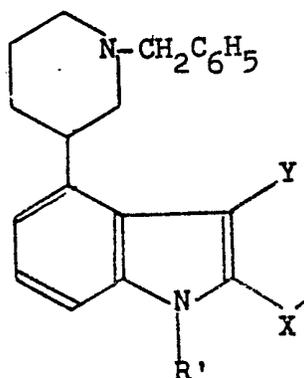
dans laquelle Y a la signification déjà indiquée, et Hal représente un atome d'halogène, que l'on isole si désiré,

10 soit l'on fait réagir le produit de formule I_A avec un halogénure de formule III



dans laquelle Hal₁ représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, et R' a la signification de R à l'exception

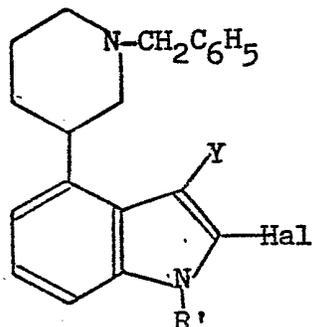
15 d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_C



(I_C)

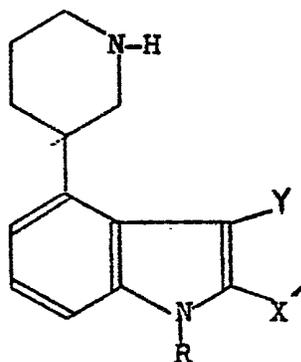
dans laquelle R', X' et Y ont la signification déjà indiquée que ou bien l'on isole et salifie si désiré,

ou bien l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène pour obtenir un produit de formule I_D



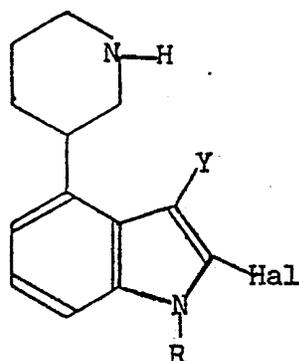
(I_D)

dans laquelle R', Hal et Y ont la signification déjà indiquée que l'on isole si désiré; ou bien l'on soumet lesdits produits de formule I_A et I_C à l'action d'un agent de clivage du groupement benzyle porté par l'azote du cycle pipéridinyle pour obtenir un produit de formule I_E



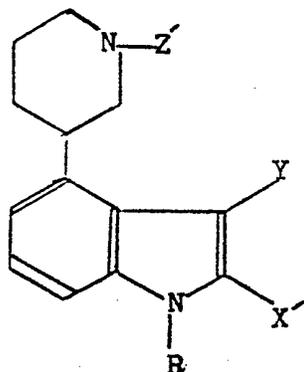
(I_E)

dans laquelle R, X' et Y ont la signification déjà indiquée, produit de formule I_E que ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation, dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_F



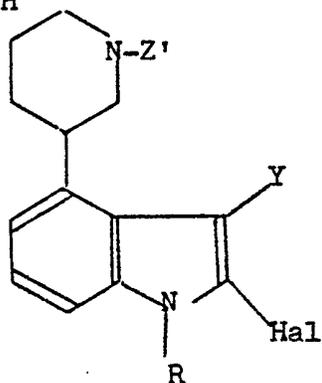
(I_F)

dans laquelle R, Hal, et Y ont la signification déjà indiquée que l'on isole si désiré, ou bien l'on soumet le produit de formule I_E à l'action d'un agent capable d'introduire un radical Z', Z' ayant la signification de Z à l'exception d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_G



(I_G)

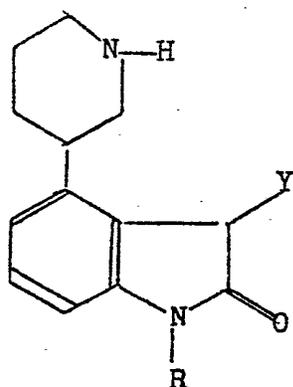
dans laquelle R, X', Y et Z' ont la signification déjà indiquée que, ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation dans le cas où X' représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule I_H



(I_H)

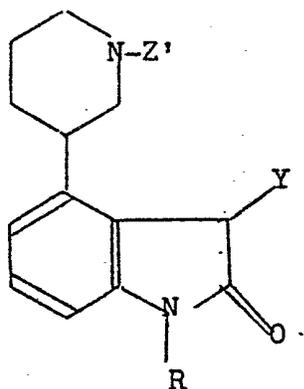
dans laquelle R, Hal, Y et Z' ont la signification déjà indiquée que l'on isole si désiré, ou bien l'on soumet ledit produit de

formule I_E dans laquelle X' représente un atome d'hydrogène à l'action d'un agent oxydant, pour obtenir un produit de formule I_I



(I_I)

5 dans laquelle R et Y ont la signification déjà indiquée, produit de formule I_I que, ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à l'action d'un agent capable d'introduire un radical Z' tel que défini ci-dessus, pour obtenir un produit de formule I_J



10

(I_J)

dans laquelle R, Y et Z' ont la signification déjà indiquée que l'on isole et salifie si désiré.

6°) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que,

- 15 - l'agent oxydant est le diméthylsulfoxyde,
- l'agent d'halogénéation est un N-halosuccinimide.

7°) Variante du procédé de la revendication 5, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule I_G dans laquelle X' représente un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent oxydant pour obtenir le produit de formule I_J.

20

8°) Variante du procédé de la revendication 5 pour la préparation des dérivés de formule I telle que définie dans

la revendication 1, dans laquelle X et C forment conjointement un groupement oxo, caractérisée en ce que l'on hydrolyse les produits de formule I_B, I_D, I_F et I_H, pour obtenir le produit de formule I cherché.

- 5 9°) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du ——— pipéridin-3-yl indole, tels que définis par la formule I de la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 10 10°) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du pipéridin-3-yl indole, tels que définis dans l'une des revendications 2 ou 3, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 15 11°) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés du pipéridin-3-yl indole, tels que définis à la revendication 4, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 20 12°) Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments, tels que définis à l'une des revendications 9, 10, ou 11.