



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 401/02
A 61 K 31/44

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

FASCICULE DU BREVET A5

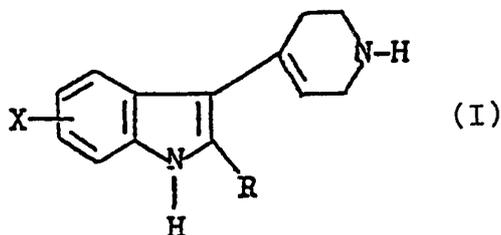
11

642 963

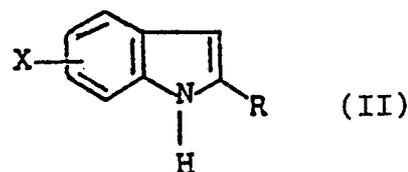
<p>21 Numéro de la demande: 11426/79</p>	<p>73 Titulaire(s): ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)</p>
<p>22 Date de dépôt: 21.12.1979</p>	
<p>30 Priorité(s): 22.12.1978 FR 78 36167</p>	<p>72 Inventeur(s): Claude Dumont, Nogent-sur-Marne (FR) Jacques Guillaume, Sevran (FR) Lucien Nedelec, Le Raincy (FR)</p>
<p>24 Brevet délivré le: 15.05.1984</p>	
<p>45 Fascicule du brevet publié le: 15.05.1984</p>	<p>74 Mandataire: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>

54 Procédé de préparation de dérivés du pipéridyl-indole, 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydro pyridin-4-yl) 1H-indole et ses sels et médicament les renfermant.

57 Le procédé de préparation de dérivés du pipéridyl-indole et de leurs sels avec les acides, dérivés répondant à la formule:



dans laquelle X est hydrogène, fluor, chlore, brome, alcoxy de 1 à 3 carbones ou nitro et R est hydrogène ou alcoyle de 1 à 3 carbones, consiste à faire réagir un produit:



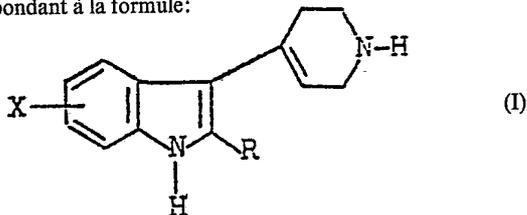
où X et R sont définis comme précédemment, avec le chlorhydrate de 4-pipéridone en milieu alcalin et, si désiré, salifier.

Le 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole et ses sels avec les acides sont des composés nouveaux.

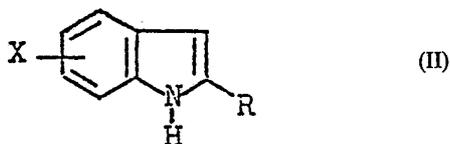
Les composés I sont doués de propriétés antidépresseives, antiparkinsonniennes et antiémétiques.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de dérivés du pipéridylindole ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, dérivés répondant à la formule:



dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical nitro, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule:



dans laquelle X et R sont définis comme précédemment, avec le chlorhydrate de 4-pipéridone en milieu alcalin, pour obtenir le produit de formule (I) cherché, que l'on isole sous forme de base et, si désiré, salifie cette dernière.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu alcalin est constitué par de la potasse méthanolique 2N.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on effectue la réaction au reflux du mélange réactionnel.

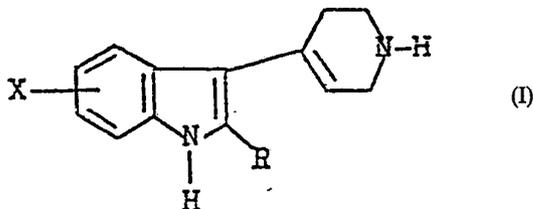
4. Le 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole et ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

5. Médicament constitué par le produit selon la revendication 4 ou un sel d'addition de ce produit avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

6. Médicament selon la revendication 5, sous la forme d'une composition pharmaceutique.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de dérivés du pipéridylindole, un nouveau composé obtenu et ses sels, et les médicaments les renfermant.

La présente invention a ainsi pour objet un nouveau procédé de préparation de dérivés du pipéridylindole ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, dérivés répondant à la formule:

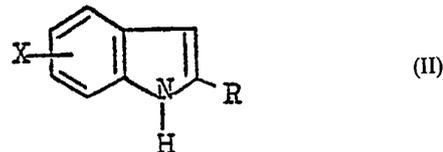


dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical nitro, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone.

Dans la formule I et dans ce qui suit, le substituant X peut être en position 5 ou en position 6 de l'indole; le radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy, et le radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone peut désigner un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane- et éthanesulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène- et paratoluènesulfoniques et arylcarboxyliques.

Le procédé de préparation des dérivés de formule I, objet de l'invention, est caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule:



dans laquelle X et R sont définis comme précédemment, avec le chlorhydrate de 4-pipéridone en milieu alcalin, pour obtenir le produit de formule I cherché, que l'on isole sous forme de base et, si désiré, salifie cette dernière.

Dans des conditions préférées d'exécution de l'invention, le procédé décrit ci-dessus est exécuté comme suit:

- a) le milieu alcalin est constitué de potasse méthanolique 2N, mais on peut utiliser aussi la soude ou un alcoolate alcalin;
- b) la réaction s'effectue au reflux du mélange réactionnel.

Les sels d'addition des dérivés de formule I peuvent être préparés en faisant réagir, en proportions sensiblement stœchiométriques, un acide minéral ou organique avec lesdits dérivés.

Parmi les produits de formule I, certains sont décrits dans le brevet français N° 2362628. D'autres produits de formule I sont nouveaux. La présente invention a ainsi également pour objet le 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole ainsi que ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

De même que les produits du brevet français N° 2362628 mentionné ci-dessus, le 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques; ils sont doués, notamment, de certaines propriétés antidépressives, antiparkinsoniennes et antiémétiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation du 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole et de ses sels pharmaceutiquement acceptables à titre de médicaments.

Le présent brevet a ainsi, également, pour objet l'utilisation, sous forme de médicaments, de ce nouveau dérivé ainsi que de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement des troubles psychiques, des troubles du comportement, des troubles caractériels, dans le traitement des états akinétiques et dyskinétiques ainsi que dans le traitement des vomissements et nausées de toutes origines.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 5 à 500 mg/d, par voie orale chez l'homme.

Ces médicaments sont présentés, de préférence, sous forme de compositions pharmaceutiques qui renferment le dérivé précité et/ou l'un au moins de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, le dérivé objet du présent brevet et ses 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, 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.

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

Exemple 1:

Fumarate neutre de 6-méthoxy 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

On porte au reflux sous atmosphère inerte 20 g de 6-méthoxy-1H-indole avec 41,75 g d'hydrate du chlorhydrate de 4-pipéridone dans 205 cm³ de potasse méthanolique pendant 8½ h, dilue lentement à l'eau jusqu'à 1,2 l, cristallise, agite 30 min, rince à l'eau, sèche sous vide à 50°C en présence de déshydratant et obtient 23,05 g de la base du produit cherché.

Préparation du fumarate:

On dissout 10 g de la base obtenue dans 300 cm³ de méthanol à 50°C, filtre, ajoute 2,5 g d'acide fumarique, cristallise, agite pendant 3 h à l'abri de la lumière, filtre sous pression réduite, rince au méthanol, sèche sous vide à 50°C, récupère 9,3 g du produit brut que l'on redissout dans 300 cm³ d'eau distillée, filtre à chaud puis refroidit pour amorcer la cristallisation. Après 2 h de repos à température ambiante, on filtre, rince à l'eau, sèche sous vide à 50°C en présence d'un déshydratant et obtient 6,3 g du produit attendu fondant à 257-260°C.

Analyse pour C₃₂H₃₆N₄O₆ (572,667):

Calculé: C 67,11 H 6,33 N 9,78%

Trouvé: C 67,20 H 6,40 N 9,90%

Exemple 2:

5-Chloro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

On porte au reflux sous atmosphère inerte 15,1 g de 5-chloro-1H-indole avec 30,7 g d'hydrate de chlorhydrate de 4-pipéridone et 150 cm³ de potasse méthanolique 2N pendant 7½ h, laisse une nuit à température ambiante, verse dans 1,5 l d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et à l'eau salée, sèche sur sulfate de magnésium et évapore à sec.

On redissout au reflux dans 1 l de benzène les 20,5 g de produit brut obtenu, filtre à chaud, laisse cristalliser, après 3 h on essore, rince au benzène et obtient 10,2 g du produit cherché fondant à 177°C, puis 2,49 g fondant à 175-177°C par concentration des liqueurs mères et cristallisation, soit au total 12,69 g du produit cherché.

Analyse après purification par salification puis retour à la base: F. = 177-179°C.

Analyse pour C₁₃H₁₃ClN₂ (232,72):

Calculé: C 67,09 H 5,63 Cl 15,23 N 12,03%

Trouvé: C 67,40 H 5,80 Cl 15,10 N 11,70%

Exemple 3:

5-Méthoxy 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

On porte au reflux sous atmosphère inerte 14,7 g de 5-méthoxy-1H-indole avec 30,7 g de chlorhydrate de 4-pipéridone monohydraté dans 150 cm³ de potasse méthanolique 2N pendant 8½ h. Après refroidissement, on ajoute 300 cm³ d'eau, cristallise, refroidit à 10°C, filtre, empâte 3 fois à l'eau, 2 fois à l'éthanol, 2 fois à l'éther, sèche sous pression réduite à 20°C et obtient 18,25 g du produit cherché sous la forme d'une poudre jaune clair fondant à 183°C.

Exemple 4:

Chlorhydrate du 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

On opère de manière analogue à celle décrite dans l'un des exemples 1, 2 ou 3, au départ de 0,8 g de 5-nitro-1H-indole et de 1,53 g d'hydrate de chlorhydrate de 4-pipéridone dans 16 cm³ de potasse méthanolique 2N.

On obtient 0,86 g de produit brut, que l'on recristallise dans l'isopropanol. On obtient 0,74 g de produit attendu. F. = 250°C.

Préparation du chlorhydrate:

On prépare le chlorhydrate du produit obtenu ci-dessus dans l'acétate d'éthyle par addition d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle.

On obtient, après cristallisation dans le méthanol aqueux, le produit attendu pur fondant à 275°C.

Analyse pour C₁₃H₁₄ClN₂O₂ (279,733):

Calculé: C 55,82 H 5,04 Cl 12,68 N 15,02%

Trouvé: C 56,00 H 5,10 Cl 12,80 N 14,80%

Exemple 5:

Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule:

- Chlorhydrate du 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole 25 mg
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 200 mg (détail de l'excipient: talc, amidon, stéarate de magnésium)

Exemple 6:

Composition pharmaceutique

On a préparé un soluté injectable répondant à la formule:

- Chlorhydrate de 5-nitro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1H-indole 25 mg
- Excipient aqueux stérile q.s.p. 2 ml

Etude pharmacologique:

1) Test de potentialisation des stéréotypies à l'amphétamine

Les essais sont réalisés sur des lots de 5 rats mâles de 150 à 180 g. Chaque animal est placé individuellement dans une cage grillagée (29 × 25 × 17 cm) contenant quelques débris de frisure de bois.

Un délai de 1 h est observé entre l'administration du composé étudié et l'injection de 5 mg/kg de sulfate de dexamphétamine.

Le comportement des animaux est noté ensuite toutes les ½ h pendant 5 h avec la cotation préconisée par Halliwell et coll. («Brit. J. Pharmacol.», 1964, 23, 330-350).

L'animal est endormi (0), il est éveillé mais immobile (1), il tourne dans la cage (2), il en renifle le couvercle (3), il en lèche les parois (4), il touche les copeaux ou les barreaux de la cage avec les dents (5), il mord les copeaux ou les barreaux de la cage (6).

L'intensité des stéréotypies est exprimée sous la forme d'un score compris entre 0 et 30 correspondant à la somme des valeurs obtenues sur les 5 rats d'un lot à chaque temps. La somme des scores relevés en 5 h est calculée.

Les composés sont administrés par voie intrapéritonéale.

La dose de composé qui augmente d'environ 100% la somme des scores en 5 h est de 20 mg/kg pour le composé de l'exemple 4.

2) Test d'antagonisme vis-à-vis de la catalepsie à la prochlorpérazine

Les essais sont réalisés sur des lots de 5 rats mâles de 100 g environ.

Le composé étudié est administré par voie intrapéritonéale simultanément avec une dose de 15 mg/kg de prochlorpérazine par voie intrapéritonéale.

La catalepsie est appréciée toutes les heures pendant 7 h suivant

le test de croisement des pattes homolatérales (Boissier, Simon, «Thérapie», 1963, 18, 1257-1277) avec la cotation suivante: l'animal refuse le croisement des pattes antérieures avec les pattes postérieures homolatérales (0), il accepte le croisement recherché seulement d'un côté (0,5), il accepte le croisement des deux côtés (1).

Le composé de l'exemple 4 s'oppose à la catalepsie induite par la prochlorpérazine à une dose égale à 1 mg/kg.

3) *Etude de la toxicité aiguë*

La toxicité aiguë est déterminée sur des lots de 10 souris pesant 20 g environ, auxquelles on administre par voie intrapéritonéale des doses croissantes du composé étudié.

⁵ La mortalité est relevée 48 h après l'administration du composé. La DL₅₀ approchée du composé de l'exemple 4 est égale à 165 mg/kg.