

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 17561

⑮ Nouveaux dérivés du morpholinyl-indole leurs sels, procédé et intermédiaires de préparation, application à titre de médicaments et composition les renfermant.

⑯ Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 413/04; A 61 K 31/535; C 07 D 209/12.

⑰ Date de dépôt 17 septembre 1981.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée :

㉒ Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 36 du 10-9-1982.

㉓ Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

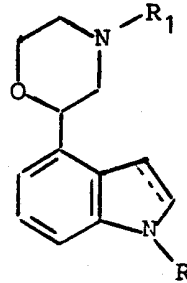
㉔ Invention de : Jacques Guillaume, Lucien Nedelec et Claude Dumont.

㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Michel Niel, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention, concerne de nouveaux dérivés du morpholinyl-indole ainsi que leurs sels, leurs procédés et intermédiaires de préparation, l'application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés et les compositions les renfermant.

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



(I)

10 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, R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, hydroxyalcoyle ou halogénoalcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué, et le pointillé représente la présence éventuelle d'une liaison carbone-carbone.

20 Dans la formule générale(I) et dans ce qui suit, le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone désigne, de préférence, un radical éthyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl ou pentyl, substitué ou non par un atome de chlore ou de brome, ou par un radical hydroxy, ou désigne un radical méthyl, le terme radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, désigne, de préférence, un radical benzyl ou phénéthyl ; lorsqu'il est substitué, 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, de préférence, un radical cyclopropyl méthyl, le terme radical alcényle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone désigne, de préférence, un radical allyl le terme radical alcynyle renfermant de 3 à 7 atomes de

carbone désigne, de préférence, un radical propargyl.

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, propionique, benzoïque maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthanesulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluènesulfoniques et arylcarboxyliques.

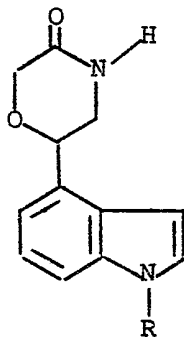
10 Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule(I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule(I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou benzyle et
15 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

Parmi ceux-ci, on peut citer plus particulièrement les dérivés caractérisés en ce que, dans ladite formule (I) R représente un atome d'hydrogène et tout particulièrement les produits ci-
20 tés dans les exemples, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

On peut également citer notamment :

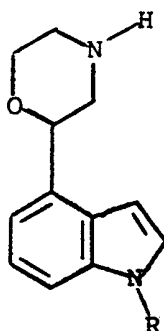
- le 4-(4-méthyl 2-morpholinyl) 1H-indole
- le 4-(4-propyl 2-morpholinyl) 1H-indole et
- 25 - le 2,3-dihydro 4-(4-propyl 2-morpholinyl) 1H-indole, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

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 réduit un produit
30 de formule (II) :

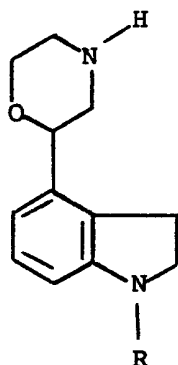


(II)

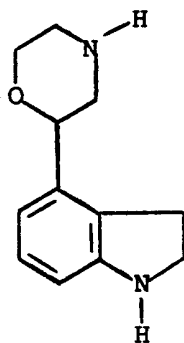
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (I_A) :

(I_A)

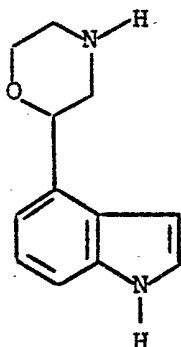
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que soit, l'on isole et, si désiré, salifie, soit, l'on soumet à l'action d'un agent de réduction pour
5 obtenir un produit de formule (I_B) :

(I_B)

dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que ou bien l'on isole et salifie, si désiré, ou bien, dans le cas où R représente un radical benzyle, soumet, si désiré, à une hydro-
10 génolyse pour obtenir le produit de formule (I_C):

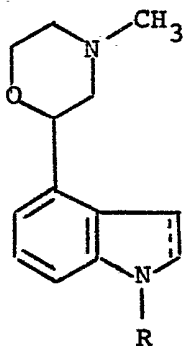
(I_C)

que, ou bien l'on isole et, si désiré, salifie, ou bien l'on soumet ledit produit de formule (I_C) à une déshydrogénation pour obtenir le produit de formule (I_D) :

(I_D)

que l'on isole et, si désiré, salifie, et si désiré, soit l'on soumet lesdits produits de formules (I_A), (I_B), et (I_D) à une méthylation pour obtenir un produit de formule (I_E):

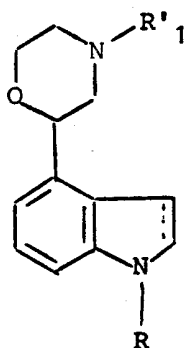
5

(I_E)

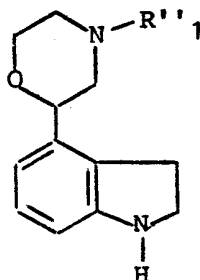
dans laquelle R et le trait pointillé ont la signification déjà indiquée, étant entendu que R ne représente pas 1 atome d'hydrogène lorsque le pointillé ne représente pas une liaison carbone-carbone produit de formule (I_E) que l'on isole et
10 salifie si désiré,
soit l'on fait réagir lesdits produits de formules (I_A), (I_B), et (I_D) avec un halogénure de formule (III) :



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou
15 d'iode, et R'₁ a la signification de R₁ déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène et du radical méthyle, pour obtenir un produit de formule (I_F):

(I_F)

dans laquelle R, R'_1 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, étant entendu que lorsque R représente 1 atome d'hydrogène, le pointillé ne représente pas une liaison carbone-carbone que l'on isole et salifie si désiré, puis si désiré, hydrogénolyse les produits de formules (I_E) et (I_F) dans lesquelles R représente un radical benzyle et le pointillé ne représente pas une liaison carbone-carbone pour obtenir un produit de formule (I_G):

(I_G)

dans laquelle R''_1 a la valeur de R'_1 déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène, que l'on isole et, si désiré, salifie.

La réduction du produit de formule (II) est réalisée de préférence à l'aide d'hydrure d'aluminium-lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, mais on peut également utiliser, par exemple, le diborane.

La réduction du produit de formule (I_A) est réalisée de préférence à l'aide du complexe triméthylamine-borane en présence d'acide chlorhydrique, dans un solvant tel que le dioxanne. On peut également utiliser le cyanoborohydride de sodium dans l'acide acétique, ou d'autres complexes hydrogénés du bore.

L'hydrogénolyse du produit de formule (I_B) dans laquelle R représente un radical benzyle est réalisée, de préférence, par action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le Nickel de Raney, le carbonate de strontium palladié, ou l'hydroxyde de palladium, mais plus particulièrement en présence de palladium sur du charbon ou du talc.

Le déshydrogénation du produit de formule (I_C) est effectuée par exemple, à l'aide d'un catalyseur tel que le Nickel de Raney ou le palladium dans un solvant à l'ébullition comme le xylène avec un accepteur d'hydrogène tel que l'acide cinnamique ou l'acide maléique. On peut encore utiliser le chloranile dans le xylène ou, de préférence, le bioxyde de manganèse dans le chlorure de méthylène.

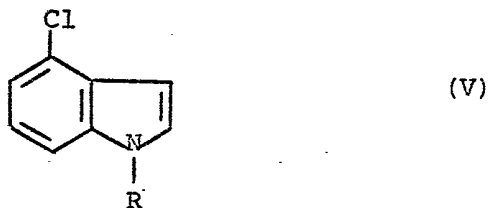
La méthylation des produits de formules (I_A), (I_B) et (I_D) peut être réalisée à l'aide d'un mélange d'aldéhyde formique et d'acide formique mais on utilise de préférence l'aldéhyde formique en présence d'un réducteur tel que le borohydrure de sodium. Le solvant utilisé est, par exemple, le méthanol.

L'halogénure de formule (III) peut être un chlorure ou un bromure, mais de préférence un iodure. Il réagit avantageusement avec les amines secondaires de formules (I_A), (I_B), et (I_D) en présence d'un agent fixateur d'acide, comme par exemple un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le diméthylformamide. On peut également utiliser d'autres fixateurs d'acide telles que les amines tertiaires, ou les hydroxydes, ou alcoolates alcalins tels que l'hydroxyde de sodium ou le terbutylate de sodium.

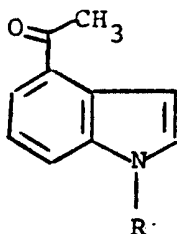
Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que le produit de formule (II) est préparé par réaction du 4-chloro indole avec un halogénure de formule IV :



dans laquelle Hal et R⁺ ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (V) :



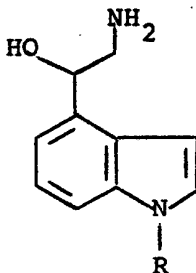
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on transforme en magnésien correspondant, sur lequel on fait réagir un agent d'acétylation pour obtenir un produit de formule (VI) :



(VI)

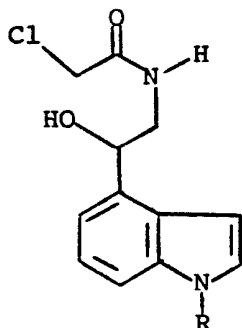
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, dont l'on prépare l'oxime en « de la cétone, puis réduit le produit obtenu pour obtenir un produit de formule(VII) :

5



(VII)

dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir avec le chlorure de chloracétyle, pour obtenir un produit de formule(VIII) :



(VIII)

10 dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on cyclise pour obtenir le produit de formule(II) cherché.

L'halogénure de formule (IV) est de préférence un chlorure. On le fait avantageusement réagir avec le 4-chloro indole en présence d'un agent fixateur d'acide tel qu'un carbonate ou
15 un hydroxyde alcalin, par exemple, le carbonate de sodium ou l'hydroxyde de potassium, et de préférence l'hydroxyde de sodium.

La formation du magnésien du produit de formule(V) est réalisée de préférence, en faisant réagir le produit de formule (VI)
20 avec le magnésium, dans un solvant approprié tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une petite quantité de dibromoéthane.

L'agent d'acétylation peut être, par exemple, un halogénure d'acétyle, un anhydride mixte tel que l'anhydride mixte pivaloyl acétique, le thiolacétate de 2-pyridyle, mais de préférence l'anhydride acétique.

- 5 On opère avantageusement à froid entre -20 et -40°C, et, de préférence, l'on ajoute le magnésien au réactif d'acétylation déjà présent dans le milieu réactionnel, dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne.

10 La formation de l'oxime du produit de formule (VI) est réalisée de préférence en milieu basique ; on utilise avantageusement le mélange nitrite de terbutyle-terbutylate de potassium terbutanol, dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne. On opère aux environs de 0°C, de préférence entre 0°C et 5°C.

15 L'oxime étant peu stable, sa réduction a lieu de préférence in situ, aussitôt après sa formation. Cette réduction peut être réalisée en deux opérations, par réduction de la fonction oxime, par exemple, par hydrogénation catalytique en utilisant de préférence, le palladium comme catalyseur, puis réduction de la fonction cétone, de préférence à l'aide de borohydrure de sodium.

- 20 On opère de préférence en une seule opération, par réduction à l'aide d'hydrure d'aluminium-lithium, par exemple.

25 La condensation du produit de formule (VII) avec le chlorure de chloroacétyle est avantageusement effectuée en présence d'un agent fixateur d'acide, de préférence l'hydroxyde de sodium, dans un solvant organique tel que le dioxane ou le tétrahydrofuranne, mais de préférence dans le chloroforme.

30 La cyclisation du produit de formule (VIII) est effectuée par exemple à l'aide d'une base forte telle qu'un hydroxyde alcalin, comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un alcoolate alcalin comme l'éthylate ou le terbutylate de sodium, mais de préférence à l'aide d'hydrure de sodium ; elle est avantageusement réalisée dans un éther tel que le dioxane ou le tétrahydrofuranne, dans le diméthoxyéthane, mais de préférence dans le benzène.

- 35 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 sans isoler les bases correspondantes.

Les dérivés, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués
5 notamment de remarquables propriétés agonistes dopaminergiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés du morpholinyl-indole, ainsi que de leurs sels, à titre de médi-
10 caments.

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

15 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 morpholinyl-indole répondant à la formule (I), dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou benzyle et R₁ représente un atome
20 d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, 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 R représente un atome d'hydrogène, et
25 tout particulièrement le 2,3-dihydro 4-(2-morpholinyl) 1H-indole, et le 4-(2-morpholinyl) 1H-indole, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi, par exemple dans le traitement des syndromes neurologiques d'origine extrapyramidale, par exemple dans le traitement de la
30 maladie de Parkinson et dans le traitement des syndromes parkinsonniens post encéphalitiques ; ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'hypersécrétion de prolactine par l'antéhypophyse, par exemple dans le traitement de l'hypogonadisme de la femme ou de l'homme. Ils peuvent aussi être
35 utilisés dans le traitement de la senescence cérébrale ou des manifestations liées à une hypoxie cérébrale.

La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple,

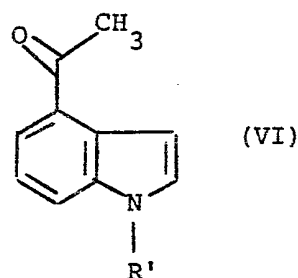
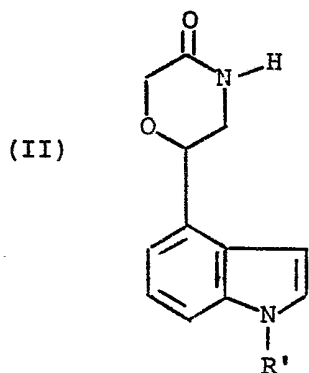
de 0,1 mg à 50 mg par jour, par voie orale chez l'homme du dérivé de l'exemple 4 pour le traitement de la maladie de Parkinson.

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 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.

L'invention s'étend en outre aux produits industriels nouveaux utiles notamment pour la préparation des dérivés répondant à la formule (I), à savoir les produits de formule (II) et (VI) :



30 dans lesquelles R' a la signification déjà indiquée.

Les exemples qui suivent illustrent la présente demande, sans toutefois le limiter :

Exemple n° 1 : 4-(2-morpholinyl) 1-(phénylméthyl)1H-indole.

On agite sous atmosphère inerte 16,5 g de 6-/1-(phénylméthyl) 1H-indole-4-yl/3-morpholinone dans 300 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute 8,2 g d'hydrure d'aluminium-lithium et chauffe au reflux pendant 15 minutes. On refroidit à 0°-5°C, détruit l'excès d'hydrure, dilue à l'eau, filtre, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-méthanol : 9-1) et obtient 12,85 g de produit attendu. P.F. : 118°C.

Spectre U.V. dans l'héthanol -HCl $\frac{N}{10}$

Max.	: 221 nm	$E_{1cm}^{1\%} = 1227$	$\epsilon = 35900$
Max.	: 287 nm	$E_{1cm}^{1\%} = 287$	$\epsilon = 8400$
15 Infl.	: 295 nm	$E_{1cm}^{1\%} = 255$	

Exemple n° 2 : 2,3-dihydro 4-(2-morpholinyl) 1-(phénylméthyl) 1H-indole.

On agite sous atmosphère inerte 18,9 g de produit tel qu'obtenu à l'exemple 1, 200 cm³ de dioxane, avec 23,7 g de complexe triméthylamine-borane, ajoute 22 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N sans dépasser 25°C. Après 24 heures à température ambiante, on chasse le dioxane à 50°C sous pression réduite, dilue à l'eau, lave à l'éther, alcalinise par de la soude, sature de carbonate de potassium, extrait à l'éther, sèche et concentre à sec la phase organique. On empâte à l'éther la résine obtenue, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 10,5 g de produit attendu. P.F. : 120°C.

Spectre U.V. dans l'éthanol

Max.	: 258 nm	$E_{1cm}^{1\%} = 372$	$\epsilon = 11000$
30 Max.	: 304 nm	$E_{1cm}^{1\%} = 82$	$\epsilon = 2400$

Exemple n° 3 : 2,3-dihydro 4-(2-morpholinyl) 1H-indole.

On dissout 11 g de produit tel qu'obtenu à l'exemple 2 dans 200 cm³ de méthanol, ajoute 5,5 g de palladium à 10% sur charbon actif, hydrogène pendant 2 heures sous agitation à 40°C. On refroidit à température ambiante, filtre et élimine à 50°C sous pression réduite le méthanol et le toluène formé. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice (éluant:

chloroforme-acétone-triéthylamine 6-3-1), recristallise dans l'éther isopropylique et obtient 6,2 g du produit attendu.

P.F. : 84°C.

Analyse : $C_{12}H_{16}N_2O = 204,274$

5 Calculé : C% 70,56 H% 7,90 N% 13,71

Trouvé : 70,5 7,8 13,6

Exemple n°4 : Chlorhydrate de 4-(2-morpholinyl) 1H-indole.

On dissout 1,2 g de produit de l'exemple 3 dans 25 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 4,8 g d'oxyde de manganèse activé,
10 laisse pendant 24 heures à température ambiante, filtre, lave l'insoluble avec un mélange : chloroforme-méthanol 1-1. On élimine les solvants du filtrat à 50°C sous pression réduite, purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-acétone-triéthylamine 6-3-1), et obtient
15 405 mg de 4-(2-morpholinyl)1H-indole. P.F. : 175°C.
Formation du chlorhydrate.

On met en suspension 1,1 g de produit obtenu ci-dessus dans 50 cm³ d'éther, ajoute une solution d'éther saturée d'acide chlorhydrique, filtre, sèche sous pression réduite, recristallise
20 dans l'acétate d'éthyle à 20% de méthanol et obtient 900 mg de produit attendu. P.F. : 213°C.

Analyse : $C_{12}H_{15}ClN_2O = 238,719$

Calculé : C% 60,38 H% 6,33 N% 11,73 Cl% 14,85

Trouvé : 60,4 6,4 11,6 14,6

25 La 6-/1-(phénylméthyl) 1H-indol-4-yl/3-morpholinone de départ de l'exemple n°1 peut être préparée comme suit :

a) 1-/1-(phénylméthyl) 1H-indol-4-yl/ éthanone.

On refroidit à -40°C, 60 cm³ d'anhydride acétique dans 300 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, ajoute sans dépasser -20°C,
30 une solution de magnésien préparée à partir de 150 g de 4-chloro 1-phénylméthyl 1H-indole (décrit dans la demande de brevet français 2458 549) et agite pendant 1 heure à -20°C A +10°C, on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium, dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau salée
35 les phases organiques, sèche, élimine à 50°C les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 9-1). On recristallise le produit brut dans l'éther isopropylique au reflux, et obtient

70 g du produit cherché. P.F. : 93°C.

b) -(aminométhyl)1-(phénylméthyl)1H-indole 4-méthanol.

On refroidit à 0-5°C une solution de 5,5 g du produit ci-dessus, dans 60 cm³ de tétrahydrofurane et 66 cm³ d'une
5 solution N de terbutylate de potassium dans le terbutanol, ajoute 13,1 cm³ de nitrite de terbutyle sous agitation et atmosphère inerte pendant 1 heure. On dilue à l'eau, ajoute de l'acide acétique concentré jusqu'à pH : 4,5, agite pendant 15 minutes puis neutralise à l'aide d'une solution aqueuse
10 saturée de bicarbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle et obtient 6,6 g d'oxime.

On refroidit à 0-5°C une suspension de 9 g d'hydrure d'aluminium-lithium dans 120 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute le produit ci-dessus en solution dans 120 cm³ de tétrahydrofurane
15 et laisse sous agitation pendant 20 heures à 20-25°C. On refroidit à 0-5°C, détruit l'excès d'hydrure, reprend à l'eau et à l'acétate d'éthyle, filtre, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, concentre à sec. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-méthanol 1-1),
20 recristallise dans le benzène au reflux, et obtient 1,8 g du produit attendu . P.F. : 92°C.

c) 2-chloro N-/2-hydroxy 2-/(1-phénylméthyl)1H-indol-4-yl/éthyl/acétamide.

On agite sous atmosphère inerte 27 g produit tel qu'obtenu
25 ci-dessus, dans 1 litre de chloroforme et 300 cm³ d'eau, avec 27 g de soude. On ajoute 16 cm³ de chlorure de chloroacétyle, agite pendant 15 minutes, dilue à l'eau, décante, extrait au chloroforme, sèche les phases chloroformiques réunies, concentre à sec et obtient 37,7 g de produit utilisé tel quel pour le
30 stade suivant.

d) 6-/1-(phénylméthyl) 1H-indol-4-yl/3-morpholinone.

On dissout à 55-60°C 34,7 g de produit ci-dessus, dans 1,5 litre de benzène, sous agitation et atmosphère inerte, introduit en 2 heures, 20,2 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile de
35 paraffine, lavé à l'éther de pétrole (eb. 60-80°C), agite pendant 1 heure à 50°C. On refroidit à 10°C et ajoute 1 litre d'eau sans dépasser 20°C puis on reprend par 1 litre de chloroforme à 10% de méthanol, extrait au chloroforme-méthanol, sèche, concentre à sec. On empâte à chaud le résidu obtenu dans un
40 mélange benzène-acétate d'éthyle 1-1, glace, filtre, sèche en

étuve sous pression réduite, et obtient 16,5 g du produit attendu. P.F. : 140°C.

Exemple 5 :

- On a préparé des comprimés répondant à la formule :
- 5 -2,3-dihydro 4-(2-morpholinyl)1H-indole..... 5 mg ;
 -Excipient q.s. pour un comprimé terminé à100 mg.
 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Exemple 6 :

- 10 On a préparé des comprimés répondant à la formule :
- Chlorhydrate de 4-(2-morpholinyl)H-indole 5 mg ;
 - Excipient q. s. pour un comprimé terminé à100 mg.
 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

15 Etude pharmacologique

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

Technique

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

Chez de tels animaux, les agonistes dopaminergiques directs, tels que l'apomorphine, administrée par voie générale, entraîne
 25 nent un comportement de rotation dans la direction contralatérale du coté lésé.

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

Le produit de l'exemple 4 administré par voie intrapéritonéale a provoqué des rotations contralatérales dès la dose de 2 mg/kg.

2) Etude de la toxicité aiguë.

On a évalué les doses létales DL_{50} des différents composés
 35 testés après administration par voie orale chez la souris.

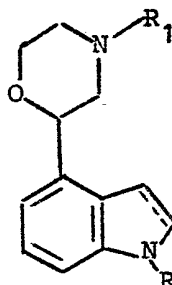
On appelle DL_{50} la dose maximale ne provoquant aucune mortalité en 8 jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Produit de l'exemple	DL ₀ en mg/kg
3	400
4	200

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

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



(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,

10 -R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant 1 à 5 atomes de carbone, hydroxyalcoyle ou halogénoalcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyl-alcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone,
 15 éventuellement substitué, et le pointillé représente la présence éventuelle d'une liaison carbone-carbone.

2) Nouveaux dérivés du morpholinyl-indole tels que définis dans la formule (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés
 20 en ce que R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou benzyle et R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

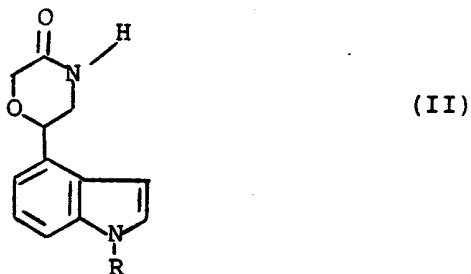
3) Nouveaux dérivés du morpholinyl-indole selon la revendication 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides
 25 minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène.

4) Les dérivés dont les noms suivent, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques :

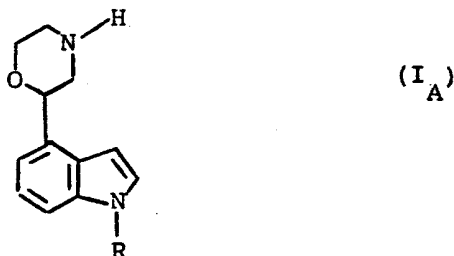
-le 2,3-dihydro 4-(2-morpholinyl)1H-indole, et

30 -la 4-(2-morpholinyl) 1H-indole.

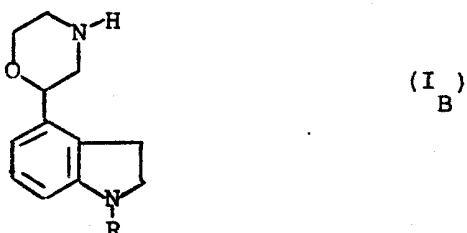
5) Procédé de préparation des dérivés du morpholinyl-indole tels que définis par la formule(I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisé en ce que l'on réduit un produit de formule(II) :



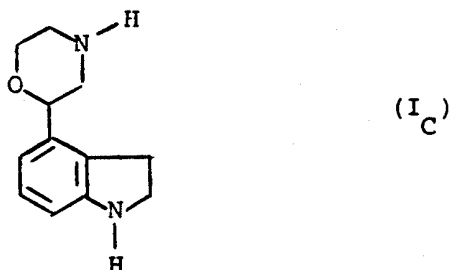
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule(I_A) :



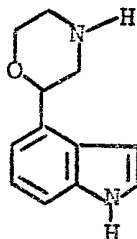
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que
 10 soit , l'on isole et, si désiré, salifie,
soit , l'on soumet à l'action d'un agent de réduction pour
 obtenir un produit de formule(I_B) :



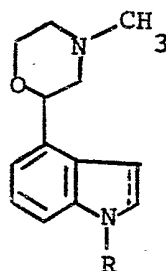
dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que ou bien
 15 l'on isole et salifie, si désiré, ou bien, dans le cas où R
 représente un radical benzyle, soumet, si désiré, à une hydro-
 gényolyse pour obtenir le produit de formule (I_C) :



que, ou bien l'on isole et, si désiré, salifie, ou bien l'on soumet ledit produit de formule(I_C) à une déshydrogénation pour obtenir le produit de formule(I_D) :

(I_D)

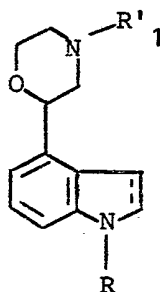
5 que l'on isole et, si désiré, salifie, et si désiré, soit l'on soumet lesdits produits de formules (I_A), (I_B), et (I_D) à une méthylation pour obtenir un produit de formule(I_E) :

(I_E)

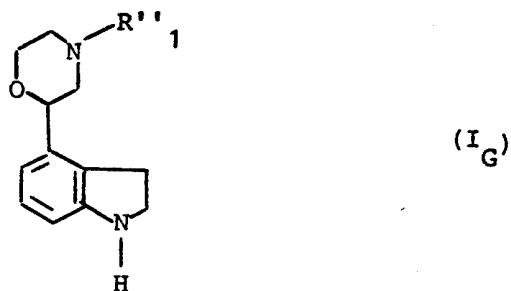
dans laquelle R et le trait pointillé ont la signification
10 déjà indiquée, étant entendu que R ne représente pas 1 atome d'hydrogène lorsque le pointillé ne représente pas une liaison carbone-carbone, produit de formule(I_E), que l'on isole et salifie si désiré,
soit l'on fait réagir lesdits produits de formules (I_A), (I_B) et
15 (I_D) avec un halogénure de formule(III) :



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, et R'₁ a la signification de R₁ déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène et du radical méthyle, pour obtenir
20 un produit de formule(I_F) :

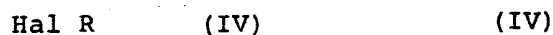
(I_F)

dans laquelle R, R'_1 et le pointillé ont la signification déjà indiquée, étant entendu que lorsque R représente un atome d'hydrogène, le pointillé ne représente pas une liaison carbone-carbone que l'on isole et salifie si désiré, puis si désiré, hydrogénolyse les produits de formules (I_E) et (I_F) dans lesquelles R représente un radical benzyle et le pointillé ne représente pas une liaison carbone-carbone pour obtenir un produit de formule (I_G) :



dans laquelle R''_1 a la valeur de R'_1 déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène, que l'on isole et, si désiré, salifie.

6) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le produit de formule (II) est préparé par réaction du 4-chloro indole avec un halogénure de formule (IV) :



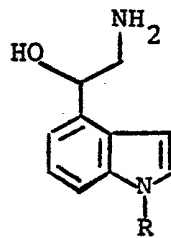
15 dans laquelle Hal et R ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (V) :



dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on transforme en magnésien correspondant, sur lequel on fait réagir un agent d'acétylation pour obtenir un produit de formule (VI) :

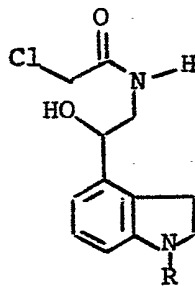


dans laquelle R a la signification déjà indiquée, dont l'on prépare l'oxime en - de la cétone, puis réduit le produit obtenu pour obtenir un produit de formule(VII) :



(VII)

5 dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on fait réagir avec le chlorure de chloracétyle, pour obtenir un produit de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle R a la signification déjà indiquée, que l'on cyclise pour obtenir le produit de formule(II) cherché.

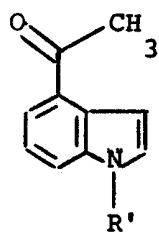
7) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du morpholinyl-indole, tels que définis par le formule(I) de la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

15 8) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du morpholinyl-indole, tels que définis dans l'une des revendications 2,3 ou 4, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

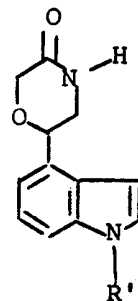
9) Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments, tels que définis à l'une des revendications, 7 ou 8.

10) A titre de produits industriels nouveaux nécessaires pour la préparation des dérivés répondant à la formule (I) de la revendication I :

les produits de formules (VI) et (II) :



VI



II

dans lesquelles R' a la signification déjà indiquée.