



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30797 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 209/32; A61K 31/4045**

(43) Date de publication :
01.10.2009

(21) N° Dépôt :
31793

(22) Date de Dépôt :
16.04.2009

(30) Données de Priorité :
18.10.2006 FR 0609113

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2007/001708 17.10.2007

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES CEDEX (FR)

(72) Inventeur(s) :
MARCHAND, Pascal ; BABONNEAU, Vincent ; PIESARD, Sylvie ; DUFLOS, Muriel ; BOUTIN, Jean Albert ; AUDINOT, Valérie ; DELAGRANGE, Philippe ; CAIGNARD, Daniel-Henri

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

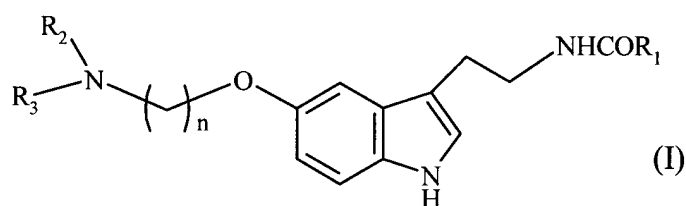
(54) Titre : **NOUVEAUX DERIVES INDOLIQUES , LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

(57) Abrégé : COMPOSÉS DE FORMULE (I) : DANS LAQUELLE : R1 REPRÉSENTE UN GROUPEMENT ALKYLE, CYCLOALKYLE OU CYCLOALKYLALKYLE, R2 ET R3 FORMENT ENSEMBLE AVEC L'ATOME D'AZOTE QUI LES PORTE UN HÉTÉROCYCLE COMPORTANT DE 5 À 8 CHAÎNONS, ET N REPRÉSENTE 2 À 6, MÉDICAMENTS.

ABREGE

**NOUVEAUX DERIVES INDOLIQUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- R₁ représente un groupement alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,
 - R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comportant de 5 à 8 chaînons,
 - et n représente 2 à 6,

Médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

5 De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle des rythmes circadiens. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine,
10 métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

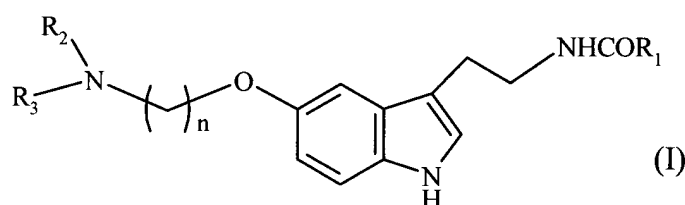
Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le
15 système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers
20 (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la
25 mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands sélectifs.

De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatonnergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

- 5 Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 10
- R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comportant de 5 à 8 chaînons,
 - et n représente 2, 3, 4, 5 ou 6,

15

étant entendu que l'hétérocycle comportant de 5 à 8 chaînons ainsi défini ne contient pas d'hétéroatome supplémentaire, et peut être éventuellement substitué par un à trois groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, OH, carboxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou atomes d'halogène,

20

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,

lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

5

Les composés préférés selon l'invention sont ceux pour lesquels n représente 2 ou 3 et plus préférentiellement 2.

R_1 représente avantageusement un groupement alkyle comme par exemple les groupements méthyle, éthyle et propyle.

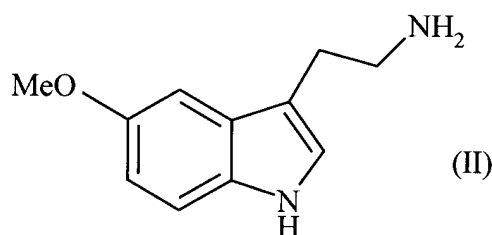
Les groupements R_2 et R_3 préférés sont ceux formant avec l'azote qui les porte un groupement pipéridinyle.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés qui sont le *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)acétamide, le *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)propanamide, le *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)butanamide, et le *N*-(2-{5-[3-(1-pipéridinyl)propoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)

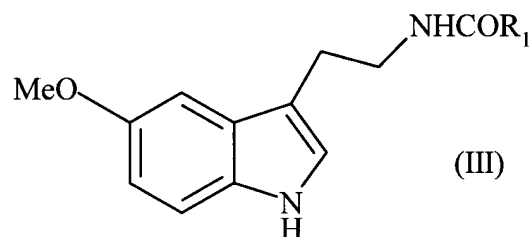
10 butanamide.

Les énantiomères, diastéréoisomères et sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

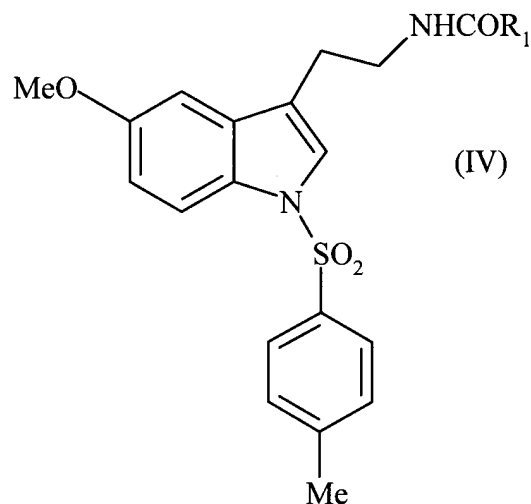
15 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



sur lequel on condense le chlorure d'acide de formule R_1COCl dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I) ou l'anhydride symétrique correspondant, pour conduire au composé de formule (III) :

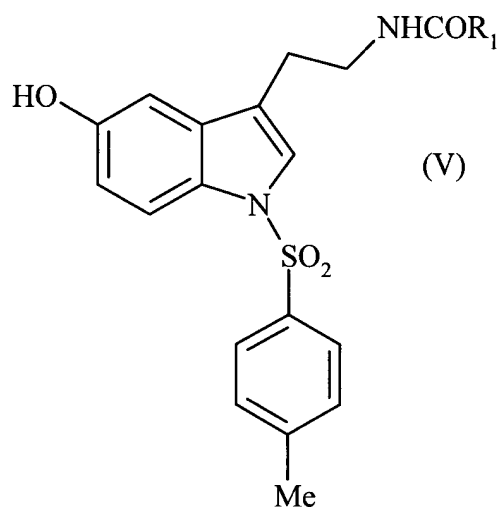


- 5 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, que l'on soumet en milieu basique à l'action du chlorure de tosylyle pour conduire au composé de formule (IV) :

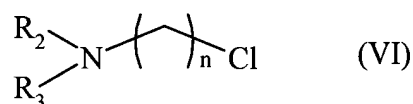


- dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, 10 que l'on place dans des conditions de déméthylation pour conduire au composé de formule (V) :

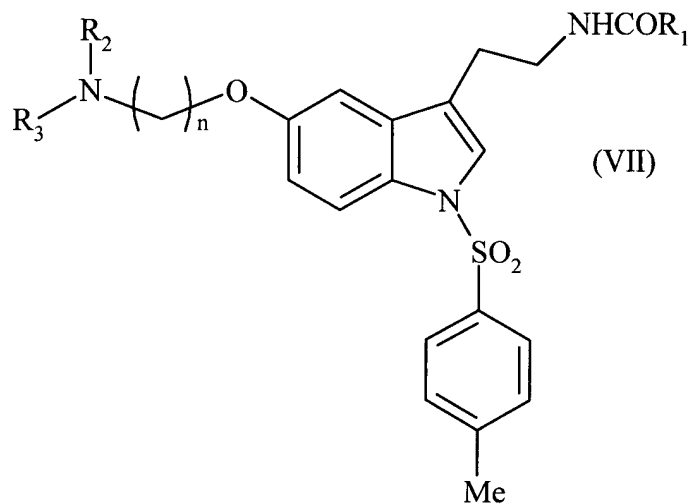
- 5 -



dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
sur lequel on condense le composé de formule (VI) :



- 5 dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment,
que l'on soumet à l'action du magnésium pour conduire au composé de formule (I),

- 10 qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on
le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable
et dont les énantiomères peuvent être séparés sur colonne chirale selon une technique
classique de séparation.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une forte affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés antidépressives, 5 anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation, qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de 10 panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le 15 traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, 20 des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant 25 au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus

particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per
ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés
simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les
glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et
5 les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la
nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et
s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les Exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

10 **Exemple 1** : *N*-(2-{5-[2-(1-Pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)acétamide

Stade A : 5-Méthoxy-3-[2-nitroéthényl]-1*H*-indole

Sous argon, dissoudre 3,59 g de 5-méthoxy-1*H*-indole-3-carbaldéhyde et 3,95 g d'acétate
d'ammonium dans 150 mL de nitrométhane et chauffer à 80 °C pendant 2 heures et 30
15 minutes. Laisser revenir à température ambiante et reprendre le milieu réactionnel par
l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique avec une solution aqueuse saturée de
carbonate de sodium puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher
la phase organique sur sulfate de sodium. Le produit du titre est obtenu après filtration et
évaporation sous la forme d'un solide orange.

20

Point de fusion : 151-152°C

Stade B : 2-(5-Méthoxy-1*H*-indol-3-yl)éthylamine

Sous argon, ajouter goutte à goutte une solution de 4,48 g du composé obtenu au Stade A
25 dans 100 mL de tétrahydrofurane à une solution de 7,80 g d'hydruure de lithium et
d'aluminium dans 100 mL de tétrahydrofurane. Laisser agiter à température ambiante
pendant 20 heures. Refroidir à 0°C et hydrolyser avec de l'eau. Filtrer le milieu réactionnel

sur célite et extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Le composé obtenu est isolé sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 101-102°C

5 **Stade C : N-[2-(5-Méthoxy-1H-indol-3-yl)éthyl]acétamide**

Sous argon, dissoudre 3,13 g du composé obtenu au Stade B dans 100 mL de tétrahydrofurane en présence de 2,30 mL de triéthylamine. Ajouter, goutte à goutte, à 0 °C 2,17 mL d'anhydride acétique et laisser agiter la réaction à température ambiante pendant
10 21 heures. Évaporer le solvant et reprendre le résidu par l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant à l'acétate d'éthyle. Le composé du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

15

Point de fusion : 110-111°C

**Stade D : N-(2-{5-Méthoxy-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}éthyl)
acétamide**

20

Sous azote, dissoudre 0,81 g du composé obtenu dans le Stade C dans 10 mL de diméthylformamide. Ajouter 0,21 g d'hydruure de sodium à 0 °C par petites portions et laisser agiter la réaction à 0 °C pendant 30 minutes. Ajouter 1 g de chlorure de tosylo à 0°C et laisser agiter la réaction à température ambiante pendant 24 heures. Ajouter de l'eau et
25 extraire à l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / éthanol : 19/1. Après évaporation et recristallisation dans l'éther diisopropylique, le produit du titre
30 est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 132-133°C

Stade E : *N*-(2-{5-Hydroxy-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)acétamide

Sous azote, dissoudre 0,40 g du composé obtenu au Stade D dans 10 mL de dichlorométhane et ajouter goutte à goutte 3,1 mL d'une solution de tribromure de bore (1M) dans le dichlorométhane à 0°C. Laisser agiter la réaction à température ambiante pendant 4 heures. Diluer le milieu réactionnel avec du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Le produit du titre est isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 173-174°C

Stade F : *N*-(2-{1-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)acétamide

Dissoudre 0,36 g du composé obtenu au Stade E dans 10 mL de diméthylformamide et ajouter 0,40 g de bicarbonate de potassium et 0,20 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine et laisser agiter la réaction à 80 °C pendant 48 heures. Ajouter de l'eau au milieu réactionnel et extraire à l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par de l'eau et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Le composé du titre est obtenu sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 65-66°C

Stade G : *N*-(2-{5-[2-(1-Pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)acétamide

Dissoudre 0,66 g du composé obtenu dans le Stade F dans 15 mL de méthanol et ajouter 0,51 g de magnésium et laisser agiter la réaction à température ambiante pendant 20 heures. Hydrolyser avec de l'eau et extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Purifier le composé par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol 19/1. Le produit du titre est isolé sous la forme d'une pâte blanche.

SM, $m/z = 331 (M+1)$

Exemple 2 : *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)propanamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au Stade C l'anhydride acétique par l'anhydride propanoïque.

Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une pâte brune.

5 *SM*, $m/z = 345 (M+1)$

Exemple 3 : *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)butanamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au Stade C l'anhydride acétique par l'anhydride butanoïque.

Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une pâte brune puis est recristallisé.

Point de fusion : 113-114°C

SM, $m/z = 359 (M+1)$

10

Exemple 4 : *N*-(2-{5-[3-(1-Pipéridinyl)propoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)butanamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au Stade C l'anhydride acétique par l'anhydride butanoïque, et e, remplaçant au Stade F le chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine par le 1-(3-chloropropyl)pipéridine.

Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une pâte brune.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris
5 (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la
première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La
DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité
des composés de l'invention.

EXEMPLE B : Test de la nage forcée

10 Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test de la nage
forcée.

L'appareil est constitué d'un cylindre en plexiglas rempli d'eau. Les animaux sont testés
individuellement pendant une session de 6 minutes. Au début de chaque test, l'animal est
15 placé au centre du cylindre. Le temps d'immobilisation est enregistré. Chaque animal est
jugé immobile quand il cesse de se débattre, et reste à la surface de l'eau, immobile, ne
faisant seulement que les mouvements lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau.

Après administration 40 minutes avant le début du test, les composés de l'invention
diminuent de façon significative la durée d'immobilisation attestant de leur activité
antidépressive.

EXEMPLE C : Etude de liaison aux récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine

Les expériences de liaison aux récepteurs MT₁ ou MT₂ sont réalisées en utilisant la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

- 5 Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (K_i).

Les composés de l'invention présentent des K_i inférieurs à 1 μM. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 3 présente un K_i(MT₁) de 11 nM et un K_i(MT₂) de 19 nM.

10 **EXEMPLE D : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat**

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

- 15 Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

20

Protocole expérimental

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthémeraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux
5 LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- 10
- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
 - disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
 - entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- 15
- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
 - de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

Résultats

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante
20 sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

25 L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces

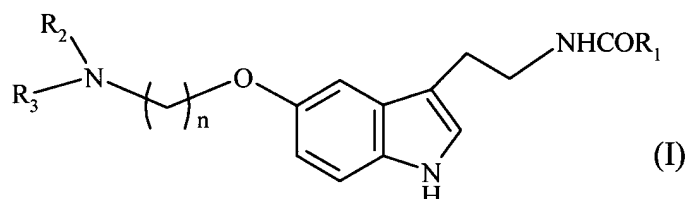
boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé
5 entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre.
Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que
10 le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : Comprimés

	1000 comprimés dosés à 5 mg de <i>N</i> -(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1 <i>H</i> -indol-3-yl}éthyl)butanamide (Exemple 3)	5 g
15	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs.....	20 g
	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
20	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDEICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comportant de 5 à 8 chaînons,
 - et n représente 2, 3, 4, 5 ou 6,

10

étant entendu que l'hétérocycle comportant de 5 à 8 chaînons ainsi défini ne contient pas d'hétéroatome supplémentaire, et peut être éventuellement substitué par un à trois groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, OH, carboxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou atomes d'halogène,

15

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n représente 2, leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

20

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un groupement alkyle, leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à une base

pharmaceutiquement acceptable.

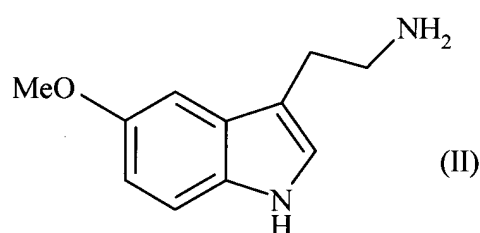
4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pipéridinyle, leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)acétamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

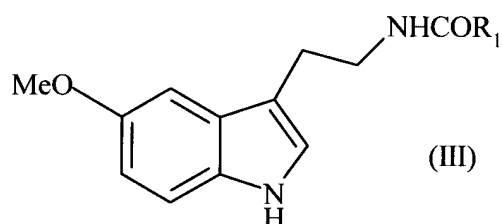
10 6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)propanamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 7- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{5-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]-1*H*-indol-3-yl}éthyl)butanamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

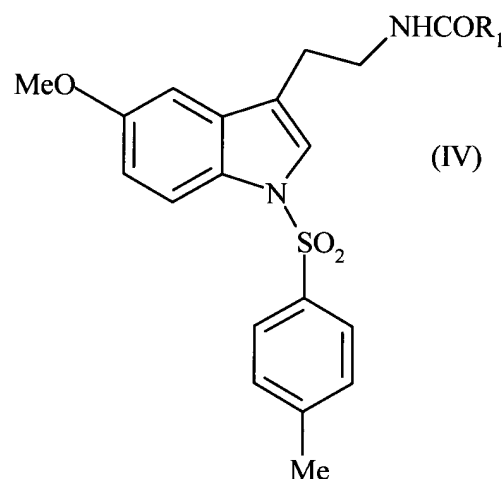
8- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



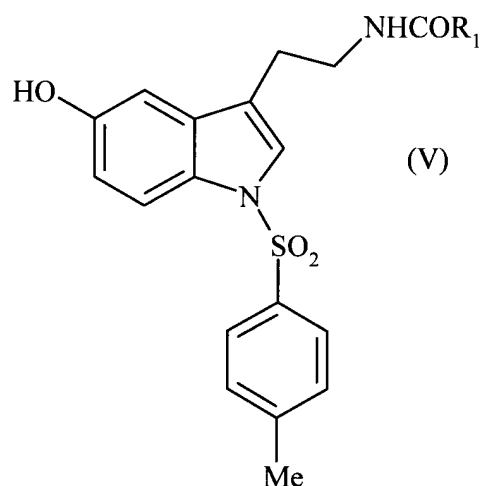
20 sur lequel on condense le chlorure d'acide de formule $R_1\text{COCl}$ dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I) ou l'anhydride symétrique correspondant, pour conduire au composé de formule (III) :



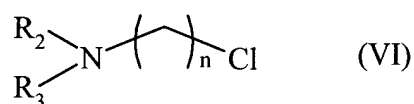
dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
 que l'on soumet en milieu basique à l'action du chlorure de tosylo pour conduire au
 composé de formule (IV) :



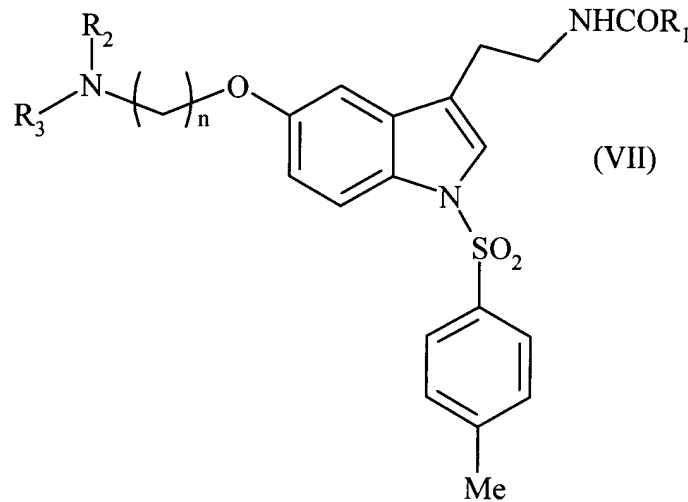
- 5 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
 que l'on place dans des conditions de déméthylation pour conduire au composé de
 formule (V) :



- 10 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment,
 sur lequel on condense le composé de formule (VI) :



dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la formule (I),
 pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à l'action du magnésium pour conduire au composé de formule (I),

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si

5 on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont les énantiomères peuvent être séparés sur colonne chirale selon une technique classique de séparation.

9- Compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou un de leurs sels d'addition avec un acide

10 ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

11- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de

15 médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, de la dépression majeure ou des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du

20 diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la

maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.