

Article original

(Tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indoles: synthèse, propriétés sérotoninergique et anti-dopaminergiques

Jacques GUILLAUME, Claude DUMONT, Jacques LAURENT et Lucien NÉDÉLEC *

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, 102, route de Noisy, 93230 Romainville, France

(Reçu le 9-6-1986, accepté le 22-10-1986)

Résumé — La synthèse et les résultats de l'étude des propriétés sérotoninergiques et/ou anti-dopaminergiques d'une série de (tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indoles substitués ou non sur le noyau indolique sont présentés. La plupart des composés ont été obtenus par condensation des pipéridones II sur les indoles I en milieu acide ou alcalin. Les produits ont été examinés *in vitro* sur les récepteurs dopaminergique et sérotoninergique et chez l'animal pour leurs effets propres comportementaux et divers tests d'interaction pharmacologique (antagonisme des stéréotypies et des vomissements à l'apomorphine, antagonisme de la catalepsie induite par la prochlorpérazine, potentialisation des effets du 5-HTP). Le type d'activité observée dépend principalement de la substitution de l'azote tétrahydropyridinique et de la nature du substituant fixé en position 5 de l'indole. Les amines secondaires VI possèdent, en général, des propriétés mixtes agonistes sérotoninergiques et dopaminergiques. L'activité est maximale pour les dérivés substitués en 5 par OCH_3 et SCH_3 . Les amines tertiaires VII possédant notamment un radical éthyle, propyle ou cyclopropylméthyle à l'azote manifestent, par contre, des propriétés bloquantes dopaminergiques. Cet effet est d'autant plus important que le substituant en 5 de l'indole est plus électroattracteur ($\text{X} = \text{NO}_2 > \text{Cl} > \text{H} > \text{SCH}_3 > \text{OCH}_3$). En série *N*-propylée (VII R = nC_3H_7) une corrélation directe entre l'impact dopaminergique et la constante σ_p de Hammett du substituant X a pu être établie. L'amine secondaire méthoxylée en 5 VI ($\text{X} = 5\text{—OCH}_3$, RU 24969) et l'amine tertiaire *N*-substituée par le radical propyle et chlorée en 5 VII ($\text{X} = 5\text{—Cl}$, R = nC_3H_7 , RU 27592) ont fait l'objet d'études complémentaires destinées à en préciser le mécanisme d'action et l'intérêt éventuel de leur application en clinique dans le domaine des psychotropes.

Summary — Synthesis of 3-(1,2,3,6-tetrahydro pyridin-4-yl) 1H-indoles and study of their serotonergic and anti-dopaminergic properties. The synthesis of a series of 3-(1,2,3,6-tetrahydro pyridin-4-yl) 1H-indoles and the study of their serotonergic and/or anti-dopaminergic properties are reported. Most of the compounds have been obtained by condensation of the piperidones II on the indole derivatives I in acidic or alkaline medium. The products have been tested *in vitro* for their binding to dopaminergic and serotonergic receptors and in animals for gross behavior experiments as well as for drug interactions (apomorphine induced stereotypies and emesis, prochlorperazine induced catalepsy and 5-HT syndrome). The biological activities are largely dependent upon the nitrogen substitution of the tetrahydropyridinic ring and on the nature of the 5-substituent. The secondary amines VI exhibited, in general, both serotonergic and dopaminergic agonist properties. In this case, the highest activity is reached for derivatives with OCH_3 or SCH_3 in the 5 position. On the other hand, the tertiary amines VII having an ethyl, propyl or cyclopropylmethyl on the nitrogen showed dopamine blocking activities. This activity becomes stronger with the increasing electro-attractive effect of the 5-substituent ($\text{X} = \text{NO}_2 > \text{Cl} > \text{H} > \text{SCH}_3 > \text{OCH}_3$). In the *N*-propyl series (VII R = nC_3H_7), a direct correlation between the dopaminergic effect and the Hammett parameter σ_p of the substituent X has been established. The 5-methoxy secondary amine VI ($\text{X} = 5\text{—OCH}_3$, RU 24969) and the 5-chloro *N*-propyl derivative VII ($\text{X} = 5\text{—Cl}$, R = nC_3H_7 , RU 27592) have been more extensively studied in order to determine their mechanism of action and their possible clinical application in the field of psychotropic drugs.

serotonergic agonists / dopaminergic antagonists / indole derivatives / RU 24969

Introduction

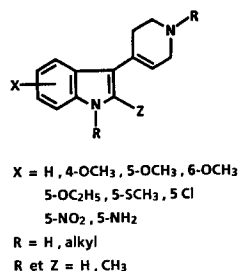
De nombreux travaux ont été consacrés à la préparation et à l'étude de dérivés de l'indole probablement en raison

de la présence de cet hétérocycle azoté dans la structure de base de nombreux produits naturels d'origine animale ou végétale généralement doués d'une importante activité biologique.

* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

Les dérivés comportant en position 3 de l'indole un hétérocycle pipéridinique ou tétrahydropyridinique dont nous poursuivons l'étude depuis plus de 10 ans [1—9] n'ont donné lieu cependant qu'à de rares travaux pharmacochimiques [10, 11].

Les composés étudiés répondent à la formule générale ci-dessous caractérisée notamment par l'introduction de divers substituants en position 5 de l'indole. Il a été antérieurement rapporté que certains dérivés appartenant à cette série chimique telle que l'amine secondaire **8** ($X = \text{OCH}_3$, $R = R' = Z = \text{H}$) ou RU 24969 présentent des propriétés agonistes sérotoninergiques centrales originales s'exerçant par l'intermédiaire de sites récepteurs du type 5-HT₁ [9].



La sélectivité du RU 24969 pour ce site de liaison a suscité, au cours de ces toutes dernières années de nombreuses publications [12—22]. Par la suite, il est apparu que certaines amines tertiaires convenablement substituées tel que le composé **18** ($X = \text{Cl}$, $R = \text{C}_3\text{H}_7$, $R' = Z = \text{H}$) ou RU 27592 manifestent des propriétés antagonistes dopaminergiques [7]. Le RU 27592 a été sélectionné et l'étude de son éventuelle activité anti-psychotique chez l'homme est en cours.

Ce travail décrit l'accès à ces produits et présente les résultats de leur investigation systématique sur des tests *in vitro* et *in vivo* représentatifs des activités sérotoninergiques et dopaminergiques. Le composé pipéridinique RU 23686 [1] correspondant à l'amine insaturée **8** (RU 24969) ainsi que divers produits de référence ont été examinés en comparaison.

Chimie

Les composés de formule V pour lesquels $R = \text{H}$ ou CH_3 ont été obtenus, selon le Schéma 1, par condensation des pipéridones II (chlorhydrate) avec les indoles convenablement substitués I qui, pour la plupart d'entre eux, sont des produits connus, sauf le méthylthio-5 1H-indole dont la préparation est décrite dans la partie expérimentale. Dans un premier temps, les condensations ont été effectuées en milieu acide, en général au reflux de l'acide acétique (méthode A), avec un excès de réactif II (2 mol) selon une méthode analogue à celle préconisée antérieurement par Freter [23] ($\text{AcOH} + \text{PO}_4\text{H}_3$). En dehors du fait que le milieu acide provoque parfois une altération partielle des indoles de départ, ce procédé présente l'inconvénient de conduire, à côté des produits attendus V, à une quantité

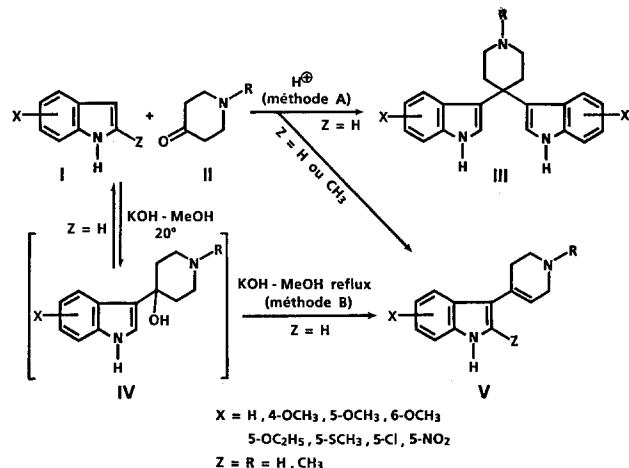


Schéma 1

plus ou moins importante de bis indolylpipéridine III lorsque la position 2 de l'indole n'est pas substituée ($Z = \text{H}$). La formation de III, qui résulte de l'addition d'une molécule d'indole sur le carbocation mésomère intermédiaire A (Schéma 2) peut, dans certains cas, devenir prépondérante et rendre difficile la purification de certains dérivés.

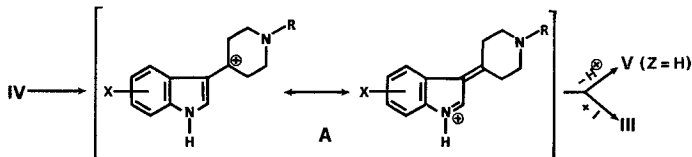


Schéma 2

Au cours d'une étude ultérieure nous avons observé que ces inconvénients pouvaient être évités en opérant en milieu alcalin au reflux de la potasse méthanolique 2 N (méthode B, avec la participation de R. Bardoneschi). En présence d'un excès de réactif II (~ 2 mol) cette méthode donne de bons rendements et les composés obtenus V, ne sont pas contaminés par les produits bis indoliques correspondants III.

En milieu basique, la réaction procède par l'intermédiaire des alcools de structure IV en équilibre dans le milieu réactionnel avec les réactifs de départ (I, II) mais qui dans certaines conditions sont isolables.

Ainsi, à partir du méthoxy-5 1H-indole et de la pipéridone-4 (2 mol de chlorhydrate hydraté) on a pu isoler à l'état pur, après 24 h de contact à 20°C dans la potasse éthanolique N, environ 35% d'hydroxy pipéridinylindole IV ($X = 5\text{-OCH}_3$, $R = \text{H}$).

En milieu acide (AcOH reflux), ce composé se déshydrate rapidement pour fournir le dérivé insaturé correspondant V ($X = 5\text{-OCH}_3$, $R = Z = \text{H}$) tandis que l'action de la potasse éthanolique au reflux conduit à un mélange du produit déshydraté attendu et des réactifs de départ I et II.

Les amines tertiaires VII (Schéma 3) comportant un substituant autre que le méthyle sur le cycle tétrahydropyridinique ont été préparées de la manière habituelle par alkylation des amines secondaires correspondantes VI au moyen de l'halogénure d'alkyle approprié (méthode C) soit en présence d'oxyde d'argent dans l'acétone, soit plus généralement de Na_2CO_3 dans le diméthylformamide. La méthylation de l'azote indolique pour obtenir VIII a été effectuée par ICH_3 également dans le DMF mais en présence de NaH (méthode D). Enfin la réduction du dérivé nitré VII ($\text{X} = 5\text{-NO}_2$, $\text{R} = n\text{C}_3\text{H}_7$) au moyen

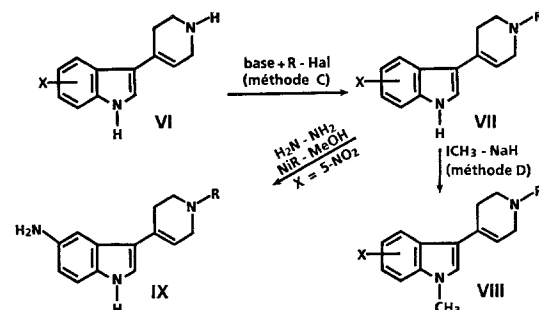
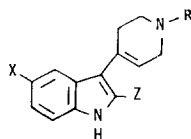


Schéma 3

Tableau I.



N°	X	Z	R	Méthode	Réactifs et Conditions	Rdt %	Sal	Formule brute (h)	F. inst °C
1	H	H	H	A B	1 h (a, b) 8,5 h (a, c)	33 55	Succinate neutre	$(\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2)_2$, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$	238-240 (MeOH)
2	H	H	CH_3	A	1 h (b, c)	40	HCl	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$, HCl	241-243 (EtOH)
(d)									
3	H	H	C_2H_5	C	$\text{Br-C}_2\text{H}_5$, Na_2CO_3 35°	79	HCl	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$, HCl	232-233 (EtOH)
4	H	H	$n\text{C}_3\text{H}_7$	C	Ag_2O 50° $\text{I-nC}_3\text{H}_7$, Na_2CO_3 20°	72 83	HCl	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$, HCl	230-232 (MeOH-EtOH)
5	H	H	iso C_3H_7	C	$\text{I-iC}_3\text{H}_7$, Na_2CO_3 20°	96	HCl	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$, HCl	260 (EtOH)
6	H	H	$n\text{C}_5\text{H}_{11}$	C	$\text{I-nC}_5\text{H}_{11}$, Ag_2O 20°	58	HCl	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$, HCl	210 et 240 (EtOH)
7	H	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$	C	1) $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OPyr}$ (b) 2) HCl 6N-EtOH	47	Oxalate neutre	$(\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O})_2$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$	198-200 (EtOH)
8	OCH_3	H	H	A	0,5 h (a, b) 8,5 h (a, c)	28 74	Succinate neutre	$(\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O})_2$, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$	255-258 (MeOH)
9	OCH_3	CH_3	H	A	1,5 h (a, b)	82	Succinate acide	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$	167-168 (EtOH)
10	OCH_3	H	CH_3	A	1 h (b, e)	40	Succinate acide	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$	153-154 (EtOH)
11	OCH_3	H	$n\text{C}_3\text{H}_7$	C	$\text{I-nC}_3\text{H}_7$, Ag_2O 50°	58	Fumarate neutre	$(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O})_2$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	200 (MeOH)
12	OC_2H_5	H	H	B	8,5 h (a, c)	87	HCl	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, HCl	238 (EtOH)
13	SCH_3	H	H	B	16 h (a, c)	84	HCl	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$, HCl	240 (iPrOH)

Tableau I.

N°	X	Z	R	Méthode	Réactifs et Conditions	Rdt %	SeI	Formule brute (h)	F. inst °C
14	SCH ₃	H	nC ₃ H ₇	C	I-nC ₃ H ₇ , Na ₂ CO ₃ 20°	74	HCl	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ S, HCl	236 (EtOH)
15	Cl	H	H	A B	1 h (a, b) 8,5 h (a, c)	42 73	Succinate neutre	(C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂) ₂ , C ₄ H ₆ O ₄	253-254 (MeOH)
16	Cl	H	CH ₃	B	8,5 h (c, e)	100	HCl	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ , HCl	265 (EtOH)
17	Cl	H	C ₂ H ₅	C	Br-C ₂ H ₅ , Na ₂ CO ₃ 20°	55	HCl	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ , HCl	225 (EtOH)
18	Cl	H	nC ₃ H ₇	C	I-nC ₃ H ₇ , Na ₂ CO ₃ 20°	63	HCl	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ , HCl	260 (EtOH)
19	Cl	H	nC ₄ H ₉	C	Br-nC ₄ H ₉ , Na ₂ CO ₃ 50°	61	HCl	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ , HCl	233-235 (EtOH)
20	Cl	H	nC ₅ H ₁₁	C	I-nC ₅ H ₁₁ , Na ₂ CO ₃ 20°	48	HCl	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ , HCl	235 (EtOH)
21	Cl	H	(CH ₂) ₂ -CH ₂ OH	C	1) Cl-(CH ₂) ₃ -OPyr (g) 2) HCl 2N-EtOH	42	Oxalate neutre	(C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O) ₂ , C ₂ H ₂ O ₄	195 et 217 (H ₂ O)
22	Cl	H	CH ₂ - 	C	Cl-CH ₂ -  , Na ₂ CO ₃ 70°	61	HCl	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ , HCl	242-244 (EtOH)
23	Cl	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	C	Br-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ , Na ₂ CO ₃ 50°	73	HCl	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ , HCl	240 (EtOH à 80°)
24	Cl	H	CH ₂ -CH=CH ₂	C	Br-CH ₂ -CH=CH ₂ , Na ₂ CO ₃ 20°	46	HCl	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ , HCl	203 (EtOH)
25	NO ₂	H	H	A	EtOH-HCl reflux 3 h (a)	74	HCl	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ , HCl	275 (MeOH)
26	NO ₂	H	nC ₃ H ₇	C	I-nC ₃ H ₇ , Na ₂ CO ₃ 20°	69	HCl	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ , HCl	240-242 (EtOH à 80°)
27	NO ₂	H	CH ₂ - 	C	ClCH ₂ -  , Na ₂ CO ₃ 70°	63	HCl	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ , HCl	253-255 (MeOH)
28	NH ₂	H	nC ₃ H ₇		NH ₂ .NH ₂ , H ₂ O-Ni Raney MeOH 65° (g)	61	HCl	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ , HCl	265 (MeOH)

a) Chlorhydrate de pipéridone-4 hydratée; b) AcOH—100°; c) KOH 2N-MeOH reflux; d) produit déjà synthétisé par réduction du sel de pyridinium correspondant au moyen de NaBH₄ [24]; e) Méthyl-1 pipéridone-4; f) Na₂CO₃-isobutylméthyl cétone 100°C; g) à partir de 26; h) les résultats analytiques sont conformes aux normes traditionnellement exigées.

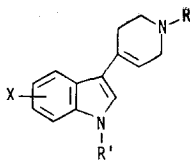
de l'hydrate d'hydrazine en présence de nickel de Raney dans le méthanol au reflux nous a permis de préparer le produit 5 aminé correspondant IX (R = nC₃H₇).

Les produits synthétisés, rassemblés sur les Tableaux I et II ont été purifiés sous forme de sels.

Etudes biochimiques et pharmacologiques

La structure indolique des composés étudiés, la composante agoniste dopaminergique reconnue aux premiers dérivés pipéridiniques expérimentés [4, 5] ainsi que l'affi-

Tableau II.



N°	X	R'	R	Méthode	Réactifs et Conditions	Rdt %	Sel	Formule brute (e)	F. inst °C
29	4-OCH ₃	H	H	A	0,25 h (a, b)	17	Succinate neutre	(C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O) ₂ , C ₄ H ₆ O ₄	160 et 194-196 (EtOH à 90°)
30	6-OCH ₃	H	H	B	8,5 h (a, c)	75	Fumarate neutre	(C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O) ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	257-260 (H ₂ O)
31	6-OCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	C	I-nC ₃ H ₇ , Na ₂ CO ₃ 20°	83	HCl	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O, HCl	230 (H ₂ O)
32	5-Cl	CH ₃	n-C ₃ H ₇	D	I-CH ₃ , HNa, DMF 40° (d)	72	HCl	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ , HCl	254 (i.PrOH)

a) Chlorhydrate de pipéridone-4 hydratée; b) AcOH 100°C; c) KOH 2N-MeOH reflux; d) à partir de **18**;
e) les résultats analytiques sont conformes aux normes traditionnellement exigées.

nité de liaison au récepteur de la dopamine de certaines tryptamines réputées hallucinogènes [25] sont à l'origine de l'orientation des recherches effectuées dans ce travail dans les domaines sérotoninergique et dopaminergique.

Les tests mis en œuvre sont décrits dans les Protocoles Expérimentaux.

La signification des résultats obtenus dans ces conditions est brièvement commentée. Dans les essais de liaison aux récepteurs *in vitro*, la spécificité pour les sites 5-HT₁ et D₂ repose sur le choix des ligands ([³H]sérotonine, [³H]-spiropéridol) et des milieux d'incubation (membranes de cerveau antérieur, corps striés). Du point de vue comportemental, le syndrome sérotoninergique, dans ses diverses manifestations, est généralement considéré comme étant la réponse la plus représentative d'une activation sérotoninergique centrale. Il semble vraisemblable que les symptômes les plus typiques soient initiés au niveau de neurones du tronc cérébral et de la moelle par stimulation de sites de liaison 5-HT₁ et non 5-HT₂ comme l'avaient fait supposer les résultats de travaux antérieurs [26].

L'observation d'une activité cataleptique et d'un antagonisme des stéréotypies et des vomissements provoqués par l'apomorphine est prévisionnelle d'un blocage des récepteurs dopaminergiques de la voie nigrostriatale pour les deux premières propriétés et de l'area postrema pour la troisième. L'interprétation de la réponse obtenue dans tous ces tests doit cependant être prudente en raison de la dépendance fonctionnelle qui existe entre systèmes sérotoninergique et dopaminergique centraux. Les études d'interaction entre agents pharmacologiques susceptibles d'activer ou d'inhiber ces systèmes ont donné lieu à des résultats souvent contradictoires. Il semble, néanmoins,

se dégager que les agonistes sérotoninergiques s'opposent aux stéréotypies induites par l'apomorphine et potentialisent la catalepsie neuroleptique et que les antagonistes exercent des effets inverses [27-29].

L'action des agents sérotoninergiques sur les vomissements à l'apomorphine ne semble pas avoir fait l'objet d'une attention particulière.

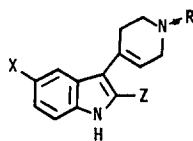
Pour une meilleure identification des composés les plus intéressants certains résultats déjà publiés ou obtenus au cours d'études complémentaires ont été inclus dans ce travail.

Résultats

Les résultats rassemblés dans le Tableau III montrent que les amines secondaires, (R = H) substituées ou non en position 5 de l'indole présentent une forte affinité de liaison au récepteur de la sérotonine et induisent certains effets comportementaux qui reflètent une activation sérotoninergique centrale. Elles possèdent en outre pour la plupart, des propriétés anti-émétiques et anti-cataleptiques bien qu'étant pratiquement dépourvues d'affinité pour le récepteur de la dopamine. La substitution en 5 par les radicaux méthoxy (**8**) et méthylthio (**13**) est la plus favorable à l'activité sérotoninergique. Les résultats, pour certains fragmentaires, figurant dans le Tableau IV suggèrent que la fixation du radical méthoxy en 4 (**29**) ou 6 (**30**) au lieu de 5 (**8**) ainsi que la méthylation en 2 (**9**) ont un effet défavorable.

Le Tableau V dans lequel sont rassemblés les résultats obtenus avec les dérivés méthoxylés insaturé **8** (RU 24969)

Tableau III.



N°	X	R	LIAISON RECEPTEUR		DOSE ip	INDUCTION		ANTAG. STEREO. APOM. DE ₅₀ ip	ANTAG. VOMISS. APOM. DE ₅₀ sc	ANTAG. CATALEP. PROCHL. DE ₅₀ ip	TOXICITE AIGUE DL ₅₀ ip
			5HT CI ₅₀	DA nM		SYNDROME 5HT	CATALEPSIE				
1	H	H	80	10000	20	+	∅	20	> 5	5	150
2	H	CH ₃	150	8000	20	∅	+	15	0,05	20	120
3	H	C ₂ H ₅	5500	1250	50	∅	+	40	0,1	50	150
4	H	nC ₃ H ₇	2000	500	10	∅	+	10	0,04	20	90
6	H	nC ₅ H ₁₁	730	130	20	∅	+	20	0,65	10	300
7	H	CH ₂ CH ₂ OH	1300	900	20	+	∅	> 50	0,25	35	300
8	OCH ₃	H	6	> 5000	10	+++	∅	∅ 10	0,8	0,2	120
9	OCH ₃	H (Z = CH ₃)	1040	> 5000	50	+	∅	∅ 50	> 5	15	160
10	OCH ₃	CH ₃	70	5000	50	+	∅	∅ 10	0,08	> 20	150
11	OCH ₃	nC ₃ H ₇	1400	4000	50	∅	∅	20	0,5	3	> 400
12	OC ₂ H ₅	H	18	> 5000	10	+++	∅	∅ 50	0,85	5	150
13	SCCH ₃	H	6	5600	10	+++	∅	∅ 50	1,5	0,35	150
14	SCCH ₃	nC ₃ H ₇	2000	440	20	∅	+	7	0,08	15	200
15	Cl	H	10	2350	50	++	∅	∅ 50	> 5	2	210
16	Cl	CH ₃	30	520	50	∅	+	6	0,05	20	> 200
17	Cl	C ₂ H ₅	210	240	50	∅	++	3	0,01	25	200
18	Cl	nC ₃ H ₇	260	80	10	∅	++	4	0,01	6	140
19	Cl	nC ₄ H ₉	330	360	50	∅	+	11	0,1	6	400
20	Cl	nC ₅ H ₁₁	100	54	50	∅	+	45	≥ 5	> 50	70
21	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	250	100	10	∅	++	4,5	0,005	7	90
22	Cl	CH ₂ — 	516	50	10	∅	+	3,5	0,03	6	160
23	Cl	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	250	40	50	∅	∅	∅ 50	2	∅ 50	500
24	Cl	CH ₂ -CH=CH ₂	539	182	10	∅	+	6	0,2	2	400
25	NO ₂	H	17	660	10	+	∅	∅ 50	> 5	4	165
26	NO ₂	nC ₃ H ₇	1700	30	10	∅	+	2	0,001	32	> 200
27	NO ₂	CH ₂ — 	1100	60	10	∅	+	3	0,001	9,5	400
28	NH ₂	nC ₃ H ₇	> 5000	> 5000	50	∅	+	40	5	50	300
Halopéridol			> 5000	10	8	∅	+++	0,2	0,01	∅ 10	60
L-5-hydroxytryptophane			> 5000	> 5000	200	+++	∅	200	> 5	> 400	> 800

Dans tous les essais *in vivo* les doses sont exprimées en mg/kg; ∅ = inactif.

Tableau IV.

N°	X	R R' Z	LIAISON RECEPTEUR		INDUCTION		ANTAG. STEREO. APOM. DE ₅₀ ip	ANTAG. VOMISS. APOM. DE ₅₀ sc	ANTAG. CATALEP. PROCHL. DE ₅₀ ip	TOXICITE AIGUE DL ₅₀ ip
			5-HT Cl ₅₀	DA nM	DOSE ip	SYNDROME 5HT				
29	4-OCH ₃	R=R'=H	9	>5000	50	+	NT	2	NT	150
30	6-OCH ₃	R=R'=H	NT	>5000	20	+	+	ø 5	ø 5	NT
31	6-OCH ₃	R=nC ₃ H ₇ R'=H	>5000	10000	50	ø	++	ø 5	>5	ø 50
32	5-Cl	R=nC ₃ H ₇ R'CH ₃	461	460	50	ø	+	50	1,8	22

Dans tous les essais *in vivo* les doses sont exprimées en mg/kg; ø = inactif; NT = non testé.

Tableau V.

	RU 24969 (8)	RU 23686	Références
Liaison récepteur 5-HT (a)	6	41	[9]
Recapture 5-HT (b)	0,8	2,1	
Inhibition MAO (b)	16	260	
5-HIAA tronc cérébral 10 mg/kg	— 40%	— 23%	[12]
Test rotation			[4, 5, 9, 13]
Lésion 6-OHDA	Ipsi puis contra 5	Ipsi puis contra 20	
Lésion électrol. ou ac. kainique	Ipsi 10		
Comportement général	Contra 3	Contra 10	
	Hyperlocomotion	Hyperlocomotion	[5, 9]
	Hyperreflectivité	Hyperreflectivité	
	Hypertonie	Hypertonie	
Comportement muricide DE ₅₀	0,3	ø 1	Non publiés
Pot. stereo. amphétamine DE ₁₀₀	1,5	5	[1, 2, 5]
Pot. tox. groupe amphétamine	4	15	[5]
Antag. catalep. prochlor. DE ₅₀	0,2	2	[1, 2]
Antag. vomiss. apomorphine DE ₅₀ *	0,8	4	[2]
Analgésie	2	ø 10	[9]
Pot. comport. 5-HTP	1	ø 10	[9]
Toxicité aiguë DL ₅₀	120	100	Non publiés

In vitro Cl₅₀ (a) en nM, (b) µM; *in vivo* administration ip ou *sc, les doses sont exprimées en mg/kg et correspondent, sauf autre indication, aux doses minimales actives; ø = inactif.

et saturé correspondant (RU 23686) [1] montre qu'ils ont un profil très voisin mais que le premier composé est nettement plus actif que le second sur l'ensemble des tests.

L'introduction d'un reste aliphatique sur l'azote tétra-hydropyridinique fait apparaître des propriétés bloquantes dopaminergiques dont l'intensité dépend de la nature du substituant. Le fait est particulièrement démonstratif dans la série des dérivés chlorés (X = Cl) comportant les variations les plus nombreuses, tant en ce qui concerne l'affinité de liaison au récepteur de la dopamine *in vitro* que l'activité cataleptigène et l'antagonisme des stéréotypies et des

vomissements provoqués par l'apomorphine. L'activité est optimale avec les radicaux éthyle (17), *n*-propyle (18) et cyclopropylméthyle (22). Les résultats obtenus dans la série des dérivés nitrés (X = NO₂) s'accordent bien avec cette observation. Elle est moins évidente dans la série des dérivés méthoxylés (X = OCH₃) et des dérivés non substitués (X = H). L'affinité de liaison au récepteur de la sérotonine de ces amines tertiaires est, bien que non négligeable, comparativement très faible par rapport à celle des amines secondaires précédemment envisagées. Contrairement à ces dernières (voir Discussion) les composés 18, 22 et 26 examinés chez le rat dont le système nigro-

striatal a été unilatéralement lésé n'induisent pas par eux-mêmes de rotations mais antagonisent dans ce test l'activité de l'apomorphine (résultats non publiés). Bien que cataleptigènes, ils exercent une activité anti-cataleptique plus ou moins marquée. Dans le sens de cette constatation, il a été noté avec les composés **18** et **26** étudiés sur une large échelle de doses, une réduction de leur effet cataleptigène au-delà d'une dose d'activité maximale.

Comme le met en évidence le Tableau VI, le composé **18** (RU 27592) a le profil d'un neuroleptique classique. Il est moins actif que l'halopéridol sur la plupart des tests et s'en distingue par son action cataleptigène non-dépendante des doses et son action anti-cataleptique. Une telle activité est également observée avec la clozapine dont par ailleurs le profil neuroleptique est atypique. Comme dans le cas des amines secondaires, il ressort du Tableau IV que l'amine tertiaire méthoxylée en position 6 (**31**) est moins active que son isomère substitué en position 5 (**11**) et d'autre part que la méthylation de l'azote indolique (**32**) réduit notablement l'activité du RU 27592 (**18**).

Tableau VI.

	RU 27592	Halopéridol	Clozapine
Liaison récepteur DA	80	8	760
Antag. stéréo. apomorphine	4	0,2	> 40
Antag. rotat. apomorphine	2	0,5	
Antag. vomiss. apomorphine*	0,01	0,01	0,9
Antag. stéréo. amphétamine	2	0,2	13
Antag. tox. gr. amphétamine	0,2	0,07	4,5
Activité cataleptigène	6-11	6	> 50
Antag. catalept. prochlor.	4,5	∅ 10	2
Toxicité aiguë	140	62	100

In vitro CI_{50} en nM; *in vivo* administration ip ou * s.c., les doses sont exprimées en mg/kg et correspondent aux DE_{50} ou DL_{50} ; ∅ = inactif.

Discussion et Relations Structure—Activité

Il apparaît clairement établi que dans la série des dérivés indoliques considérés, les amines secondaires (R = H) saturées et insaturées possèdent des propriétés agonistes sérotoninergiques. Ces propriétés sont à l'origine d'un comportement de rotations différent de celui induit par les agonistes dopaminergiques dans plusieurs modèles de lésion de la voie nigrostriatale chez le rat [4, 5, 9, 13, 15]. Leur activité agoniste mixte sérotoninergique et dopaminergique est cependant bien caractérisée. Plusieurs réactions comportementales observées à la suite de l'administration de divers composés (RU 23686, RU 24969; Tableau V), telles que les stéréotypies de la sphère buccale chez l'animal intact et les rotations ipsilatérales bloquées par un antagoniste dopaminergique après lésion par la 6-OHDA, sont démonstratives d'une activation dopaminergique centrale s'exerçant au moins partiellement de façon indirecte. Cette dualité d'action peut se traduire sur le

comportement des animaux dû aux effets propres des composés et sur les résultats des tests d'interactions pharmacologiques envisagées. Ainsi, contrairement au 5-HTP, d'activité agoniste sérotoninergique spécifique, ces composés n'antagonisent pas les stéréotypies induites par l'apomorphine et ne potentialisent pas l'activité cataleptique de la prochlorpérazine mais exercent des effets inverses.

Une potentialisation de l'activité des agonistes dopaminergiques a également été constatée dans le test de rotation et l'enregistrement de la locomotion [15]. Les vomissements provoqués par l'apomorphine sont par contre antagonisés. Il est à noter que dans plusieurs de ces tests, la quipazine, dont les propriétés sérotoninergiques sont bien établies, a conduit aux mêmes résultats suggérant à l'appui d'autres constatations, l'interférence probable d'effets dopaminergiques [30]. Indépendamment d'une simple superposition d'effets compétitifs, une affinité sélective des composés pour un sous-type particulier de site de liaison 5-HT₁ est à considérer, mais reste à démontrer [31].

En relation avec l'impact sérotoninergique des amines secondaires, il est intéressant de noter qu'une étude structurale du RU 24969 (**18**) réalisée à l'aide du programme Script [35] a permis de mettre en évidence l'existence de conformères de basse énergie qui présentent une bonne analogie structurale avec les formes *trans* de la sérotonine trouvées par le calcul ou par diffraction RX de certains sels correspondants ([36], G. Lemoine et L. Nédélec, travaux non publiés).

Les amines tertiaires présentent des propriétés antagonistes dopaminergiques. Elles se singularisent par leur structure chimique des neuroleptiques classiques. Si leur profil d'activité est proche de celui de ces derniers, il s'en distingue toutefois par un effet anti-cataleptique que manifeste seule aussi la clozapine. Cette particularité de la clozapine est généralement attribuée à son activité anticholinergique et est considérée au plan pharmacologique prévisionnelle responsable de l'absence de troubles neurologiques extrapyramidaux en clinique. Les dérivés indoliques étudiés étant dépourvus d'activité anticholinergique, une action dopaminergique ou sérotoninergique directe ou indirecte des composés eux-mêmes ou de leur(s) métabolite(s) pourrait être à l'origine de l'antagonisme observé.

Les résultats obtenus avec les amines tertiaires (Tableau III) montrent l'importance de la substitution de l'azote tétrahydropyridinique sur l'activité neuroleptique. D'une manière générale, les substituants les plus favorables à cette activité (éthyle et surtout *n*-propyle et cyclopropyl-méthyle) sont également ceux qui confèrent une forte activité stimulante dopaminergique à des composés appartenant à des séries connues pour leurs effets agonistes (séries apomorphine, aminotétraline, ergoline, etc.).

Cette analogie de comportement pourrait indiquer qu'il existe peut-être au niveau de l'atome d'azote une zone commune de fixation sur le récepteur dopaminergique pour les antagonistes dérivés du tétrahydropyridinyl indole et les agonistes classiques.

Un autre effet particulièrement remarquable concerne l'influence de la nature du substituant en position 5 de l'indole sur l'activité neuroleptique des dérivés N-*n*-propylés.

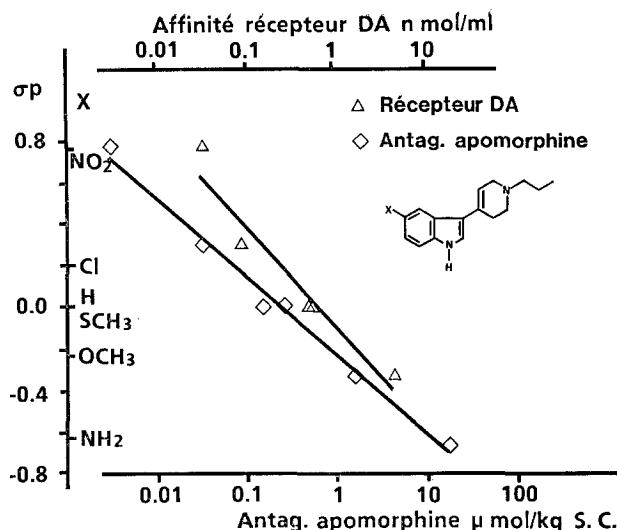


Fig. 1. Dérivés 5-substitués du propyl-1 (tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole: influence de la substitution en position 5 de l'indole (paramètre σ_p de Hammett du substituant X) sur l'affinité de liaison au récepteur de la dopamine *in vitro* ($r = 0,963$ $P < 0,01$) et sur l'antagonisme des vomissements à l'apomorphine s.c. ($r = 0,995$, $P < 0,01$).

Ainsi que le montre la Fig. 1, il existe une bonne corrélation entre, d'une part, l'affinité pour le récepteur dopaminergique et l'antagonisme des vomissements à l'apomorphine chez le chien et, d'autre part, la constante σ_p de Hammett, qui rend compte des effets inductifs et électromères des différents substituants. Les substituants les plus attracteurs dans l'étude considérée (Cl, NO₂) sont également ceux qui conduisent aux composés les plus actifs. Cet effet est analogue à celui déjà observé dans certaines séries neuroleptiques de structure tricyclique et plus particulièrement avec les piperazinyldibenzo[b, f][1, 4]-thiazépines et oxazépines [37].

Par ailleurs, les constatations effectuées au cours de l'étude plus approfondie de certains composés, telle que l'inhibition de la recapture de la sérotonine et/ou de la monoamine-oxydase par des amines secondaires VI [9] et l'amine tertiaire 18 (résultats non publiés) suggèrent pour l'ensemble de la série l'interférence possible des composés, à des degrés divers, sur des processus de la neurotransmission autres que la liaison aux récepteurs de la sérotonine et de la dopamine la seule à avoir été systématiquement examinée dans cette étude.

Conclusions

Des résultats biochimiques et pharmacologiques obtenus au cours de l'investigation de la série de dérivés indoliques substitués en position 3 par un hétérocycle tétrahydropyridinique faisant l'objet de ce travail ainsi que de l'étude plus complète d'un nombre restreint de composés, il ressort que les amines secondaires se caractérisent par des propriétés mixtes agonistes sérotoninergiques et dopaminergiques et que les amines tertiaires présentent des propriétés antagonistes dopaminergiques.

La substitution en 5 de l'indole par un radical méthoxy

ou méthylthio est la plus favorable à l'activité sérotoninergique tandis que l'activité bloquante dopaminergique est maximale pour la substitution conjointe de la position 5 par un substituant attracteur tel que Cl ou NO₂ et la fixation sur l'azote tétrahydropyridinique d'un reste aliphatique éthyle, propyle ou cyclopropylméthyle.

Il apparaît donc que dans cette série le passage de la fonction amine secondaire à la fonction amine tertiaire entraîne une inversion de l'activité dopaminergique et une réduction importante de l'activité sérotoninergique. Les propriétés originales reconnues à l'amine secondaire 8 (RU 24969) ont suscité de nombreux travaux visant à en préciser le mécanisme d'action et tout spécialement sa spécificité pour un sous-type de site récepteur 5-HT₁. En ce qui concerne les amines tertiaires, le profil neuroleptique du composé 18 (RU 25792) a conduit à l'expérimenter en clinique. Les résultats préliminaires obtenus confirment l'activité pharmacologique prévisionnelle du composé mais paraissent insuffisants pour en justifier le développement dans l'axe anti-psychotique.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion non corrigés sont déterminés sur banc de Kofler, ou au bloc de Maquenne pour les températures supérieures à 260°C. Les spectres IR ont été enregistrés sur spectromètre Grubb-Parsons, les spectres UV sur spectromètres Cary 14 et 15, les spectres de RMN sur spectromètres Varian A 60A et T 60, les spectres de masse sur Finnigan 3300.

Les portions des maxima d'absorption sont donnés en nm pour l'UV; ils sont suivis entre parenthèses par la valeur de ϵ . Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne et les constantes de couplage J en Hertz. Les abréviations s, d, t, q, m, l correspondent à singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet et large.

Les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de micro-analyse de Roussel-Uclaf. Les résultats sont conformes aux normes habituelles ($\pm 0,3\%$ de la théorie). Ils ne sont pas publiés et seuls figurent les symboles des éléments dosés.

Nous remercions vivement MM. V. Delaroff, R. Smolik, M^{me} N. Dupuy et M^{lle} J. Fabian pour leur participation dans la réalisation et l'interprétation des spectres ainsi que M^{me} Bartos pour la détermination des analyses élémentaires.

Un seul exemple de chaque type de réaction est décrit. Les autres produits, préparés de manière analogue, figurent dans les Tableaux I et II. Les caractéristiques spectrales et analytiques de ces produits sont conformes à leur structure.

Méthylthio-5 1H-indole I (X = 5-SCH₃, Z = H)

On chauffe au reflux pendant 5 h, sous argon, avec agitation mécanique 22,7 g (116 mmol) de bromo-5 1H-indole avec 16 g (144 mmol) de méthyl-mercaptate cuivreux préparé selon [32] dans 230 ml de quino- lène et 34 ml de pyridine. On verse ensuite le mélange réactionnel dans 1 l d'HCl 2 N et 1 l d'acétate d'éthyle, filtre un insoluble, décante, lave 2 fois avec 0,5 l d'HCl 2 N, à l'eau, sèche et chasse les solvants. On obtient 17,8 g d'une résine qui est chromatographiée sur une colonne de gel de silice H Merck. En éluant au cyclohexane à 50% de benzène on recueille 11,75 g de méthylthio-5 1H-indole sous forme d'une huile orangée, $R_f = 0,15$ (cyclohexane-benzène, 1:1) (Rdt = 62%). Analyse C₁₀H₉N₃S: Calc%: S 19,64; Tr: 19,4; UV (EtOH) 225 (29 400); RMN (CDCl₃): 2,5 (3H, s, Me-S).

Condensation des pipéridones-4 sur les indoles

Méthode A: en milieu acide

Méthoxy-5 (tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole V (X = 5-OCH₃, R = Z = H)

A une solution de 12,6 g (86 mmol) de méthoxy-5 1H-indole dans 240 ml d'acide acétique à 100°C on ajoute 44 g (286 mmol) de chlorhydrate de pipéridone-4 hydratée et maintient le chauffage en atmosphère inerte 30 min. On traite ensuite par 400 ml d'ammoniaque conc. dilué par 1 l d'eau glacée, et extrait à l'acétate d'éthyle. Par évaporation on obtient 20 g de résine qu'on chromatographie sur une colonne de gel de silice H Merck. Par élution au mélange chloroforme—méthanol—triéthylamine 7:2:1 on isole: (1) 5,26 g de produit attendu V ($X = 5-OCH_3$, $R = Z = H$) (Rdt = 27%) puis en éluant au mélange chloroforme—méthanol—triéthylamine 5:4:1 on obtient: (2) 6,54 g de produit de bis condensation III ($R = H$, $X = 5-OCH_3$) (Rdt = 41%) sous forme d'un produit solide amorphe. SM: M^+ à 375 m/e pour $C_{23}H_{26}N_3O_2 = 375$ 475; UV (EtOH) 221 (38 900) 277 (9500) 297 (8500).

Nitro-5 (tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole (chlorohydrate) V ($X = 5-NO_2$, $R = Z = H$)

On porte au reflux pendant 3 h 7,7 g (48 mmol) de nitro-5 1H-indole avec 22,5 g (146 mmol) de chlorhydrate de pipéridone-4 hydratée dans 225 ml d'éthanol saturé d'HCl. On laisse ensuite refroidir, essore les cristaux formés et les rince à l'éthanol et à l'acétate d'éthyle. Par recristallisation dans le méthanol à 50% d'eau on obtient 9,8 g de V ($X = 5-NO_2$, $R = Z = H$) pur fondant à 275°C (Rdt = 74%). Analyse $C_{13}H_{14}ClN_3O_2$ (C, H, Cl, N); UV (EtOH, HCl 0,1 N) 254 (20 150) 275 (17 350) 329 (7550); RMN (DMSO): 6,25 (1H, t, H éthylénique); 7,83 (1H, s, 2-H indole).

Méthode B: en milieu alcalin

Méthoxy-5 (tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole V ($X = 5-OCH_3$, $R = Z = H$)

Une solution de 50 g (0,339 mol) de méthoxy-5 1H-indole et de 104,5 g (0,88 mol) de chlorhydrate de pipéridone-4 hydratée dans 500 ml de potasse méthanolique 2 N est chauffée au reflux sous barbotage d'argon pendant 8 h puis agitée à température ambiante 15 h. Le produit est ensuite cristallisé par addition en 40 min d'un litre d'eau. On essore, lave à l'eau, à l'éthanol et à l'éther et obtient 57,45 g de V ($X = 5-OCH_3$, $R = Z = H$) fondant à 188–189°C (Rdt = 74%).

Le produit pur est obtenu par recristallisation dans le méthanol sous forme de cristaux jaune clair fondant à 191°C. UV (EtOH) 226 227 (22 000) 261 262 (14 500); RMN ($CDCl_3$): ~ 2,5 (2H, m, $C=C-CH_2-$); 3,15 (2H, t, CH_2-CH_2-N); 3,6 (2H, q, $=CH-CH_2-N$); 3,85 (3H, s, MeO); 6,2 (1H, t, H, éthylénique).

(Méthoxy-5 1H-indolyl-3)-4 pipéridinol-4 IV ($X = 5-OCH_3$, $R = H$)

Une solution de 1,47 g (10 mmol) de méthoxy-5 1H-indole et de 3,07 g (20 mmol) de chlorhydrate de pipéridone-4 hydratée dans 30 ml de potasse éthanolique N (30 mmol) est agitée sous azote pendant 24 h, puis additionnée de 60 ml d'eau. Le produit cristallise. On essore, lave à l'eau, à l'éthanol et à l'éther. On obtient ainsi 0,87 g de IV ($X = 5-CCH_3$, $R = H$) sous forme de cristaux incolores fondant à 212°C (Rdt = 35%). Après recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène—éthanol le point de fusion reste inchangé. Analyse $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (C, H, N); UV (EtOH) 218 (26 900) 276 (5700) 296 (4600).

Méthode C: Alkylation de l'azote du cycle tétrahydropyridinique

a. En présence d'oxyde d'argent dans l'acétone

(Propyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole VII ($X = H$, $R = nC_3H_7$)

A une solution de 4,5 g (16 mmol) de VI ($X = H$) dans 90 ml d'acétone on ajoute 3,15 g (9,6 mmol) d'oxyde d'argent et 2,25 ml (~ 16 mmol) d'iodure de propyle. On chauffe 3 h à 50°C, refroidit, filtre et évapore à sec. Par chromatographie du résidu sur une colonne de silice H Merck en éluant au mélange chloroforme—acétone—triéthylamine 6:3:1 on obtient un résidu qui par recristallisation donne 3,9 g de VII ($X = H$, $R = nC_3H_7$) pur fondant à 210°C (Rdt = 72%). UV (EtOH) 225 (22 500) 258 (14 300) 281 (7450).

b. En présence de Na_2CO_3 dans le DMF

Chloro-5 (propyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole VII ($X = 5-Cl$, $R = nC_3H_7$)

9,289 g (40 mmol) de VI ($X = 5-Cl$) sont mis en réaction avec 8,48 g (80 mmol) de Na_2CO_3 et 4,7 ml (~ 48 mmol) d'iodure de propyle dans 140 ml de DMF à température ambiante pendant 5 h. On verse

ensuite dans l'eau et essore le produit formé. On obtient ainsi 8,78 g de VII ($X = 5-Cl$, $R = nC_3H_7$) sous forme d'un produit jaune clair fondant à 226–227°C qui par recristallisation donne 6,95 g de produit pur fondant à 229–230°C (Rdt = 63%). UV (EtOH) 229 (24 400) 251 (17 900) 260 (17 600) 289 (5850).

Méthode D

Chloro-5 méthyl-1 (propyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indole VIII ($X = 5-Cl$, $R = nC_3H_7$)

A une suspension de 970 mg (24,8 mmol) d'hydruure de sodium à 61,5% dans l'huile dans 25 ml de DMF on ajoute à température ambiante sous argon une solution de 6,55 g (23,8 mmol) de VII ($X = 5-Cl$, $R = nC_3H_7$) dans 40 ml de DMF et on chauffe à 50°C pendant 30 min. On refroidit à 5–10°C et ajoute 1,7 ml (26,18 mmol) d'iodure de méthyle en maintenant à cette température, puis on chauffe à 40°C pendant 2 h 30. On traite ensuite à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après évaporation on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice 60 Merck (0,04–0,063 mm) en éluant au mélange cyclohexane—chloroforme—triéthylamine 8:1:1 et obtient 4,95 g de VIII ($X = 5-Cl$, $R = nC_3H_7$) sous forme d'une résine (Rdt = 72%). RMN ($CDCl_3$): 3,68 (3H, s, N—Me).

(Propyl-1 tétrahydro-1,2,3,6 pyridinyl-4)-3 1H-indolamine-5 IX ($R = nC_3H_7$)

A une suspension de 11,37 g (39,85 mmol) de VII ($X = 5-NO_2$, $R = nC_3H_7$) et 18 ml (370 mmol) d'hydrate d'hydrazine dans 200 ml de méthanol chauffée à 65°C on ajoute un peu de nickel de Raney et poursuit le chauffage pendant 3 h. On refroidit, ajoute de l'acétate d'éthyle, filtre et lave la solution à l'eau. Par évaporation on obtient 10,68 g de produit cristallisé, qui est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice 60 Merck (0,04–0,063 mm) en éluant au mélange chloroforme—éthanol 1:1. On obtient ainsi 6,22 g de IX ($R = nC_3H_7$) fondant à 190–192°C (Rdt = 61%). IR ($CHCl_3$): $\nu_{NH_2} = 3421$ (épault), 3348 cm^{-1} ; UV (EtOH) 232 (23 300) 256 (16 400) 315 (4750).

Biochimie: affinité de liaison aux récepteurs *in vitro*

Récepteur à la sérotonine

Les essais ont été réalisés dans le cadre des études systématiques sur récepteurs effectués par M. M. Fortin et son équipe que nous remercions vivement. Les essais sont réalisés selon la technique de Nelson *et al.* [33]. Le ligand est la [3H]sérotonine et le milieu d'incubation est obtenu à partir d'une préparation membranaire de cerveau antérieur de rat. 1,5 nM de [3H]5-HT (26 Ci/mmol) est incubé en présence ou non d'inhibiteur pendant 10 min à 37°C avec la fraction membranaire P2 du tissu cérébral. L'incubation est suivie d'une filtration et la radioactivité retenue sur le filtre est comptée directement.

De ce comptage, qui correspond à la liaison totale, est déduit pour le calcul de la CI_{50} (concentration inhibant de 50% la liaison spécifique) la liaison non spécifique. Cette dernière est déterminée dans les mêmes conditions par une incubation en présence d'un excès (10 μM) de 5-HT non radioactive. La CI_{50} est évaluée à partir des résultats obtenus à 5 concentrations du composé étudié.

Récepteur de la dopamine

La technique utilisée a été décrite par Fields *et al.* [34]. Le ligand est le [3H]spiropéridol et le milieu d'incubation est préparé à partir de corps striés de rat. Le protocole d'essai est, dans son principe, identique au précédent. La concentration de [3H]spiropéridol (24 Ci/mmol) est de 0,3 nM. L'incubation a lieu pendant 20 min à 37°C. La liaison non spécifique est déterminée en présence d'un excès (10 μM) d'halopéridol non radioactif.

Dans ces essais, la CI_{50} (nM) représente la concentration de composé inhibant de 50% la liaison spécifique.

Pharmacologie

Généralités

L'expérimentation est faite, sauf autre indication précisée dans le texte, sur des lots de 5 rats mâles de 160 ± 20 g Sprague—Dawley (Iffa Credo) ou de 5 ou 10 souris mâles de 20 ± 2 g CD (Charles River) et des lots de 2 chiens mâles ou femelles de 12 ± 2 kg beagle.

Dans les tests concernant les effets comportementaux induits par les composés seuls, la quantification des résultats est ainsi exprimée par: 0: pas d'action; +: activité faible; ++: activité moyenne; +++: activité forte. Dans les tests d'interaction pharmacologique, s'il s'agit d'un antagonisme, la DE_{50} (mg/kg), c'est-à-dire, la dose qui réduit de 50% la somme des scores obtenue avec le réactif seul, est déterminée; s'il s'agit d'une potentialisation, c'est la DE_{100} , c'est-à-dire la dose qui augmente de 100% la somme des scores. Dans ces essais, le composé est administré 30 min avant le réactif, à l'exception du test d'activité anti-cataleptique dans lequel ils le sont simultanément. Les composés sont mis en solution ou suspension dans l'eau et injectés chez le rat et la souris par voie intrapéritonéale et chez le chien par voie sous-cutanée.

Syndrôme sérotoninergique

Les symptômes recherchés chez le rat sont les suivants: balancements latéraux de la tête, pédalage des pattes antérieures, abduction des pattes postérieures, head-twitch, hyperlocomotion, hyperreflectivité, hypertonie, tremblements, catatonie de la queue, salivation, pilo-érection. La réponse est évaluée globalement quels que soient les symptômes observés. La durée d'observation est de 2 h.

Comportement muricide

Des rats sont isolés et rationnés en nourriture pendant 3 semaines. Au bout de ce délai une souris est introduite dans la cage du rat 1 h après l'administration du composé. En l'absence de protection, le rat tue la souris en moins de 2 min.

Activités cataleptique et anti-cataleptique

L'intensité de la catalepsie est déterminée chez des jeunes rats mâles de 85 ± 5 g par le test du croisement des pattes homolatérales selon le protocole déjà décrit [1]. L'évaluation de l'activité anti-cataleptique a lieu vis-à-vis de la prochlorpérazine (Témentyl^R gouttes, 15 mg/kg, ip).

Antagonisme des stéréotypies à l'apomorphine

Des rats sont placés individuellement dans des boîtes en plexiglass ($20 \times 10 \times 10$ cm) dont le fond est recouvert d'une mince couche de frisure de bois. 15 min après l'injection d'apomorphine (HCl, 1,5 mg/kg, iv) les mouvements stéréotypés de la sphère buccale sont notés pendant 1 min: 0: pas de réaction; 1: quelques reniflements, léchages et mâchonnements; 2: reniflements intenses et léchages continus; 3: mâchonnements continus.

Antagonisme des vomissements à l'apomorphine

L'expérimentation est réalisée sur le chien. Le nombre de vomissements survenus au cours des 30 min qui suivent l'injection de l'apomorphine (HCl, 0,1 mg/kg, sc) est noté.

Toxicité de groupe à l'amphétamine

Des souris sont groupées par 10 dans des cristallisoirs en verre ($\varnothing = 20$ cm, H = 9 cm). La mortalité est relevée 24 h après l'injection de dexamphétamine (sulfate; 5 mg/kg, ip, test de potentialisation; 15 mg/kg, ip, test d'antagonisme).

Stéréotypies à l'amphétamine

L'expérimentation a lieu chez le rat. Les réactions stéréotypées sont notées dans les conditions précédemment décrites [1, 2] après l'injection de dexamphétamine (sulfate; 3 mg/kg, ip, test de potentialisation; 8 mg/kg, ip, test d'antagonisme).

Potentialisation du comportement provoqué par le 5-HTP

Des souris sont placées individuellement dans des cristallisoirs en verre ($\varnothing = 5$ cm, H = 4,5 cm). Successivement 15, 30 et 60 min après l'injection de 5-HTP (100 mg/kg, ip), le nombre de head-twitches observés pendant 2 min est noté.

Activité analgésique

Le composé est administré à des souris qui 30 min après sont déposées individuellement sur une plaque chaude (65°C) jusqu'à l'apparition du réflexe de léchage des pattes antérieures. Le temps de réaction est chronométré.

Toxicité aiguë

La DL_{50} (mg/kg), c'est-à-dire la dose qui tue 50% des animaux, est déterminée chez la souris d'après la mortalité relevée 48 h après l'administration du composé à au moins 3 doses différentes.

Remerciements

Les auteurs remercient M^{me} E. Bricard pour la préparation du manuscrit.

Références

- Dumont C. & Laurent J. Brevet français 2.293.931 (09.12.74) C.A. 85-112.749
- Dumont C., Guillaume J. & Nédélec L. Brevet français 2.362.628 (26.08.76) C.A. 89-6229
- Dumont C., Laurent J. & Derible P. H. (1976) *Vth Int. Symp. Med. Chem.* Abstr. 40
- Boissier J. R., Dumont C., Oberlander C. & Peterfalvi M. (1976) *Br. J. Pharmacol.* 58, 452
- Boissier J. R., Oberlander C., Dumont C. & Peterfalvi M. (1977) *Psychopharmacology* 55, 53
- Dumont C., Oberlander C. & Nédélec L. (1978) *VIIth Int. Symp. Med. Chem.* Abstr. 92
- Laurent J., Nédélec L., Guillaume J., Dumont C. & Boissier J. R. (1980) *VIIIth Int. Symp. Med. Chem.* Abstr. 167
- Hunt P., Nédélec L., Euvrard C. & Boissier J. R. (1981). *VIIIth Int. Cong. Pharmacol.* Abstr 659
- Hunt P. & Oberlander C. (1981) in: *Serotonin. Current Aspects of Neurochemistry and Function*, Plenum Publishing Corp., New York, p. 547
- Friderichs E. (1973) Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades beim Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz, Cochem/mosel, Mainz
- Friderichs E., Back W. & Mutschler E. (1975) *Arch. Pharm. Weinheim, Ger.* 308, 663
- Euvrard C. & Boissier J. R. (1980) *Eur. J. Pharmacol.* 63, 65
- Oberlander C. & Boissier J. R. (1981) *VIIIth Int. Cong. Pharmacol.* Abstr. 839
- Euvrard C. & Boissier J. R. (1981) *Neuroendocr. Lett.* 3, 97
- Oberlander C. (1983) *Br. J. Pharmacol.* 80 suppl., 675
- Fozard J. R. & Tricklebank M. D. (1983) *N.S. Arch. Pharmacol.* 324 suppl., R20, 80
- Green A. R., Guy A. P. & Gardner C. R. (1984) *Neuropharmacol.* 23, 655
- Luscombe G., Jenner P. & Marsden C. D. (1984) *Neurosci. Lett.* 44, 241
- Glennon R. A., McKenney J. D. & Young R. (1984) *Life Sci.* 35, 1475
- Blackburn T. P., Kemp J. D., Martin D. A. & Cox B. (1984) *Psychopharmacology* 83, 163
- Taylor E. W. & Nelson D. L. (1984) *Pharmacologist* 26, 164
- Brazell M. P., Marsden C. A., Nisbet A. P. & Routledge C. (1985) *Br. J. Pharmacol.* 86, 209
- Freter K. (1975) *J. Org. Chem.* 40, 2525
- Beck D. & Shenker D. (1968) *Helv. Chim. Acta* 51, 260
- Whitaker P. M. & Seeman P. (1977) *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 506
- Lucki I., Nobler M. S. & Frazer A. (1984) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228, 133
- Waldmeier P. C. (1979) *Eur. J. Pharmacol.* 60, 315
- Fuenmayor L. D. & Vogt M. (1979) *Br. J. Pharmacol.* 67, 309
- Carter C. J. & Pycock C. J. (1981) *Neuropharmacology* 20, 261
- Feigenbaum J. J., Yanai J. & Klawans H. L. (1983) *J. Neural Transm.* 57, 27
- Sills M. A., Wolfe B. B. & Frazer A. (1984) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231, 480
- Engelhardt E. L., Christy M. E., Colton C. D., Freedman M. B., Boland C. C., Halpern L. M., Vernier V. G. & Stone C. A. (1968) *J. Med. Chem.* 11, 325
- Nelson D. L., Herbert A., Bourgoin S., Glowinski J. & Hamon M. (1978) *Mol. Pharmacol.* 14, 983
- Fields J. Z., Reisine T. D. & Yamamura H. I. (1977) *Brain Res.* 136, 578
- Cohen N. C. (1971) *Tetrahedron* 27, 789
- Mahadevappa Kumbar & Siva Sanker D. V. (1975) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 10, 433
- Schmutz J. (1975) *Arzneim. Forsch.* 25, 712