

Brevet N° **85687**  
 du **18 DEC. 1984**  
 Titre délivré : **12 SEP. 1985**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite : SANDOZ S.A., à CH-4002 Bâle, Suisse, représentée par  
 Monsieur Louis Emringer, agissant en qualité de mandataire (1)

dépose(nt) ce **dix-huit décembre 1984** quatre-vingt-quatre (3)  
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
 "Nouveaux dérivés d'amines cycliques, leur préparation et leur  
 utilisation comme médicaments." (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de **Bâle** le **13.12.1984**

3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires;

4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
 le **18.12.1984**

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
 brevet (6) déposée(s) en (7) **Suisse**

le **23 décembre 1983** (No. **6879/83**) et le **23 décembre 1983** (No. **6876/83**) (8)

au nom de **la déposante** domicile (9)

élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

**14a, rue des Bains, B.P. 472** (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à ..... mois. (11)

Le mandataire

*J. Emringer*

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

**18 DEC. 1984**

à **15** heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes,  
 p. d.

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt  
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)  
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

---

de la demande de brevet

---

En SUISSE

---

Du 23 décembre 1983 et

---

du 23 décembre 1983

---

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

au nom de: SANDOZ S.A.

pour: "Nouveaux dérivés d'amines cycliques, leur  
préparation et leur utilisation comme médicaments."

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'amines cycliques, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique à titre de principes actifs de médicaments.

On a proposé d'utiliser des composés ayant des effets sérotoninergiques antagonistes, c'est-à-dire qui bloquent l'activité de la sérotonine, pour le traitement de la migraine [voir par exemple J.R. Fozard dans *Advances in Neurology* Vol. 33, Raven Press New York (1982)]. Les composés particulièrement intéressants sont ceux qui exercent un effet antagoniste sur les récepteurs M. Un composé de ce type particulièrement actif est le métoclopramide (brevet américain 3177252) pour lequel J.B. Hughes dans *Med. J. Australia*, 2, No. 17, p.580 (1977) a reporté qu'il provoque un soulagement immédiat des crises de migraine, après injection lente par voie intraveineuse à la dose de 10 mg.

Par la suite on a décrit des composés ayant un effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques M, en particulier une classe limitée de benzoates de tropylo (voir la demande de brevet européen n° 67770 ).

La présente invention concerne un nouveau groupe de composés qui n'ont pas été décrits spécifiquement ni même suggérés jusqu'à présent dans la littérature et qui se signalent par des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes, par exemple par une activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques M et par une activité antiarythmique, par exemple comme mis en évidence dans l'essai effectué sur le nerf vague isolé du lapin mentionné ci-après.

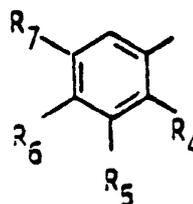
Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule I



dans laquelle A représente un groupe de formule II ou III



II



III

dans lesquelles

la valence libre dans la formule II est située sur l'un des cycles condensés,

Y signifie  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}_3-$ ,  $-\text{O}-$ , ou  $-\text{S}-$ ,

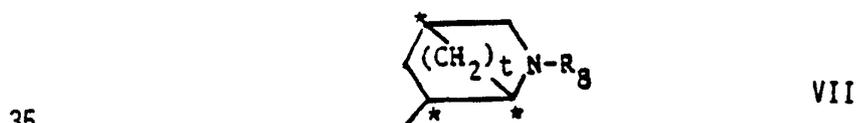
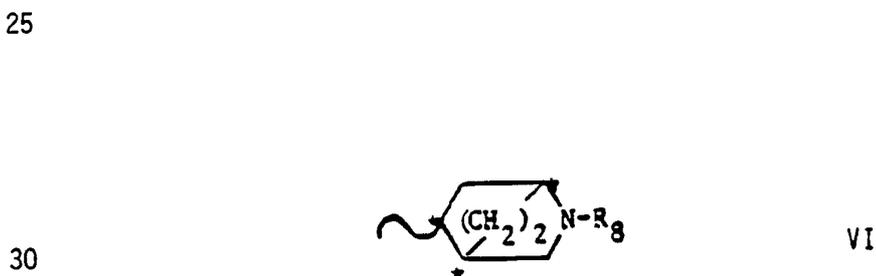
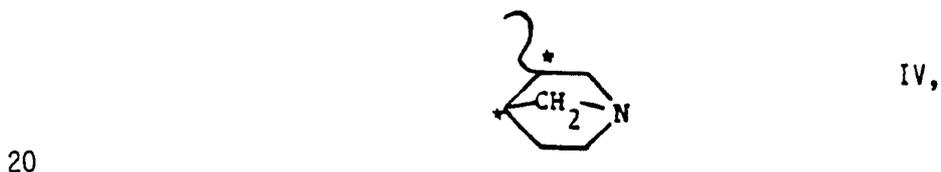
5  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alcoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , hydroxy, amino, (alkyl en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ )amino, di-(alkyl en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ )amino, mercapto ou alkylthio en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,

10  $\text{R}_3$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alcényle en  $\text{C}_3-\text{C}_5$ , aryle ou aralkyle,

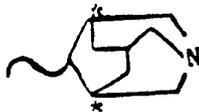
$\text{R}_4$  à  $\text{R}_7$  signifient, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène, un halogène ou un groupe amino, nitro, (alkyl en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ )-amino, di-(alkyl en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ )-amino, alcoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , (alcanoyl en  $\text{C}_1-\text{C}_4$ )amino ou pyrrolyle,

15 B représente  $-\text{O}-$  ou  $-\text{NH}-$ ,

D représente un groupe de formule

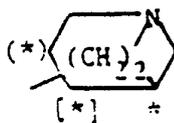


dans laquelle t signifie 1 ou 2,



VIII,

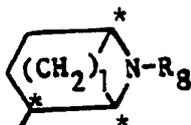
5



IX

10

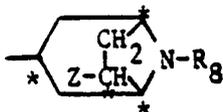
dans laquelle la valence libre est située en position 3 (\*) ou 4 [\*],



X

15

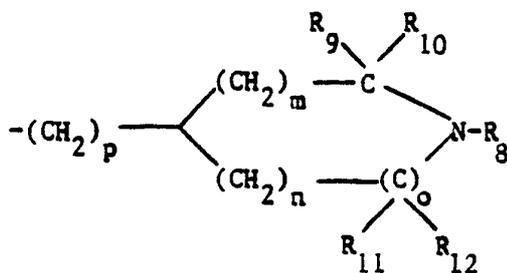
dans laquelle l signifie 2 ou 3,



XI

20

dans laquelle Z signifie un groupe alcoxy en C1-C4,



XII

25

30

dans laquelle

R<sub>9</sub> à R<sub>12</sub> signifient, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

m signifie 0, 1 ou 2 et

5 n, o, p signifient, indépendamment les uns des autres, 0 ou 1, et dans chaque formule V à VII et X à XII, R<sub>8</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ou aralkyle, avec les conditions que

- 10 1) lorsque A signifie un groupe de formule III et B signifie -NH-, soit D signifie alors un groupe de formule IV, soit R<sub>6</sub> représente alors un groupe amino, (alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino ou di-(alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino et D un groupe de formule XII autre que le groupe 4-pipéridinyle substitué à l'azote par R<sub>8</sub> tel que défini plus haut,
- 15 2) lorsque A signifie un groupe de formule III et B signifie -O-, D soit alors différent d'un groupe de formule XII signifiant un groupe pipéridinyle, pyrrolidinyle, pyrrolidinyl-2-méthyle ou azétidinyle, chacun substitué à l'azote par R<sub>8</sub> tel que défini plus haut,
- 20 3) lorsque B signifie -NH- et A signifie un groupe de formule II dans laquelle Y signifie -NR<sub>3</sub>-, -O- ou -S-, où R<sub>3</sub> est tel que défini plus haut et la valence libre est en position 7, D soit alors différent d'un groupe de formule V, X ou XI,
- 25 4) lorsque B signifie -NH- et A signifie un groupe de formule II dans laquelle Y signifie -NR<sub>3</sub>- où R<sub>3</sub> est tel que défini plus haut, R<sub>1</sub> est en position 3 et signifie un groupe hydroxy ou alcoxy et la valence libre est en position 2, D soit alors différent d'un groupe de formule XII signifiant un groupe pyrrolidinyl-2-méthyle substitué à l'azote par R<sub>8</sub> tel que défini plus haut, et
- 30

5) lorsque B signifie -O- et A signifie un groupe de formule II dans laquelle Y signifie -NR<sub>3</sub>- où R<sub>3</sub> est tel que défini plus haut, R<sub>1</sub> est en position 2 et signifie le chlore, le brome ou un groupe amino substitué, et la valence libre est en position 3, D soit  
 5 alors différent d'un groupe de formule XII signifiant un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-T dans laquelle q signifie 0 ou 1 et T signifie un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant un atome d'azote cyclique,  
 ainsi que leurs sels d'addition d'acides et leurs sels d'ammonium  
 10 quaternaires.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acides et d'ammonium quaternaires seront désignés ci-après les composés de l'invention.

Un nombre de composés exclus de la portée de l'invention  
 15 ont été décrits comme médicaments, par exemple comme antagonistes dopaminergiques ou anti-émétiques, mais aucun n'a été décrit comme ayant une activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques M. De tels composés ont été décrits, en tenant compte des conditions indiquées, par exemple dans les publications suivantes:

- 20 1) Demandes de brevet européen n° 13138 et 94742, brevet américain n° 1748138 et DOS n° 2803651,  
 2) J. Med. Chemistry, 21, (1978), p. 628 et 25, (1982) p.145, et DOS n° 2434547,  
 3) Demande internationale n° 84/03281,  
 25 4) Brevet belge n° 701023,  
 5) DOS n° 2557342 et 2557341.

Aucune de ces publications ne décrit spécifiquement ou ne suggère les composés de la présente invention.

Tout reste alkyle signifie de préférence un groupe  
 30 méthyle, éthyle ou propyle. Alcoxy signifie de préférence méthoxy ou éthoxy. Aralkyle signifie avantagement (aryl)-alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Alcényle signifie de préférence allyle ou méthallyle. Tout reste aryle signifie de préférence un groupe phényle non substitué ou un groupe phényle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi

les halogènes, par exemple le fluor, et les groupes hydroxy, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par exemple méthyle, et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par exemple méthoxy. Les groupes aryle substitués sont de préférence mono-substitués. Aralkyle signifie avantagement benzyle. Par halogène on entend le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

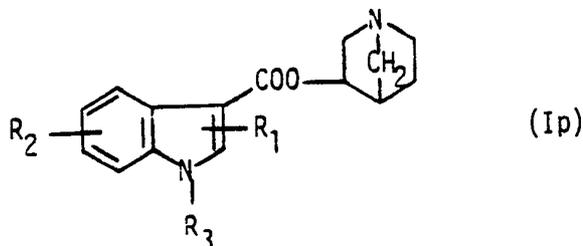
A signifie avantagement un groupe de formule II. Dans le groupe de formule II, le groupe -CO- peut être fixé en position 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 du système cyclique, mais de préférence en position 3, 4 ou 5. Plus préférablement, le groupe -CO- est fixé sur le cycle contenant Y, spécialement en position 3. A signifie de préférence un groupe indolye.

Le substituant R<sub>2</sub> est fixé en position 4, 5, 6 ou 7 du système cyclique, de préférence en position 5 et R<sub>1</sub> en position 2 ou 3. L'invention comprend également les formes tautomères des composés de formule I, par exemple lorsque R<sub>1</sub> signifie un groupe hydroxy ou mercapto en position 2. R<sub>3</sub> signifie avantagement l'hydrogène ou un groupe alkyle.

Les groupes de formule IV à XII peuvent contenir un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques, par exemple ceux marqués du signe \*, et exister sous différentes configurations et sous diverses formes stéréoisomères. Les composés de l'invention peuvent exister sous une forme racémique ou optiquement active.

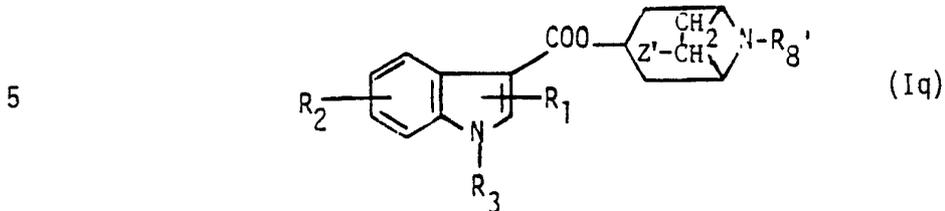
R<sub>g</sub> signifie de préférence un groupe alkyle, spécialement un groupe méthyle.

Un groupe préféré de composés comprend ceux de formule Ip



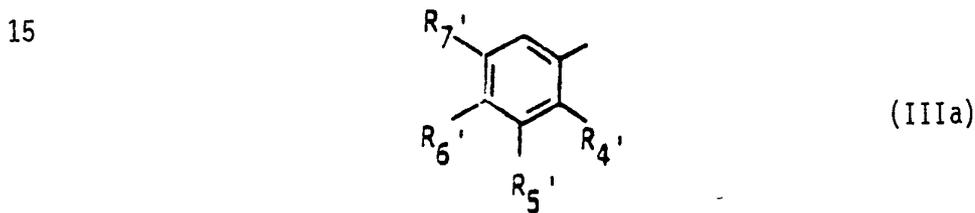
et leurs sels d'addition d'acides et leurs sels d'ammonium quaternaires.

Un autre groupe préféré de composés comprend ceux de formule Iq



10 dans laquelle R'8 signifie un groupe alkyle en C1-C4 et  
Z' signifie un groupe méthoxy.  
et leurs sels d'addition d'acides et leurs sels d'ammonium  
quaternaires.

Les groupes préférés de formule III sont ceux de formule  
15 IIIa



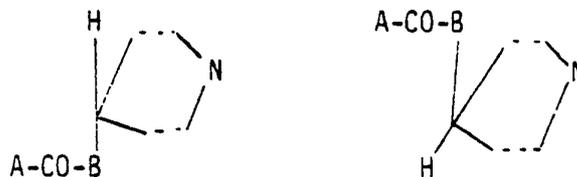
20 dans laquelle  
R'4 signifie un groupe alcoxy en C1-C4, spécialement un groupe  
méthoxy, R'5 signifie l'hydrogène, R'6 signifie un groupe amino  
ou (alkyl en C1-C4)-amino, spécialement un groupe méthylamino et  
R'7 signifie un halogène, spécialement le chlore.

25 Parmi les composés de formule I, les composés contenant  
le groupe XII sont préférés, spécialement ceux dans lesquels

- 30 a)  $m = 2, n = 0, o = 0, p = 1, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} = H$  et  $R_8 = CH_3,$   
 b)  $m = 2, n = 0, o = 1, p = 0, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} = H$  et  $R_8 = CH_3,$   
 c)  $m = 1, n = 1, o = 1, p = 0, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} = H$  et  $R_8 = CH_3,$   
 d)  $m = 0, n = 1, o = 1, p = 0, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} = H$  et  $R_8 = CH_3,$   
 e)  $m = 1, n = 1, o = 1, p = 0, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} =$  et  $R_8 = CH_3,$   
 f)  $m = 2, n = 0, o = 0, p = 1, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} = H$  et  $R_8 = CH_3,$   
 g)  $m = 0, n = 1, o = 1, p = 1,$   
 h)  $m = 1, n = 0, o = 1, p = 0,$   
 i)  $m = 2, n = 1, o = 1, p = 0,$   
 35 j)  $m = 1, n = 0, o = 1, p = 0,$

Lorsque D signifie un groupe de formule IV à XI, ceux-ci peuvent avoir deux configurations différentes, c'est-à-dire

5

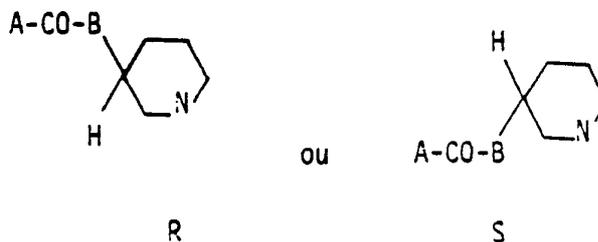


$\alpha$  ou endo et  $\beta$  ou exo

Ces deux configurations sont différentes selon que le  
 10 groupe A-CO-B- est situé au-dessus ou en-dessous du plan formé par  
 les atomes de carbone de l'amine cyclique D, l'atome d'azote de  
 celle-ci étant situé au-dessus du plan et le pont alkylène  
 en-dessous de ce plan. Un groupe de formule IV à XI a la configu-  
 ration  $\alpha$  lorsque le groupe A-CO-B- est situé en dessous du plan, du  
 15 même côté que le pont alkylène; ceci correspond à la configuration  
 endo et aussi à la configuration de la tropine etc... Un groupe de  
 formule IV à XI a la configuration  $\beta$  lorsque le groupe A-CO-B- est  
 au-dessus du plan, du même côté que l'atome d'azote; ceci correspond  
 à la configuration exo et aussi à la configuration de la  
 20 pseudotropine etc... Ci-après, on utilisera la nomenclature exo/  
 endo. Les isomères endo sont préférés.

Lorsque D signifie un groupe de formule XII, celui-ci peut avoir les deux configurations suivantes:

25



30

L'invention concerne également un procédé de préparation  
 des composés de formule I et de leurs sels d'addition d'acides et  
 d'ammonium quaternaires, procédé selon lequel

- a) on condense un composé approprié de formule XIII



dans laquelle A est tel que défini plus haut,  
ou un dérivé réactif de cet acide,

- 5 avec un composé approprié de formule XIV



dans laquelle B et D sont tels que définis plus haut,  
ou un précurseur de ce composé, ou

- b) on alkyle un composé de formule I ayant un groupe amino  
10 secondaire pour obtenir un composé de formule I ayant un groupe  
amino tertiaire, ou

- c) on déprotège toute forme protégée d'un composé de formule I pour  
obtenir un composé de formule I, ou

- d) on soumet un composé de formule I dans laquelle A signifie un  
15 groupe de formule II et  $R_1$  signifie l'hydrogène, à une  
halogénéation pour obtenir le composé correspondant dans lequel  
 $R_1$  signifie un halogène, ou

- e) on alcoyle un composé de formule I dans laquelle A signifie un  
groupe de formule II et  $R_1$  signifie un halogène, pour obtenir  
20 le composé correspondant dans lequel  $R_1$  signifie un groupe  
alcoxy,

et on récupère le composé de formule I résultant sous forme de base  
libre ou sous forme de sel d'addition d'acide ou de sel d'ammonium  
quaternaire.

- 25 Dans toutes ces réactions, la configuration des groupes  
de formule IV à XII est supposée demeurer inchangée.

La condensation selon l'invention pour obtenir les amides  
et les esters peut être effectuée selon les méthodes classiques pour  
préparer des composés analogues.

- 30 Le groupe carboxylique peut par exemple être activé sous  
forme d'un dérivé réactif, spécialement pour la préparation des  
amides.

De tels dérivés réactifs appropriés de l'acide peuvent être formés in situ comme produits intermédiaires par réaction avec le N,N'-carbonyl-diimidazole ou avec le N-hydroxy-succinimide. On peut également utiliser un chlorure d'acide, obtenu par exemple par réaction avec le chlorure d'oxalyle.

Pour la préparation des esters, l'alcool peut être utilisé par exemple sous forme de sel de métal alcalin, de préférence sous forme de sel de lithium. De tels sels peuvent être préparés selon les méthodes habituelles, par exemple par réaction du n-butyl-lithium avec l'alcool dans le tétrahydrofuranne.

Si on le désire, on peut opérer en présence d'une amine tertiaire ou hétérocyclique, comme la pyridine ou la triéthylamine, spécialement pour la préparation des amides.

Les températures réactionnelles appropriées peuvent être comprises entre environ  $-10^{\circ}$  et environ  $100^{\circ}\text{C}$ . On peut opérer à des températures plus élevées dans le cas d'amides et de groupes de formule IV et VIII.

D'autres solvants organiques inertes appropriés comprennent par exemple le tétrahydrofuranne et le diméthoxyéthane.

Les composés de l'invention peuvent être transformés en d'autres composés de l'invention, par exemple selon les méthodes habituelles. Certaines interconversions sont illustrées dans les procédés b), c), d) et e).

L'alkylation selon le procédé b) peut être effectuée de manière classique. Tout groupe amino libre peut être alkylé, spécialement les composés de formule II dans laquelle Y signifie NH. Les conditions d'alkylation appropriées comprennent la réaction avec un halogénure d'alkyle en présence d'un alcoolate de sodium. Les températures appropriées peuvent être comprises entre environ  $-50^{\circ}$  et environ  $-30^{\circ}\text{C}$ .

La déprotection selon le procédé c) est spécifiquement appropriée pour la préparation de composés contenant des groupes amino secondaires, par exemple  $R_8 = H$ , ou des groupes amino primaires, par exemple  $R_2 = NH_2$ .

5 On peut par exemple préparer un composé de formule I sous forme protégée, par exemple  $R_8$  étant remplacé par un groupe protecteur du groupe amino secondaire, tel que le groupe benzyle. Le groupe benzyle peut être éliminé selon les méthodes habituelles, par exemple par hydrogénation pour donner le composé correspondant de  
10 formule I dans laquelle  $R_8$  signifie l'hydrogène.

L'hydrogénation peut être effectuée de façon appropriée en présence de palladium sur charbon actif, à la température ambiante ou à une température légèrement supérieure. Les solvants appropriés comprennent l'acide acétique, l'acétate d'éthyle et l'éthanol.

15 Le groupe amino primaire tel que  $R_1$  ou  $R_2$  peut être protégé par exemple par un groupe N-benzyloxycarbonyle. Ce groupe peut être éliminé par hydrogénation de manière analogue à celle indiquée plus haut. En présence d'un groupe benzyle, le groupe N-benzyloxycarbonyle est généralement éliminé d'abord, de sorte que  
20 ce groupe peut être éliminé sélectivement.

Le groupe amino peut également être sous forme d'un groupe nitro. Un tel groupe peut être réduit sélectivement selon les méthodes habituelles, par exemple avec le fer dans l'acide chlorhydrique.

25 L'halogénéation selon le procédé d) peut être effectuée selon les méthodes habituelles. Le N-chloro-succinimide peut conduire par exemple à une chloration. De telles réactions peuvent être effectuées en suspension dans le chloroforme.

30 La substitution des atomes d'halogènes réactifs selon le procédé e) peut être effectuée selon les méthodes habituelles, par exemple par réaction avec un alcool approprié par exemple à la température ambiante pendant au moins 10 à 20 heures.

On peut, si on le désire, utiliser un produit de départ sous forme d'un précurseur. Un tel précurseur doit pouvoir être transformé en produit de départ selon les méthodes habituelles. Cependant, le procédé de l'invention est effectué avec le précurseur et l'autre produit de départ ou les autres produits de départ ou ses ou leurs précurseurs. Le produit résultant peut être transformé en composé de l'invention selon les méthodes habituelles, par exemple en utilisant les mêmes conditions de réaction que celles utilisées pour transformer le précurseur en produit de départ. Des précurseurs caractéristiques comprennent les formes protégées d'un produit de départ, par exemple dans lequel les groupes amino sont provisoirement protégés.

Les composés de l'invention peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. Si on utilise des produits de départ contenant des groupes de formule XIV sous forme de mélanges d'isomères, les composés finals peuvent alors être purifiés par exemple par chromatographie sur colonne.

Les bases libres des composés de l'invention peuvent être transformées en sels et vice versa. Les sels d'addition d'acides peuvent être préparés par exemple selon les méthodes habituelles par réaction avec un acide approprié. Les acides appropriés pour la formation de sels comprennent l'acide chlorhydrique, l'acide malonique, l'acide bromhydrique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide fumarique, l'acide méthanesulfonique, l'acide oxalique et l'acide tartrique. Les sels d'ammonium quaternaires des composés de l'invention peuvent être préparés selon les méthodes habituelles, par exemple par réaction avec l'iodure de méthyle.

Lorsque la préparation d'un produit de départ particulier n'est pas décrite en détail, il s'agit d'un composé connu ou qui peut être préparé selon des procédés connus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les températures sont indiquées en degrés Celsius et sont non corrigées.

Légende des tableaux: 1) = décomposition

FUM = bis[base]fumarate

3) stéréochimie 1S\*, 3r\*, 5R\*, 6R\*

Hygfum = hydrogéo-fumarate

5 EXEMPLE 1: Ester (3R\*,4S\*)-1-azabicyclo-[2.2.1]heptane-3-yle de  
l'acide 1H-indole-3-carboxylique

(forme exo)

(Composé de formule I, dans laquelle A = un groupe de formule II, Y  
 = -NR<sub>3</sub>-, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, le groupe carbonyle est en position 3,  
 10 B = -O-, D = un groupe de formule IV, configuration: exo)

On traite goutte à goutte 450 mg (4mM) de 1-azabicyclo-  
 [2.2.1]heptane-3-ol par 4mM de butyl-lithium dissous dans de  
 l'hexane. On agite le mélange pendant 1 heure à la température  
 ambiante (25°C) et on concentre le volume à moitié.

15 On dilue ensuite le mélange avec 10 ml de diméthyl-  
 formamide et on le traite par 1,69 g d'imidazolide de l'acide  
 indole-3-carboxylique (obtenu selon les méthodes  
 habituelles par traitement du N,N'-carbonyldiimidazole par l'acide  
 indole-3-carboxylique dans du tétrahydrofurane anhydre). On  
 20 maintient la solution résultante à 50° pendant 12 heures et on la  
 répartit ensuite entre une solution aqueuse 1N de carbonate de  
 sodium et du chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec  
 de l'eau et on la concentre, ce qui donne 1,2 g d'une mousse blanche  
 25 utilisant comme éluant du chlorure de méthylène à 5 % de méthanol et  
 0,2% d'ammoniaque.

Après élution de 550 g de produits secondaires, on  
 obtient le composé du titre. On recristallise le composé du titre  
 dans du chlorure de méthylène/hexane. F = 181-183° (décomposition).

30 Les composés suivants de formule I sont préparés de  
 manière analogue.

Exemple	Formule II		R <sub>2</sub>	Y	Position du groupe carbonyle	B	Configu- ration	D= Groupe de formule	R <sub>8</sub>	F (°C)	Forme
	R <sub>1</sub>										
2	H	H	H	-NH-	3	-0-	endo	XI (Z = OCH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	90-92	Hygfum.
3	H	H	H	-NH-	3	-0-	(endo)	X (l = 3)	CH <sub>3</sub>	176-8	Base
4	H	H	H	-NH-	3	-0-	endo	V	CH <sub>3</sub>	184-5	Base
5	H	H	H	-NH-	3	-0-	(endo)	X (l = 2)	CH <sub>3</sub>	189-90	Base
6	H	H	H	-NH-	3	-0-	(exo)	X (l = 3)	CH <sub>3</sub>	209-10 <sup>1)</sup>	Base
7	H	H	H	-NH-	3	-0-	endo	IV	-	266-268	Chlorhydrate
8	H	H	H	-NH-	3	-0-	exo	VII (t = 1)	CH <sub>3</sub>	192-3	Base
9	(-)	H	H	-NH-	3	-0-	endo	V	CH <sub>3</sub>	195-197	Base
10	(+)	H	H	-NH-	3	-0-	endo	V	CH <sub>3</sub>	190-94	Base
11		H	H	-NH-	3	-0-	endo	VI	CH <sub>3</sub>	140-48	FUM
12		H	H	-NH-	5	-0-	endo	XI (Z = OCH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	155-58	Chlorhydrate

( ) = Le cycle est sous forme chaise.

Formule III

Exemple	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	B	Conf.	D = Groupe de formule	R <sub>8</sub>	F (°C)	Forme
13	OCH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	Cl	NH	exo	IV	--	254-55	Chlorhydrate
14	OCH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	Cl	NH	endo	IV	--	237-38 <sup>1)</sup>	Chlorhydrate

EXEMPLE 15: Ester (2S)-1-méthyl-pyrrolidine-2-yl-méthyllique de  
l'acide (-)-1H-indole-3-carboxylique

(Composé de formule I, dans laquelle A = un groupe de formule II,  
Y = -NR<sub>3</sub>-, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, le groupe carbonyle est en position 3,  
5 B = -O-, D = un groupe de formule XII, dans laquelle o = n = 0,  
m = 2, R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>9</sub> = R<sub>10</sub> = H, p = 1, configuration: S).

a) N-méthoxycarbonyl-L-proline

On met en suspension 57,5 g de L-proline dans 300 ml de  
pyridine et on ajoute goutte à goutte la suspension résultante à une  
10 température comprise entre 0° et 7° et en l'espace d'une heure à un  
mélange de 39 ml de chloroformiate de méthyle et 30 ml de chlorure  
de méthylène anhydre. Lorsque l'addition est terminée, on obtient  
une solution presque limpide que l'on laisse reposer pendant la nuit  
à la température ambiante. On refroidit le mélange à une température  
15 comprise entre 0 et 5° et on ajoute une solution d'acide chlor-  
hydrique à environ 10% jusqu'à ce que le mélange ait un pH de 1. On  
extrait 5 fois le mélange avec du chlorure de méthylène, on réunit  
les phases organiques, on lave la phase globale avec de l'eau, on la  
sèche sur sulfate de sodium et on la concentre 2 fois par évapo-  
20 ration après addition de toluène. On obtient ainsi le composé du  
titre sous forme d'un solide incolore que l'on sèche à la tempé-  
rature ambiante sous vide poussé.

25  $[\alpha]_D^{20} = -145^\circ$  (c = 2,8 dans de l'eau).

b) (-)-2-hydroxyméthyl-N-méthyl-pyrrolidine

On met en suspension 46 g d'hydrure de lithium et  
d'aluminium dans 500 ml de tétrahydrofurane et on ajoute une  
solution de 52 g de N-méthoxycarbonyl-L-proline dans 500 ml de  
30 tétrahydrofurane à une température comprise entre 20 et 35°. On  
chauffe le mélange à la température du reflux et on maintient

le mélange au reflux pendant 24 heures. On refroidit ensuite le mélange à  $-10^{\circ}$  et on le traite avec précaution entre  $-10$  et  $0^{\circ}$  par addition goutte à goutte d'un mélange de 125 ml d'eau et de 125 ml de tétrahydrofuranne.

- 5 On laisse réagir le mélange à la température ambiante ce qui produit une suspension blanche. On filtre la suspension blanche et on extrait le résidu de filtration 3 fois avec du chlorure de méthylène. On réunit les extraits avec le filtrat et on concentre le mélange sous vide à  $50^{\circ}$ , ce qui donne 32 g d'une huile. On distille  
10 cette huile (17 mmHg) sous le vide de la trompe à eau.

Fraction 1:  $70^{\circ}/17 \text{ mm} = 500 \text{ mg } [n]_{\text{D}}^{20} = 1,4665$

Fraction 2:  $72^{\circ}/17 \text{ mm} = 4,4 \text{ g } [n]_{\text{D}}^{20} = 1,4670$

Fraction 3:  $75^{\circ}/17 \text{ mm} = 750 \text{ mg } [n]_{\text{D}}^{20} = 1,4680$

Fraction 4:  $80-85^{\circ}/17 \text{ mm} = 400 \text{ mg } [n]_{\text{D}}^{20} = 1,4680$

- 15 La deuxième fraction contient le composé du titre  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51,9^{\circ}$  ( $c = 1,65$  dans l'éthanol).

c) Ester (2S)-1-méthyl-pyrrolidine-2-ylméthylque de l'acide (-)-1H-indole-3-carboxylique

- On dissout 3,45 g de (-)-2-hydroxyméthyl-N-méthyl-pyrro-  
20 lidine dans du tétrahydrofuranne et on ajoute 18,7 ml de butyl-  
lithium dans de l'hexane, à une température comprise entre  $10$  et  
 $18^{\circ}$ . On agite la suspension blanche résultante pendant 45 minutes à  
la température ambiante et on la concentre à un volume d'environ 20  
ml sous le vide de la trompe à eau (17 mmHg). Après addition de  
25 15 ml de tétrahydrofuranne, on traite le mélange par 45 g de  
chlorure d'indole-3-carbonyle dans 20 ml de tétrahydrofuranne, à une  
température comprise entre  $10$  et  $16^{\circ}$ . La solution résultante se  
transforme en une suspension beige que l'on laisse reposer pendant 4  
heures. On répartit le mélange entre du chlorure de méthylène et une

solution aqueuse de carbonate de sodium 1N. On évapore la phase organique et on recristallise le résidu 1 fois dans de l'acétate d'éthyle et 1 fois dans du chlorure de méthylène/méthanol, ce qui donne le composé du titre.

- 5 F = 162-163° (décomposition).  $[\alpha]_D^{20} = -30,0^\circ$  (c = 0,85 dans de l'éthanol).

Les composés suivants de formule I sont préparés de manière analogue (par l'intermédiaire du chlorure d'acide ou de l'imidazolide).

Exemple	Formule. II		Position du groupe	B	Conf.	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	Formule XII					Forme	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>									Y	m	n	o	p		F
16	H	H	-NH-	3	-O-	R	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	0	0	1	163-4 <sup>1)</sup>	Base
17	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	0	1	0	185-6	Base
18	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	1	1	1	140-2	Base
19	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	0	1	0	183-4	Base
20	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	1	1	0	216-7 <sup>1)</sup>	Base
21	H	H	-NH-	3	-O-	RS	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	1	1	0	281-3 <sup>1)</sup>	FUM.
22	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	1	1	0	141-2	Base
23	H	H	-NH-	3	-NH-	RS	H	H	H	H	H	1	0	1	0	230-1	Base
24	H	H	-NH-	3	-NH-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	0	1	0	206-7	Base

Formule III		Formule XII										Forme					
Exemple	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	B	Conf.	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	m	n	o	p	F	
25	OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	Cl	NH	RS	H	H	H	H	H	1	0	1	0	165 <sup>1)</sup>	Hydrogèno-oxalate
26	OCH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	Cl	NH	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	1	1	1	196-98	Chlor-hydrate

Les composés de l'invention se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

En particulier, les composés exercent une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques M, comme il ressort des essais classiques. Par exemple, cette activité des composés de l'invention a été mise en évidence par l'inhibition de l'action exercée par la sérotonine sur l'amplitude du potentiel d'action des fibres C dans l'essai effectué sur le nerf vague isolé du lapin, suivant le principe décrit par Riccioppo Neto, dans *European Journal of Pharmacology* (1978) 49 351-356, sous des conditions permettant la différenciation entre les potentiels d'action produits dans les fibres nerveuses myéliniques (fibres A) et ceux produits dans les petites fibres amyéliniques (fibres C), comme décrit par B. Oakley et R. Schater dans *Experimental Neurobiology, A. Laboratory Manual*, University of Michigan Press, 1978, p. 85 à 96. La sérotonine exerce elle-même ses effets de façon sélective sur les fibres C et réduit progressivement l'amplitude du potentiel d'action de ces fibres en fonction de la dose. Cette action de la sérotonine n'est pas bloquée par les antagonistes connus de la sérotonine, tels que la metitépine, le méthysergide et le BOL-148 qui sont considérés être des bloqueurs des récepteurs sérotoninergiques D, mais pas des récepteurs M (voir Gaddam et Picarelli, *Brit. J. Pharmacol.* (1957), 12, 323-328). Il semble donc que la sérotonine réduise l'amplitude du potentiel d'action transmis par les fibres C, par l'intermédiaire des récepteurs sérotoninergiques M qui sont situés sur ces fibres nerveuses.

L'essai peut être réalisé en établissant une courbe dose/réponse pour la sérotonine ( $10^{-7}$  -  $5 \times 10^{-6}$ M) après avoir préparé le nerf. Après stabilisation du potentiel d'action du nerf, on élimine la sérotonine par lavage et, dès que le potentiel d'action de la fibre C a repris son amplitude originale, on ajoute

le composé de l'invention à une concentration donnée entre  $10^{-10}M$  et environ  $10^{-6}M$  et on le pré-incube avec le nerf pendant 30 à 60 minutes. Diverses concentrations de sérotonine ( $10^{-7}$  à  $10^{-4}M$ ) sont alors appliquées avec le composé de l'invention, ce dernier étant à la même concentration que pendant la période de pré-incubation.

Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques M de l'invention soit bloquent complètement l'action de la sérotonine (antagoniste non-compétitif), soit provoquent un déplacement parallèle vers la droite de la courbe dose/réponse de la sérotonine, c'est-à-dire que des concentrations plus élevées en sérotonine sont nécessaires pour l'effet (antagoniste compétitif). La valeur  $PD'2$  ou la valeur  $PA2$  peuvent être obtenues selon les méthodes classiques.

L'activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques M peut aussi être mise en évidence par l'inhibition de l'effet exercé par la sérotonine sur le coeur isolé du lapin, suivant la méthode décrite par J.R. Fozard et A.T. Moborak Ali, dans European Journal of Pharmacology, (1978), 49, 109-112, à ces concentrations comprises entre  $10^{-11}$  et  $10^{-5}M$  de composé de l'invention. Les valeurs  $PD'2$  ou  $PA2$  peuvent être calculées selon les méthodes classiques.

L'action des composés de l'invention en tant qu'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques M pour le traitement des algies a été confirmée chez la souris dans l'essai de la plaque chaude, à une dose comprise entre environ 0,1 et 100 mg/kg administrée par voie orale ou par voie sous-cutanée.

L'activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques M a été mise en évidence également dans l'essai de la vésicule cantharidienne à une concentration d'environ  $10^{-8}M$ . On provoque la formation d'une vésicule sur la peau de l'avant-bras de sujets volontaires à l'aide de cantharidine. Lorsque la sérotonine est appliquée à la base de telles vésicules, elle provoque une

douleur qui peut être mesurée, son intensité étant proportionnelle à la concentration de sérotonine appliquée. La méthode a été décrite par C.A. Keele et D. Armstrong dans *Substances producing Pain and Itch*, Edward Arnold, London, 1964, pages 30 à 57. Cette action  
5 algique de la sérotonine n'est pas inhibée par les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques D tels que le diéthylamide de l'acide lysergique ou son dérivé bromé, et on considère qu'elle s'effectue par conséquent par l'intermédiaire des récepteurs M.

Dans la méthode utilisée, on a mesuré la zone située sous  
10 la courbe, et non le sommet de l'amplitude, à l'aide d'un intégrateur linéaire couplé à un indicateur d'intensité de douleur lequel était actionné par le volontaire. Lorsque les concentrations de sérotonine augmentent, on obtient une courbe cumulative dose/  
réponse. Lorsque aucune réponse ne peut plus être obtenue par  
15 l'augmentation de la concentration en sérotonine, on élimine la sérotonine par lavage et on incube la vésicule avec une solution physiologique tampon pendant au moins 40 minutes avant d'appliquer le composé de l'invention. La substance à essayer est pré-incubée avec la base de la vésicule pendant 30 minutes à une concentration  
20 d'environ  $10^{-8}M$  avant d'appliquer diverses concentrations de sérotonine. Une valeur  $pA_2$  peut être obtenue selon les méthodes classiques.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments, en  
25 particulier comme antagonistes des récepteurs sérotoninergiques M, par exemple pour le traitement de la douleur, spécialement de la migraine, des céphalées vasculaires, des algies vasculaires de la face et des névralgies du trijumeau, et aussi pour le traitement des troubles de la circulation cardiaque, par exemple pour le traitement  
30 des risques de mort soudaine, et comme anti-psychotiques.

De plus, les composés de l'invention exercent une action antiarythmique, comme il ressort de leur activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques M et également d'essais classiques. Par exemple, les composés de l'invention inhibent les arythmies  
5 provoquées par la noradrénaline chez le rat anesthésié. Dans cet essai, on injecte de la noradrénaline (de 3 à 10 µg/kg) jusqu'à ce que la phase d'arythmie, déterminée par mesure de l'électrocardiogramme, dure plus de 10 secondes. Après avoir contrôlé 3 injections consécutives de noradrénaline, on injecte le composé de  
10 l'invention à des doses comprises entre environ 10 et environ 500 µg/kg et on injecte à nouveau de la noradrénaline. La phase d'arythmie est réduite ou supprimée en fonction de la dose de la substance à essayer qui a été administrée.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention sont  
15 donc indiqués pour être utilisés en thérapeutique en tant qu'agents antiarythmiques.

Pour les indications susmentionnées, les composés seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 0,5 et environ 500 mg, avantageusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par  
20 jour sous forme de doses unitaires contenant chacune environ 0,1 à environ 250 mg de substance active.

La présente invention concerne donc les composés de l'invention sous une forme pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition  
25 d'acide ou d'ammonium quaternaire acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation en tant que médicaments, en particulier pour l'utilisation comme antagonistes des récepteurs sérotoninergiques M pour les maladies dans lesquelles un blocage des récepteurs sérotoninergiques M a un effet bénéfique, par exemple en  
30 tant qu'agents analgésiques, en particulier en tant qu'agents anti-migraineux et anti-arythmiques.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel d'ammonium quaternaire approprié. De tels sels présentent le même ordre d'activité que les base libres correspondantes.

L'invention comprend également un médicament contenant, comme principe actif, un composé de formule I sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'ammonium quaternaire acceptable du point de vue pharmaceutique.

En tant que médicaments, les composés de l'invention sont administrés de préférence sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'ammonium quaternaire acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un véhicule ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique. De telles compositions, qui font également partie de la présente invention, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présenter par exemple sous forme de solutions ou de comprimés.

Le composé préféré est le composé du titre de l'exemple 15 ou 2. Le groupe préféré de composés comprend ceux dans lesquels A signifie un groupe de formule II dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> est en position 4 ou 5, R<sub>3</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et la liaison libre est en position 3,4 ou 5. Un autre groupe préféré de composés comprend ceux dans lesquels A signifie un groupe de formule III dans laquelle R<sub>4</sub> signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> signifie l'hydrogène ou un halogène ou un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> signifie un groupe amino, nitro, (alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-(alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, un halogène ou un groupe 1-pyrrolyle et R<sub>7</sub> signifie l'hydrogène ou un halogène.

Dans un groupe de composés, A signifie un groupe de formule II dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, Y signifie -NH- et la liaison libre est en position 3, ou un groupe de formule III dans laquelle  $R_4$  signifie un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ ,  $R_5$  signifie l'hydrogène,  $R_6$  signifie un groupe amino ou alkylamino,  $R_7$  signifie un halogène, et D signifie un groupe de formule IV, V, VI, VII dans lesquelles t signifie 1, un groupe de formule X, XI, ou XII dans laquelle n, m, o et p signifient 0 ou 1, et dans lesquelles  $R_8$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

Dans un groupe de composés D signifie un groupe de formule IV à XI. Dans un autre groupe de composés, D signifie un groupe de formule XII.

Avantageusement, lorsque A signifie un groupe de formule III et B signifie NH, alors au moins un des symboles  $R_4$  à  $R_7$  signifie un groupe alkylamino. D signifie avantageusement un groupe de formule IV ou XII.

REVENDICATIONS

1. Les dérivés d'amines cycliques de formule I

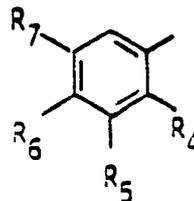


dans laquelle A représente un groupe de formule II ou III

5



II



III

10 dans lesquelles

la valence libre dans la formule II est située sur l'un des cycles condensés,

Y signifie  $-CH_2-$ ,  $-NR_3-$ ,  $-O-$ , ou  $-S-$ ,

$R_1$  et  $R_2$  signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre,

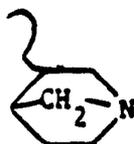
15 l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , hydroxy, amino, (alkyl en  $C_1-C_4$ )amino, di-(alkyl en  $C_1-C_4$ )amino, mercapto ou alkylthio en  $C_1-C_4$ ,

$R_3$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , alcényle en  $C_3-C_5$ , aryle ou aralkyle,

20  $R_4$  à  $R_7$  signifient, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène, un halogène ou un groupe amino, nitro, (alkyl en  $C_1-C_4$ )-amino, di-(alkyl en  $C_1-C_4$ )-amino, alcoxy en  $C_1-C_4$ , alkyle en  $C_1-C_4$ , (alcanoyl en  $C_1-C_4$ )amino ou pyrrolyle,

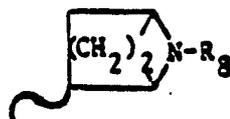
B représente  $-O-$  ou  $-NH-$ ;

25 D représente un groupe de formule



IV,

30

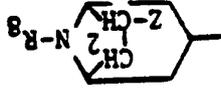


V

dans laquelle Z signifie un groupe alcoxy en C-4,

35

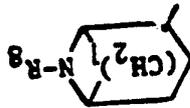
XI



30

dans laquelle 1 signifie 2 ou 3,

X

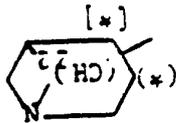


25

dans laquelle la valence libre est située en position 3 (\*) ou 4 [\*],

20

IX



15

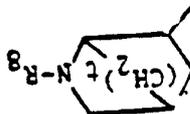
VIII,



10

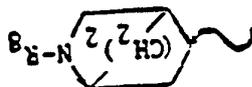
dans laquelle t signifie 1 ou 2,

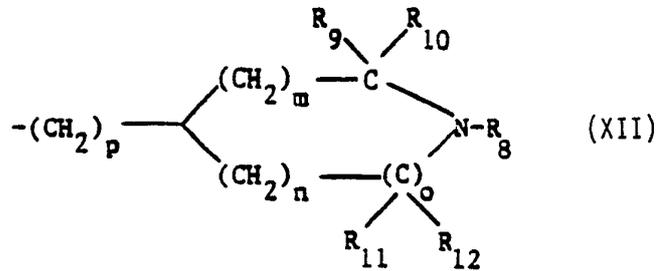
VII



5

VI





5

dans laquelle

10  $\text{R}_9$  à  $\text{R}_{12}$  signifient, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ,

$m$  signifie 0, 1 ou 2 et

$n$ ,  $o$  et  $p$  signifient, indépendamment les uns des autres, 0 ou 1, et dans chaque formule V à VII et X à XII,  $\text{R}_8$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ , alcényle en  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$  ou aralkyle,

15 avec les conditions que

1) lorsque A signifie un groupe de formule III et B signifie -NH-, soit D signifie alors un groupe de formule IV, soit  $\text{R}_6$  représente alors un groupe amino, (alkyl en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-amino ou di-(alkyl en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-amino et D un groupe de formule XII autre que le groupe 4-pipéridinyle substitué à l'azote par  $\text{R}_8$  tel que défini plus haut,

20

2) lorsque A signifie un groupe de formule III et B signifie -O-, D soit alors différent d'un groupe de formule XII signifiant un groupe pipéridinyle, pyrrolidinyle, pyrrolidinyl-2-méthyle ou azétidinyle, chacun substitué à l'azote par  $\text{R}_8$  tel que défini plus haut,

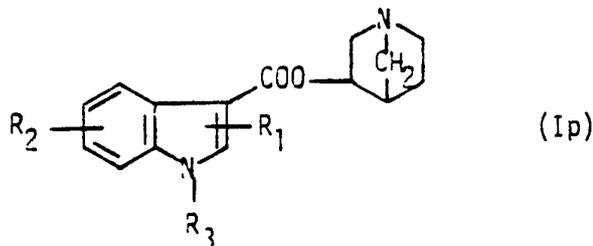
25

3) lorsque B signifie -NH- et A signifie un groupe de formule II dans laquelle Y signifie - $\text{NR}_3$ -, -O- ou -S-, où  $\text{R}_3$  est tel que défini plus haut et la valence libre est en position 7, D soit alors différent d'un groupe de formule V, X ou XI,

30

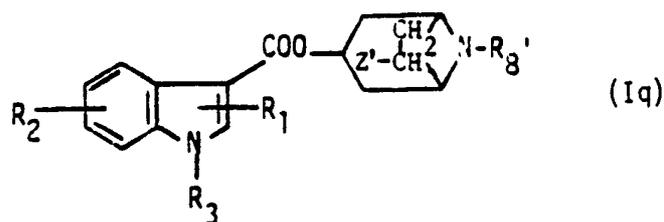
- 4) lorsque B signifie -NH- et A signifie un groupe de formule II dans laquelle Y signifie -NR<sub>3</sub>- où R<sub>3</sub> est tel que défini plus haut, R<sub>1</sub> est en position 3 et signifie un groupe hydroxy ou alcoxy et la valence libre est en position 2, D soit alors différent d'un groupe de formule XII signifiant un groupe pyrrolidinyl-2-méthyle substitué à l'azote par R<sub>8</sub> tel que défini plus haut, et
- 5) lorsque B signifie -O- et A signifie un groupe de formule II dans laquelle Y signifie -NR<sub>3</sub>- où R<sub>3</sub> est tel que défini plus haut, R<sub>1</sub> est en position 2 et signifie le chlore, le brome ou un groupe amino substitué, et la valence libre est en position 3, D soit alors différent d'un groupe de formule XII signifiant un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-T dans laquelle q signifie 0 ou 1 et T signifie un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant un atome d'azote cyclique,
- et leurs sels d'addition d'acides et leurs sels d'ammonium quaternaires.

2. Un composé de formule Ip



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations données à la revendication 1, et leurs sels d'addition d'acides et leurs sels d'ammonium quaternaires.

3. Un composé de formule Iq



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations données à la revendication 1,

R'<sub>8</sub> signifie un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et

Z' signifie un groupe méthoxy,

5 et leurs sels d'addition d'acide ou leurs sels d'ammonium quaternaires.

4. L'ester (3R\*,4S\*)-1-azabicyclo-[2.2.1]heptane-3-yl-ique de l'acide 1H-indole-3-carboxylique, et ses sels d'addition d'acides et ses sels d'ammonium quaternaires.

10 5. L'ester (2S)-1-méthyl-pyrrolidine-2-yl-méthyl-ique de l'acide (-)-1H-indole-3-carboxylique, et ses sels d'addition d'acides et ses sels d'ammonium quaternaires.

6. Un procédé de préparation des composés de formule I spécifiés à la revendication 1, de leurs sels d'addition d'acides et de leurs sels d'ammonium quaternaires, caractérisé en ce que

15 a) on condense un composé approprié de formule XIII



dans laquelle A est tel que défini à la revendication 1, ou un dérivé réactif de cet acide,

20 avec un composé approprié de formule XIV



dans laquelle B et D sont tels que définis à la revendication 1, ou un précurseur de ce composé, ou

25 b) on alkyle un composé de formule I ayant un groupe amino secondaire pour obtenir un composé de formule I ayant un groupe amino tertiaire, ou

c) on déprotège toute forme protégée d'un composé de formule I pour obtenir un composé de formule I, ou

30 d) on soumet un composé de formule I dans laquelle A signifie un groupe de formule II et R<sub>1</sub> signifie l'hydrogène, à une halogénéation pour obtenir le composé correspondant dans lequel R<sub>1</sub> signifie un halogène, ou

e) on alcoyle un composé de formule I dans laquelle A signifie un groupe de formule II et  $R_1$  signifie un halogène, pour obtenir le composé correspondant dans lequel  $R_1$  signifie un groupe alcoxy, et on récupère le composé de formule I résultant sous forme de base libre ou sous forme de sel d'addition d'acide ou de sel d'ammonium quaternaire.

5  
7. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicament.

10  
8. Un médicament, caractérisé en ce qu'il comprend, comme principe actif, un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptable.

15  
9. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

20  
10. Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

SANDOZ S.A.

12 décembre 1984