



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 674 008 A5

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: C 07 D 403/06  
A 61 K 31/415

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

// (C 07 D 403/06, 209:88, 233:58)

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 2780/87

⑶ Titulaire(s):  
Glaxo Group Limited, London W1Y 8DH (GB)

⑳ Date de dépôt: 22.07.1987

⑷ Inventeur(s):  
Coates, Ian Harold, Hertford/Herts (GB)  
Mitchell, William Leonard, London (GB)  
Humber, David Cedric, London (GB)  
Bell, James Angus, Royston (GB)  
Ewan, George Blanch, Gerrards Cross/Bucks (GB)

㉑ Priorité(s): 23.07.1986 GB 8617994

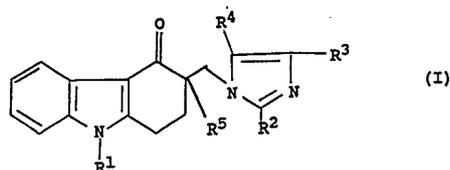
㉒ Brevet délivré le: 30.04.1990

㉓ Fascicule du brevet  
publié le: 30.04.1990

⑸ Mandataire:  
Moinas & Cie, Genève

⑸ Tétrahydrocarbazolones.

⑹ On décrit des tétrahydro-carbazolones de formule (I):



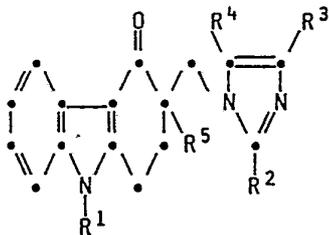
où la signification des symboles est donnée à la revendication 1.

Ces composés sont des antagonistes puissants et sélectifs de l'effet de la 5-HT aux récepteurs à la 5-HT<sub>3</sub> et sont utiles, par exemple, dans le traitement des maladies psychotropes, de l'anxiété, et de la nausée et des vomissements.

On décrit également une composition pharmaceutique les contenant et un procédé pour leur préparation.

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de formule générale (I):



où

R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi entre alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>-alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, alcynyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, phényle, phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

où R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, ou un groupe phényle ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, dans lequel le groupe phényle était éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou hydroxy ou atomes d'halogène, avec cette précision que R<sup>6</sup> ne représente pas un atome d'hydrogène lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; l'un des groupes représentés par R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub> ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et chacun des deux autres groupes, identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, et

R<sup>5</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>;

et leurs sels et produits de solvation physiologiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule générale (I), R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule générale (I), l'un des groupes représentés par R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, et chacun des deux autres groupes, identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>.

4. Composés selon la revendication 1 ou 3, caractérisés en ce que, dans la formule générale (I), R<sup>2</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> et R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent tous deux des atomes d'hydrogène.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule générale (I), R<sup>5</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule générale (I), R<sup>1</sup> représente un groupe méthyle, R<sup>2</sup> représente un groupe méthyle, R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène et R<sup>5</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>.

7. 1,2,3,9-tétrahydro-3,9-diméthyl-2-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one selon la revendication 1 et ses sels et produits de solvation physiologiquement acceptables.

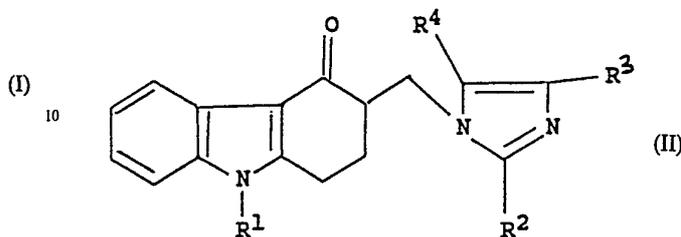
8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé choisi entre les composés de formule générale (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7, et leurs sels et produits de solvation physiologiquement acceptables, avec un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule générale (I), R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle

2

en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, phényle ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> sont tels que définis dans la revendication 1:

10. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7 ou d'un de ses sels, caractérisé en ce qu'on alcoyle un composé de formule générale (II):



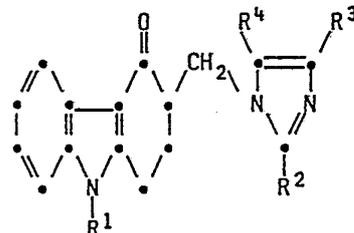
où R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 7, ou un de ses sels ou dérivés protégés; auquel cas on élimine le groupe protecteur, le composé étant, si désiré, dédoublé ou isolé comme sel ou solvat acceptable pour l'usage thérapeutique, ou transformé en un autre sel ou solvat acceptable.

## DESCRIPTION

La présente invention concerne des composés hétérocycliques, un procédé pour leur préparation, et une composition pharmaceutique les contenant. En particulier, l'invention concerne les composés qui agissent sur les récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5-HT) du type situé sur les extrémités des nerfs afférents primaires.

On a décrit antérieurement des composés ayant une activité antagoniste aux récepteurs neuronaux 5-HT du type situé sur les nerfs afférents primaires.

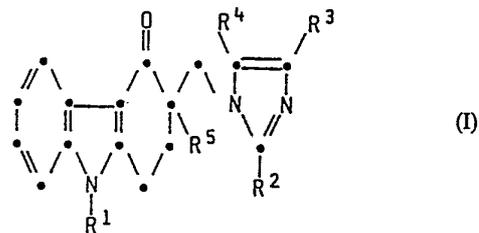
Ainsi par exemple le brevet britannique publié sous le N° 2153821A décrit des tétrahydrocarbazolones de formule générale



où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, phényle ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et l'un des groupes représentés par R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub> ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> et chacun des deux autres groupes, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>.

On a maintenant trouvé un nouveau groupe de composés dont la structure diffère de ceux décrits antérieurement, et qui sont de puissants antagonistes de l'effet de la 5-HT aux récepteurs neuronaux à la 5-HT.

Ainsi, l'invention fournit une tétrahydrocarbazolone de formule générale (I):



où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi entre les groupes alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, cycloal-

coyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>-alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, alcynyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, phényle ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> (où R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, ou un groupe phényle ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, dans lequel le groupe phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou hydroxy ou atomes d'halogène, avec cette précision que R<sup>6</sup> ne représente pas un atome d'hydrogène lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, ou -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>);

l'un des groupes représentés par R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub> ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> et chacun des deux autres groupes, qui peut être identique ou différent, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, et

R<sup>5</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>; et ses sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables.

On appréciera que l'atome de carbone en position 3 du noyau tétrahydrocarbazolone est asymétrique et peut exister sous la configuration R ou S. Tous les isomères optiques de composés de formule générale (I) et leurs mélanges, y compris leurs mélanges racémiques, et tous les isomères géométriques des composés de formule générale (I) sont compris dans l'invention.

Si l'on se réfère à la formule générale (I), les groupes alcoyle représentés par R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> peuvent être des groupes alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle, prop-2-yle, butyle, but-2-yle, 2-méthylprop-2-yle, pentyle, pent-3-yle ou hexyle.

Un groupe alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> peut être par exemple un groupe propényle ou butényle. Un groupe alcynyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub> peut être par exemple un groupe prop-2-ynyl ou oct-2-ynyl. On appréciera que lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> ou alcynyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, la double ou triple liaison respectivement peut ne pas être adjacente à l'atome d'azote. Un groupe phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> peut être, par exemple, un groupe benzyle, phénéthyle ou 3-phénylpropyle. Un groupe cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, seul ou en tant que partie d'un groupe cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>-alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, peut être, par exemple, un groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle.

Selon un aspect, l'invention fournit des composés de formule (I) où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, phényle ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> sont tels que définis dans la formule (I).

Une classe préférée de composés représentée par la formule générale (I) est celle où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> (par exemple méthyle), cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>.

Une autre classe préférée de composés représentée par la formule générale (I) est celle où l'un des groupes représentés par R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> et chacun des deux autres groupes, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>. Lorsque R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, R<sup>3</sup> et/ou R<sup>4</sup> représentent de préférence un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> (par exemple méthyle). Lorsque R<sup>2</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> (par exemple méthyle), R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent tous deux de préférence des atomes d'hydrogène.

Une autre classe préférée de composés de formule (I) est celle des composés où R<sup>5</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> (par exemple méthyle).

Un groupe particulièrement préféré de composés de formule (I) est formé par ceux où R<sup>1</sup> représente un groupe méthyle, R<sup>2</sup> représente un groupe méthyle, R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène et R<sup>5</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>.

Un composé particulier de l'invention est la 1,2,3,9-tétrahydro-3,9-diméthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one et ses sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables.

Les sels physiologiquement acceptables appropriés des composés de formule générale (I) comprennent les sels d'addition d'acide formés avec des acides organiques ou inorganiques, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, citrates, succinates, tartrates, fumarates, maléates et p-toluènesulfonates. Les produits de solvatation peuvent être par exemple des hydrates.

On appréciera que l'invention s'étend à d'autres équivalents physiologiquement acceptables des composés selon l'invention, à savoir des composés physiologiquement acceptables qui sont transformés *in vivo* en le composé parent de formule (I).

Les composés de l'invention sont des antagonistes puissants et sélectifs de la dépolarisation induite par 5-HT de la préparation de nerf pneumogastrique isolé du rat et agissent ainsi comme antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs neuronaux à la 5-HT situés sur les nerfs afférents primaires. Les récepteurs de ce type sont maintenant désignés comme récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. On pense également que ces récepteurs sont présents dans le système nerveux central. La 5-HT est très répandue dans les voies neuronales du système nerveux central et on sait qu'un désordre de ces voies contenant 5-HT altère des aspects du comportement comme l'humeur, l'activité psychomotrice, l'appétit et la mémoire.

Les composés de formule (I), qui jouent un rôle d'antagoniste de l'effet de la 5-HT aux récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, sont utiles dans le traitement d'état comme les maladies psychotropes (par exemple la schizophrénie et la manie), l'anxiété, et la nausée et les vomissements.

Les composés de formule (I) sont également utiles dans le traitement de la stase gastrique, des symptômes de dysfonctionnement gastro-intestinal comme on en trouve avec la dyspepsie, l'ulcère gastrique, l'œsophagite de reflux, la flatulence et le syndrome intestinal avec irritation, de la migraine et de la douleur.

Contrairement aux traitements médicamenteux existant pour ces états, on ne s'attendrait pas à ce que les composés de l'invention, étant donné leur sélectivité élevée pour les récepteurs à la 5-HT<sub>3</sub>, produisent des effets secondaires indésirables. Ainsi, par exemple, les médicaments neuroleptiques peuvent présenter des effets extrapyramidaux, comme une dyskinésie tardive, et les benzodiazépines peuvent provoquer une dépendance.

L'invention fournit donc également une composition pharmaceutique qui comprend au moins un composé choisi parmi les composés de formule générale (I) et produits de solvatation physiologiquement acceptables, par exemple les hydrates, adaptés pour application en médecine humaine ou vétérinaire, et formulés pour l'administration par n'importe quelle voie commode.

Ces compositions peuvent être formulées de façon classique en utilisant un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être formulés pour l'administration orale, buccale, parentérale ou rectale ou sous une forme appropriée pour l'administration par inhalation ou insufflation (par la bouche ou le nez).

Pour l'administration orale, les compositions pharmaceutiques peuvent prendre la forme, par exemple, de comprimés ou de capsules préparés par des moyens classiques avec des excipients pharmaceutiquement acceptables comme des agents liants (par exemple l'amidon de maïs pré-gélatinisé, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose); des produits de remplissage (par exemple le lactose, la cellulose microcristalline ou le phosphate acide de calcium); des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, le talc ou la silice); des agents désintégrant (par exemple l'amidon de pommes de terre ou le glycolate d'amidon sodique); ou des agents mouillants (par exemple le laurylsulfate de sodium). Les composés peuvent être enrobés par des procédés bien connus des spécialistes. Les préparations liquides pour l'administration orale peuvent

prendre la forme, par exemple, de solutions, sirops ou suspensions, ou peuvent être présentées sous forme de produit sec aux fins de reconstitution avec de l'eau ou tout véhicule approprié avant l'emploi. On peut préparer de telles préparations liquides par des moyens classiques avec des additifs pharmaceutiquement acceptables comme des agents de suspension (par exemple le sirop de sorbitol, les dérivés de cellulose ou les matières grasses comestibles hydrogénées); des agents émulsifiants (par exemple la lécithine ou l'acacia); des véhicules non aqueux (par exemple l'huile d'amande, les esters huileux, l'alcool éthylique ou les huiles végétales fractionnées); et des agents de conservation (par exemple les méthyl- ou propyl-p-hydroxybenzoates ou l'acide sorbique). Les préparations peuvent également contenir des sels tampons, des agents de sapidité, colorants et adoucissants selon les besoins.

Les préparations pour l'administration orale peuvent commodément être formulées pour donner une libération contrôlée du composé actif.

Pour l'administration buccale, les composés peuvent prendre la forme de comprimés ou de pastilles formulés de façon classique.

Les composés de l'invention peuvent être formulés pour l'administration parentérale par injection. Les formulations injectables peuvent être présentées sous forme posologique unitaire, par exemple en ampoules ou en récipients multidoses avec addition d'un agent de conservation. Les compositions peuvent prendre des formes telles que suspensions, solutions ou émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux, et peuvent contenir des agents de formulation comme des agents de suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. Autre solution, l'ingrédient actif peut être sous forme de poudre aux fins de reconstitution avec un véhicule approprié, par exemple l'eau à pyrogène stérile, avant l'emploi.

Les composés de l'invention peuvent également être formulés dans des compositions rectales comme les suppositoires ou les lavements à garder, par exemple contenant des bases de suppositoire classique comme le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Outre les formulations décrites ci-dessus, les composés de l'invention peuvent également être formulés sous forme de préparations retard. De telles formulations à longue durée d'action peuvent être administrées par implantation (par exemple par voie sous-cutanée ou intramusculaire) ou par injection intramusculaire. Ainsi, par exemple, les composés de l'invention peuvent être formulés avec des matières polymériques ou hydrophobes appropriées (par exemple sous la forme d'une émulsion dans une huile acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous forme de dérivés peu solubles, par exemple sous la forme d'un sel peu soluble.

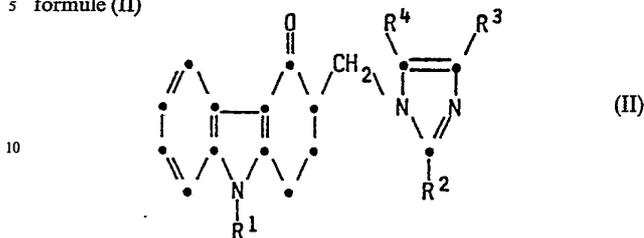
Pour l'administration par inhalation, les composés de l'invention sont administrés de façon commode sous la forme d'une présentation de liquide pulvérisé en aérosol à partir de conditionnement sous pression ou d'un nébuliseur, avec utilisation d'un recteur approprié, par exemple le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le dioxyde de carbone ou d'autres gaz appropriés. Dans le cas d'un aérosol sous pression, l'unité posologique peut être déterminée en fournissant une soupape pour délivrer une quantité mesurée. Les capsules et cartouches, par exemple de gélatine, pour utilisation dans un inhalateur ou insufflateur peuvent être formulées de façon à contenir un mélange pulvérulent d'un composé de l'invention et d'une base de poudre appropriée comme le lactose ou l'amidon.

Une dose proposée des composés de l'invention pour l'administration à l'homme (pesant environ 70 kg) est de 0,05 à 100 mg, de préférence 0,1 à 50 mg de l'ingrédient actif par dose unitaire que l'on peut administrer, par exemple, de 1 à 4 fois par jour. On appréciera qu'il peut être nécessaire d'effectuer des variations de routine de la posologie, selon l'âge et l'état du malade. La posologie dépend également du mode d'administration.

On peut préparer les composés de formule générale (I) et leurs sels ou produits de solvatation physiologiquement acceptables par les procédés généraux présentés ci-dessous. Dans la description qui

suit, les groupes  $R^1$  à  $R^5$  sont tels que définis pour les composés de formule générale (I), sauf indication contraire.

Selon un premier procédé général (A) selon l'invention, on peut préparer un composé de formule (I) en alcoylant un composé de formule (II)



ou un de ses sels ou dérivés protégés, en utilisant un agent alcoylant puis, si nécessaire, en enlevant les groupes protecteurs éventuels.

Les agents alcoylants qui peuvent être utilisés dans le procédé ci-dessus selon l'invention comprennent les composés de formule  $R^5Z$ , où  $Z$  représente un atome ou groupe sortant comme un atome d'halogène (par exemple chlore, brome ou iode), un groupe acyloxy (par exemple trifluoroacétyloxy ou acétoxy), ou un groupe sulfonyloxy (par exemple trifluorométhanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou méthanesulfonyloxy), ou un sulfate de formule  $(R^5)_2SO_4$ .

La réaction d'alcoylation est commodément conduite dans un solvant organique inerte comme un amide substitué (par exemple le diméthylformamide), un éther (par exemple le tétrahydrofurane) ou un hydrocarbure aromatique (par exemple le toluène), et en présence d'une base. Les bases appropriées comprennent par exemple les hydrides de métaux alcalins (par exemple l'hydride de sodium), les amides de métaux alcalins (par exemple l'amide de sodium ou le diisopropylamide de lithium), et les alcoxy de métal alcalin (par exemple le méthoxyde, éthoxyde ou t-butoxyde de sodium ou de potassium). La réaction peut être commodément conduite à une température située dans un intervalle allant de  $-80$  à  $+100^\circ C$ , de préférence  $-80$  à  $+25^\circ C$ .

On appréciera que lorsqu'on désire préparer un composé de formule (I) où  $R^1$  représente un atome d'hydrogène par le procédé (A), il est nécessaire de protéger l'atome d'azote de la carbazolone afin de l'empêcher d'être alcoylé par l'agent alcoylant. Le groupe protecteur peut être un groupe protecteur classique comme ceux décrits dans «Protective Groups in Organic Synthesis» par Theodora W. Green (John Wiley and Sons de 1981), mentionnés ci-dessous.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par les procédés décrits dans le brevet britannique N° 2153821A et des procédés analogues à ceux qui y sont décrits.

Selon un autre procédé général (B), on peut transformer un composé de formule générale (I) ou un de ses sels ou dérivés protégés en un autre composé de formule (I) en utilisant des techniques classiques. Ces techniques classiques comprennent l'hydrogénation, l'alcoylation et l'acylation.

Ainsi, par exemple, on peut utiliser l'hydrogénation pour transformer un substituant alcényle ou alcynyle en un substituant alcoyle, ou un substituant alcynyle en un substituant alcényle.

L'hydrogénation selon le procédé général (B) peut s'effectuer en utilisant des procédés classiques, par exemple en utilisant de l'hydrogène en présence d'un catalyseur en métal noble (par exemple le palladium, le nickel de Raney, le platine ou le rhodium). Le catalyseur peut être sur support, par exemple de charbon, ou encore on peut utiliser un catalyseur homogène comme le chlorure de tris(triphénylphosphine)rhodium. L'hydrogénation est généralement conduite dans un solvant tel qu'un alcool (par exemple l'éthanol), un éther (par exemple le dioxane), ou un ester (par exemple l'acétate d'éthyle), et à une température située dans un intervalle allant de  $-20$  à  $+100^\circ C$ , de préférence  $0$  à  $50^\circ C$ .

L'alcoylation selon le procédé général (B) peut être effectuée par exemple sur un composé de formule (I) où l'un des radicaux  $R^1$  et  $R^2$ , ou les deux, représentent un atome d'hydrogène.

Le terme «alcoylation» comprend également l'introduction d'autres groupes comme des groupes cycloalcoyle ou alcényle. Ainsi, par exemple, on peut transformer un composé de formule (I) où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène en le composé correspondant où R<sup>1</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, alcynyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>-alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>.

Les réactions d'alcoylation ci-dessus peuvent être effectuées en utilisant l'agent alcoylant approprié choisi entre les composés de formule R<sup>8</sup>Z où R<sup>8</sup> représente un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, alcynyle en C<sub>3</sub> à C<sub>10</sub>, cycloalcoyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>-alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou phénylcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et Z représente un atome ou groupe sortant comme un atome d'halogène ou un groupe acyloxy ou sulfonyloxy tel que défini ci-dessus pour Z, ou un sulfate de formule (R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

La réaction d'alcoylation est commodément conduite dans un solvant organique inerte comme un amide substitué (par exemple diméthylformamide), un éther (par exemple tétrahydrofurane) ou un hydrocarbure aromatique (par exemple toluène), de préférence en présence d'une base. Les bases appropriées comprennent par exemple les hydrures de métaux alcalins (par exemple l'hydrure de sodium), les amides de métaux alcalins (par exemple l'amide de sodium ou le diisopropylamide de lithium), les carbonates de métaux alcalins (par exemple le carbonate de sodium) ou un alcoxy de métal alcalin (par exemple le méthoxyde, éthoxyde ou t-butoxyde de sodium ou de potassium). La réaction peut être commodément conduite à une température située dans un intervalle allant de -20 à +100° C, de préférence 0 à 50° C.

L'acylation selon le procédé général (B) peut être utilisée pour préparer des composés de formule (I) où R<sup>1</sup> représente -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, à partir d'un composé de formule (I) où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène. Les réactions d'acylation peuvent être conduites selon des procédés classiques en utilisant un agent acylant approprié.

Il faut apprécier que, dans les transformations ci-dessus, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger tout groupe sensible éventuel dans la molécule du composé en question pour éviter les réactions secondaires indésirables. Par exemple, il peut être nécessaire de protéger le groupe céto, par exemple sous la forme d'un acétal ou d'un thiocétal. Il peut également être nécessaire de protéger l'atome d'azote de la carbazolone, par exemple avec un groupe arylméthyle (par exemple benzyle ou trityle).

Ainsi, selon un autre procédé général (C), on peut préparer un composé de formule (I) par l'enlèvement de deux groupes protecteurs éventuels d'une forme protégée d'un composé de formule (I). La déprotection peut s'effectuer en utilisant des techniques classiques telles que celles décrites dans «Protective Groups in Organic Synthesis» par Theodora W. Greene (John Wiley and Sons, 1981).

Par exemple, on peut enlever un acétal comme un groupe alcoylé-nécétal par traitement avec un acide minéral comme l'acide chlorhydrique. On peut cliver un groupe thiocétal par traitement avec un sel mercurique (par exemple le chlorure mercurique), dans un solvant approprié comme l'éthanol. On peut cliver un groupe N-protecteur arylméthyle par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur (par exemple le palladium sur charbon de bois), et on peut également cliver un groupe trityle par hydrolyse acide (par exemple en utilisant de l'acide chlorhydrique ou acétique dilué).

Lorsqu'on souhaite isoler un composé de l'invention sous la forme d'un sel, par exemple un sel physiologiquement acceptable, on peut le faire en traitant la base libre de formule générale (I) avec un acide approprié, de préférence avec une quantité équivalente, dans un solvant approprié comme un alcool (par exemple l'éthanol ou le méthanol), un ester (par exemple l'acétate d'éthyle) ou un éther (par exemple le tétrahydrofurane).

On peut préparer des équivalents physiologiquement acceptables d'un composé de formule (I) selon des procédés classiques.

On peut obtenir les énantiomères individuels des composés de l'invention en dédoublant un mélange d'énantiomères (par exemple un mélange racémique) en utilisant des moyens classiques, comme un acide dédoublant optiquement actif; voir par exemple «Stereochemistry of Carbon Compounds» par E.L. Eliel (McGraw Hill 1962) et «Tables of Resolving Agents» par S.H. Wilen.

Les procédés indiqués ci-dessus pour préparer les composés de l'invention peuvent être utilisés comme dernière étape principale dans la séquence de préparation. On peut utiliser les mêmes procédés généraux pour l'introduction des groupes désirés à un stade intermédiaire dans la formation par étapes du composé requis, et on appréciera que ces procédés généraux peuvent être combinés de différentes manières dans de tels procédés à plusieurs étapes. La séquence des réactions dans les procédés à plusieurs étapes doit naturellement être choisie de manière que les conditions réactionnelles utilisées n'affectent pas les groupes dans la molécule qui sont souhaités dans le produit final.

L'exemple suivant précise l'invention. Toutes les températures sont en ° C.

#### Exemple 1

1,2,3,9-tétrahydro-3,9-diméthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-méthyl]-4H-carbazol-4-one 4-méthylbenzènesulfonate

On verse goutte à goutte du n-butyllithium (1,37 ml d'une solution 1,53M dans l'hexane) à -78°, sous azote, tout en agitant, dans une solution de diisopropylamine (0,30 ml) dans le tétrahydrofurane sec (5 ml) et on agite la solution entre -5 et 0° pendant 30 minutes. On refroidit la solution à -78° et on l'ajoute au moyen d'une canule à de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one (500 mg) à -78° sous azote tout en agitant. Au bout de 5½ h à -78°, on ajoute de l'iodométhane (0,13 ml) et on continue d'agiter à -78° pendant 2 h, puis à la température ambiante pendant 13 h. On traite le mélange avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (30 ml), on extrait avec du chloroforme (5 × 30 ml), et on fait évaporer les extraits organiques combinés et séchés (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). On combine le résidu avec les résidus obtenus pour trois autres réactions identiques et on cristallise à partir de l'acétate d'éthyle. On sépare le précipité par filtration et on le jette, et on fait évaporer les liqueurs mères. On purifie la mousse résiduelle par HPLC (chromatographie en phase liquide haute pression) (en utilisant une colonne de 170 × 8 mm de gel de silice Spherisorb de 5 µm et une machine Gilson Autoprep), en éluant avec de l'hexane/chloroforme/éthanol/ammoniacque à 0,8880 (476:476:481:1) pour donner la base libre du composé du titre (172 mg). On ajoute une solution chaude d'acide 4-méthylbenzènesulfonique monohydraté (104 mg, 0,55 mmol) dans l'éthanol (2 ml) et, lorsqu'il se refroidit, le composé du titre cristallise sous forme d'aiguilles blanches fines (180 mg), par exemple 115-120°.

Analyse pour C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S · 0,84 C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O · 0,18H<sub>2</sub>O:

Calculé: C 63,8 H 6,7 N 8,0%

Trouvé: C 63,75 H 6,65 N 8,1%

Dosage d'eau trouvé: 0,62% p/p ≡ 0,18 mol d'H<sub>2</sub>O.

Les exemples suivants précisent les formulations pharmaceutiques selon l'invention. Le terme «ingrédient actif» est utilisé ici pour représenter un composé de formule (I).

#### Comprimés pour l'administration orale

On peut préparer des comprimés par les procédés normaux comme la compression directe ou la granulation humide. Les comprimés peuvent être enrobés d'une pellicule avec des matières formant pellicule appropriée, comme l'hydroxypropylméthylcellulose, en utilisant des techniques standard. Autre solution, les comprimés peuvent être enrobés de sucre.

*Compression directe*

<i>Comprimé</i>	<i>mg/comprimé</i>
Ingrédient actif	5,00
Phosphate acide de calcium BP*	82,75
Croscarmellose sodique NF	1,8
Stéarate de magnésium BP	0,45
Poids à la compression	90,0

\* de qualité appropriée à la compression directe.

On fait passer l'ingrédient actif à travers un tamis de 0,250 ml d'ouverture de maille, on mélange avec le phosphate acide de calcium, la Croscarmellos sodique et le stéarate de magnésium. On comprime le mélange résultant en comprimés en utilisant une machine à compression Manesty F3 équipée de poinçons plats de 5 mm à bord biseauté.

On peut préparer des comprimés de concentration différente en modifiant le rapport de l'ingrédient actif aux excipients ou le poids à la compression et en employant des poinçons appropriés.

*Injection pour administration intraveineuse*

<i>Ingrédient actif</i>	<i>mg/ml</i>
Ingrédient actif	0,5
Chlorure de sodium BP	ad libitum
Eau injectable BP q.s.p.	1,0 ml

On peut ajouter du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité de la solution et on peut ajuster le pH, en utilisant un acide ou une base, à celui de la stabilité optimale et/ou faciliter la dissolution de l'ingrédient actif. Autre solution, on peut utiliser des sels tampons appropriés.

On prépare la solution, on la clarifie et on la verse dans des ampoules de taille appropriée scellées par fusion du verre. On stérilise l'injection en chauffant dans un autoclave en utilisant l'un des cycles acceptables. Autre solution, on peut stériliser la solution par filtration et la verser dans des ampoules stériles dans des conditions aseptiques. La solution peut être conditionnée sous une atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz approprié.