

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 496 463**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 26895**

(54) Composition contenant des N-aminoalkylpyrroles substitués pour réduire la sécrétion gastrique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 31/40.

(33) (32) (31) (22) Date de dépôt..... 18 décembre 1980.  
Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 25-6-1982.

(71) Déposant : Société dite : HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, rési-  
dant aux EUA.

(72) Invention de : Richard Charles Allen.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,  
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

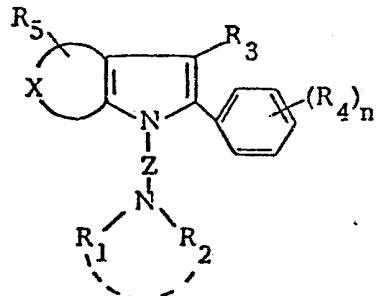
## 1.

La présente invention concerne une composition pour réduire la sécrétion gastrique ou la formation des ulcères et, plus particulièrement, pour réduire la sécrétion gastrique ou la formation des ulcères chez les 5 mammifères, y compris chez l'homme, avec un N-aminoalkylpyrrole substitué.

On sait que des indole-alcane inférieur-carboxamides substitués en position 2 ont une activité anti-sécrétion ou anti-ulcères (brevet US 4 021 448 et 10 4 069 337). Le brevet US 3 997 557 décrit des N-aminoalkylpyrroles substitués comme ayant une activité anti-arythmique, comme étant des dépresseurs du système nerveux central et comme ayant des activités anti-inflammatoires et anti-hypertensives. Aucun document ne décrit 15 ni ne suggère l'utilisation de N-aminoalkylpyrroles substitués comme agents anti-sécrétion ou anti-ulcères.

L'invention a pour objet une composition pour réduire la sécrétion gastrique ou la formation des ulcères et, plus particulièrement, pour réduire la sécrétion 20 gastrique ou la formation des ulcères chez les mammifères, à l'aide d'un N-aminoalkylpyrrole substitué.

La composition comprend une quantité efficace, pour s'opposer à la sécrétion gastrique ou à la formation 25 des ulcères, d'un N-aminoalkylpyrrole substitué de formule

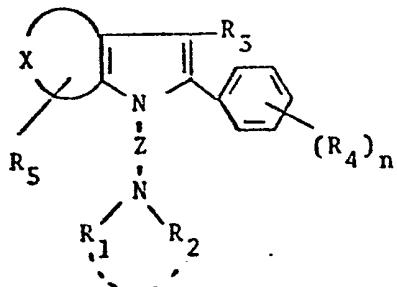


dans laquelle Z est une chaîne hydrocarbonée droite ou ramifiée, saturée ou à insaturation oléfinique ayant de 2 à 5 atomes de carbone; R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène

## 2.

ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, R<sub>2</sub> est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe phényle; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés forment un hétérocycle choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridino, pipérazinyle, imidazolidonyle et morpholino; R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe phényle ou un groupe phényle substitué; R<sub>4</sub> est un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, hydroxy, nitro, cyano, amino, acétamido, phényle ou phényle substitué; n est un entier de 0 à 3 inclus; X est un radical alkylène ayant de 3 à 7 atomes de carbone; et R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant 1 ou 2 atomes de carbone ou un atome d'halogène, ou l'un de ses sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables.

La présente invention a plus spécialement pour objet une composition ayant une activité anti-sécrétion gastrique et anti-ulcères qui comprend à titre de principe actif un N-aminoalkylpyrrole substitué de formule

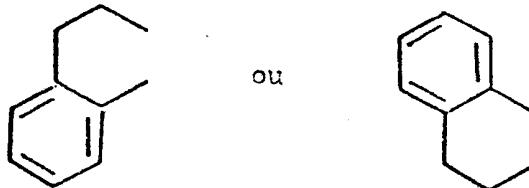


dans laquelle Z représente une chaîne hydrocarbonée droite ou ramifiée, saturée ou à insaturation oléfinique ayant de 2 à 5 atomes de carbone; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone; R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle

3.

ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe phényle; ou  $R_1$  et  $R_2$  ensemble avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés forment un hétérocycle choisi parmi des radicaux pyrrolidinyle, pipéridino, pipérazinyle, imidazolidonyle et morpholino;  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle ou phényle substitué;  $R_4$  peut être en position méta, ortho ou para et représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, hydroxy, nitro, amino, cyano, acétamido, phényle ou phényle substitué;  $n$  est un entier égal à 0, 1, 2 ou 3; et  $X$  est un radical alkylène ayant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe

15



ou

et  $R_5$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant 1

ou 2 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou l'un de ses sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables.

Ces composés et leur préparation sont décrits dans le brevet américain 3 997 557. Des composés typiques sont les suivants :

- le 1-(2-diméthylaminoéthyl)-2-phényl-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- 25 le 1-2-(1-imidazolidonylethyl)-2-phényl-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(2-diméthylaminoéthyl)-2-(p-méthoxyphényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- 30 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-méthoxyphényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;

## 4.

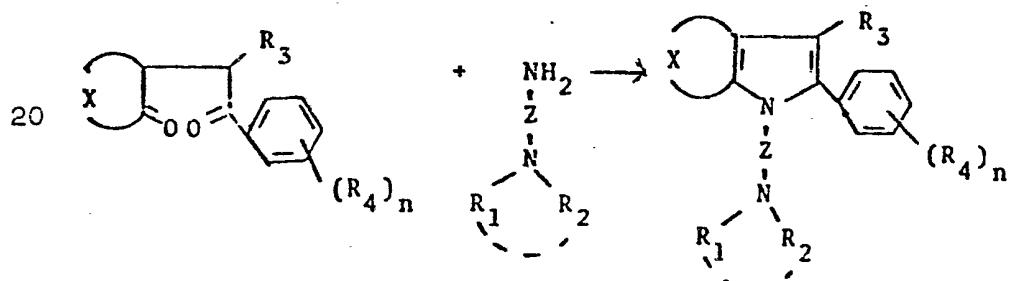
- le 2-(p-bromophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 2-(p-bromophényl)-1-2-(1-morpholinoéthyl)7<sup>4</sup>,5,6,7-tétrahydroindole;
- 5 le 1-(2-méthylaminoéthyl)-2-(m-trifluoroéthylphényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- 10 le 1-(2-isopropylaminopropyl)-2-(p-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 2-(p-hydroxyphényl)-1-(2-isopropylaminoéthyl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(2-diisopropylaminoéthyl)-2-(p-hydroxyphényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- 15 le 1-(2-diéthylaminoéthyl)-2-phényl-5-méthyl-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(2-diéthylaminoéthyl)-2-phényl-5-(t-butyl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(2-diéthylaminoéthyl)-2-phényl-5-méthoxy-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- 20 le 1-(2-isopropylaminoéthyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2,3-diphényl-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- 25 le 1-3-(1-pyrrolidinopropyl)7-2-(p-fluorophényl)-4,5,6,7-tétrahydroindole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-phényl-4,5-dihydrobenz7-indole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-phényl-4,5-dihydrobenz7indole;
- 30 le 1-(3-diéthylaminopropyl)-4,5-dihydro-2-phénylbenz7indole;
- le 1-(3-diéthylaminopropyl)-4,5-dihydro-2-phénylbenz7indole;
- le 1-(3-méthylaminopropyl)-2-phényl-7-chloro-4,5-dihydrobenz7indole;
- 35 le 1-(3-méthylaminopropyl)-2-phényl-1,4,5,6-tétrahydrocyclopenta5pyrrole;
- le 1-(2-méthylaminoéthyl)-2-(m-trifluorométhylphényl)-1,4,5,6,7,3-hexahydrocyclohepta5pyrrole;

- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-méthoxyphényl)-1,4,5,  
6,7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-méthylaminopropyl)-2-(p-méthoxyphényl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- 5 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-bromophényl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-cyanophényl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- 10 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-nitrophényl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-aminophényl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- 15 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-  
1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-fluorophényl)-1,4,5,  
6,7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- 20 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-phényl-4,5,6,7,8,9-hexa-  
hydrocycloocta/5e7pyrrole;
- le 1-(2-éthylaminoéthyl)-2-phényl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-  
cycloocta/5e7pyrrole;
- 25 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-nitrophényl)-4,5,6,7,  
8,9-hexahydrocycloocta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-aminophényl)-4,5,6,7,  
8,9-hexahydrocycloocta/5e7pyrrole;
- 30 le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-fluorophényl)-4,5,6,  
7,8,9-hexahydrocycloocta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-méthoxyphényl)-4,5,6,  
7,8,9-hexahydrocycloocta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-méthylaminopropyl)-2-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-  
35 dinole;
- le 2-(p-bromophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- le 2-(p-cyanophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-1,4,5,6,  
7,8-hexahydrocyclohepta/5e7pyrrole;
- le 1-(3-méthylaminopropyl)-2-phényl-7-chloro-4,5-di-  
hydrobenz/5e7indole;
- 35 le 1-(3-diéthylaminopropyl)-2-(p-méthoxyphényl)-4,5,6,  
7,8,9-hexahydrocycloocta/5e7pyrrole;

## 6.

- le 1-(4-diéthylamino-2-butényl)-2-phényl-4,5,6,7-tétrahydroindole, chlorhydrate;
- le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-phényl-1,4,5,6-tétrahydrocyclopenta**b**pyrrole;
- 5 le 1-(2-méthylaminoéthyl)-2-phényl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta**b**pyrrole;
- le 1-(3-diéthylaminopropyl)-2-phényl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta**b**pyrrole;
- 10 le 1-(3-diéthylaminopropyl)-2-phényl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta**b**pyrrole; et
- le 1-(1-méthyl-2-diméthylaminoéthyl)-2-phényl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta**b**pyrrole; et les sels physiologiquement acceptables de ces composés.

Ces composés sont préparés comme décrit dans le brevet U.S. 3 997 557. De façon plus avantageuse, les composés utilisés dans la présente invention sont préparés par condensation d'une  $\gamma$ -dicétone appropriée avec une aminoalkylamine ou aminoalkylèneamine appropriée comme illustré par le schéma suivant :



dans lequel X, Z, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment. Dans un mode de mise en oeuvre, on laisse réagir la  $\gamma$ -dicétone et l'aminoalkylamine avec ou sans solvant tel que de l'acide acétique ou de l'éthanol, à 25 une température de 50 à 120°C pendant une période allant de quelques minutes à 24 heures en présence ou en l'absence d'un catalyseur acide tel que l'acide chlorhydrique.

Lorsque R<sub>4</sub> représente NO<sub>2</sub>, le groupe nitro peut 30 être réduit par des méthodes connues, par exemple en

## 7.

agitant une solution du composé correspondant dans de l'acide acétique glacial sur un hydrogénéateur Parr avec un catalyseur constitué par du charbon palladié. De plus, lorsque  $R_4$  représente Br, le brome peut être déplacé 5 par un groupe cyano selon des méthodes connues telles que par exemple par réaction avec du cyanure cuivreux.

L'activité anti-sécrétion gastrique et anti-ulcères des N-aminoalkylpyrroles substitués utilisés dans la présente invention peut être mise en évidence 10 en utilisant des méthodes classiques d'essais biologiques tels que celles décrites dans les brevet U.S. 4 021 448 et 4 069 337. En particulier, la méthode décrite par Shay et al. (Gastroenterology 5, 43 (1945) ) peut être utilisée pour déterminer l'activité anti-sécrétion gastrique. L'activité anti-ulcères des N-alkylaminopyrroles substitués peut être déterminée en utilisant la méthode décrite par Selmici et al. Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung. 25 (1), 101-104 (1964).

Il est clair que la détermination réelle des 20 effets biologiques obtenus pour chaque composé particulier peut être aisément déterminée selon des méthodes d'essais classiques par les spécialistes des méthodes d'essais pharmacologiques sans une expérimentation trop importante.

25 Les N-aminoalkylpyrroles substitués sont admis nitrés en une quantité efficace suffisante pour inhiber chez les mammifères la sécrétion des fluides gastriques et/ou inhiber l'ulcération de l'estomac, notamment en une quantité de 10 mg/kg de poids corporel par jour à 30 200 mg/kg de poids corporel par jour. Les composés sont de préférence administrés par voie orale.

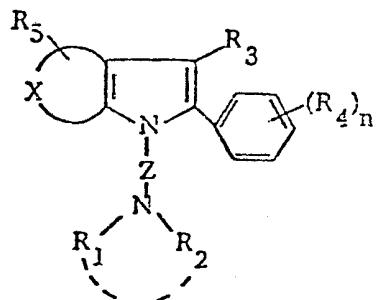
Les compositions à base de N-aminoalkylpyrroles substitués peuvent être préparées sous forme de doses unitaires telles que des comprimés ou des capsules destinées à l'administration par voie orale à des patients 35 ou à des animaux, soit seuls, soit en combinaison avec

## 8.

- des adjuvants appropriés tels que du carbonate de calcium, de l'amidon, du lactose, du bicarbonate de sodium, du lauryl sulfate de sodium, du sucre, du dextrose, du mannitol, de la cellulose, de la gomme arabique, etc.
- 5 Les composés peuvent également être mis sous une forme convenant pour l'administration par voie orale dans de l'alcool aqueux, du glycol ou des solutions huileuses ou des émulsions huile-eau de la même manière que les substances thérapeutiques classiques. Ils peuvent être
- 10 mis sous une forme convenant pour un usage par voie orale avec des aliments ou en mélange avec des aliments pour un usage vétérinaire.

## REVENDICATIONS

1. Composition pour réduire la sécrétion gastrique ou la formation d'ulcères qui comprend une quantité efficace d'un N-aminoalkylpyrrole substitué de formule



5 dans laquelle Z est une chaîne hydrocarbonée droite ou ramifiée, saturée ou à insaturation oléfinique ayant de 2 à 5 atomes de carbone; R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, R<sub>2</sub> est un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe phényle; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés forment un hétérocycle choisi parmi les radicaux pyrrolidinylique, pipéridino, pipérazinyle, imidazolidonylique et morpholino; R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe phényle ou un groupe phényle substitué; R<sub>4</sub> est un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, hydroxy, nitro, cyano, amino, acétamido, phényle ou phényle substitué; n est un entier de 0 à 3 inclus; X est un radical alkylène ayant de 3 à 7 atomes de carbone; et R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant 1 ou 2 atomes de carbone ou un atome d'halogène, ou l'un de ses sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables.

25 2. Composition selon la revendication 1, Z est une chaîne hydrocarbonée droite ou ramifiée, saturée ayant 2 ou 3

5 atomes de carbone ; R<sub>3</sub> est l'hydrogène ou un groupe phényle ; R<sub>4</sub> est un groupe méthyle, méthoxy, bromo, chloro, fluoro, hydroxy, trifluorométhyl, nitro, amino ou cyano ; X est un radical polyméthylène ayant de 3 à 6 atomes de carbone ; et R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe méthoxy.

10 3. Composition selon la revendication 2 , caractérisée en ce que le N-aminoalkylpyrrole substitué est le 1-(3-di-méthylaminopropyl)-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta/b/pyrrole, le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-bromo-phenyl)-4,5,6,7-tétrahydroindole, le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-méthoxy-phenyl)-4,5,6,7-tétrahydroindole, le 1-(2-méthylaminoéthyl)-2-(m-trifluorométhylphenyl)-4,5,6,7-tétrahydroindole, le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2,3-diphényl-4,5,6,7-tétrahydroindole, le 1-(2-méthylaminoéthyl)-2-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta/b/pyrrole, le 1-(3-diethylaminopropyl)-2-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta/b/pyrrole, le 1-(3-diethylaminopropyl)-2-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta/b/pyrrole, le 1-(1-méthyl-2-diméthylaminoéthyl)-2-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta/b/pyrrole, le 1-(3-méthylaminopropyl)-2-(p-méthoxyphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta/b/pyrrole, le 1-(2-éthylaminoéthyl)-2-phenyl-4,5,6,7,8,9-hexahydrocycloocta/b/pyrrole, le 1-(3-diméthylaminopropyl)-2-(p-aminophenyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydrocycloocta/b/pyrrole ou 15 l'un de leurs sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables.

20

25