

Brevet N° 8421
du 17.6.1982
Titre délivré : 28 FEV. 1983

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

D-82/20



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

OFR
la priorité de
18 05 84 329 877
sur carte de
recep.

Demande de Brevet d'Invention à *joint complète*

I. Requête

Northeastern University, 360 Huntington Avenue, Boston, (1)
Massachusetts 02115, Etats-Unis d'Amérique, représentée par
Monsieur Jean Waxweiler, 21-25, Allée Scheffer, Luxembourg (2)
agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce dix-sept juin mil neuf cent quatre-vingt-deux (3)
à 15,00 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 :

Composés d'aporphine efficaces par voie orales. (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Boston le 1, juin 1982
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. 1 planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le dix-sept juin mil neuf cent quatre-vingt-deux

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
John L. Neumeyer, one Holiday Road, Wayland, MA 01778 E.U.A. (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet d'invention déposée(s) en (7) Etats-Unis d'Amérique
le 18 juin 1981 sous le No. 274,772/ 8 février 1982 No. 346,846
17 mars 1982 No. 358,918/ 17 mars 1982 No. 358,917
18 mai 1982 sous le No. (à suivre)
au nom de John L. Neumeyer. (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25, Allée Scheffer, Luxembourg (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

Waxweiler

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 :

à 15,00 heures



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

D-82/20

B 17424

File NU-106.

BREVET D'INVENTION.

NORTHEASTERN UNIVERSITY.

Composés d'aporphine efficaces par voie orale.
=====

(Inventeur : John L. NEUMEYER).

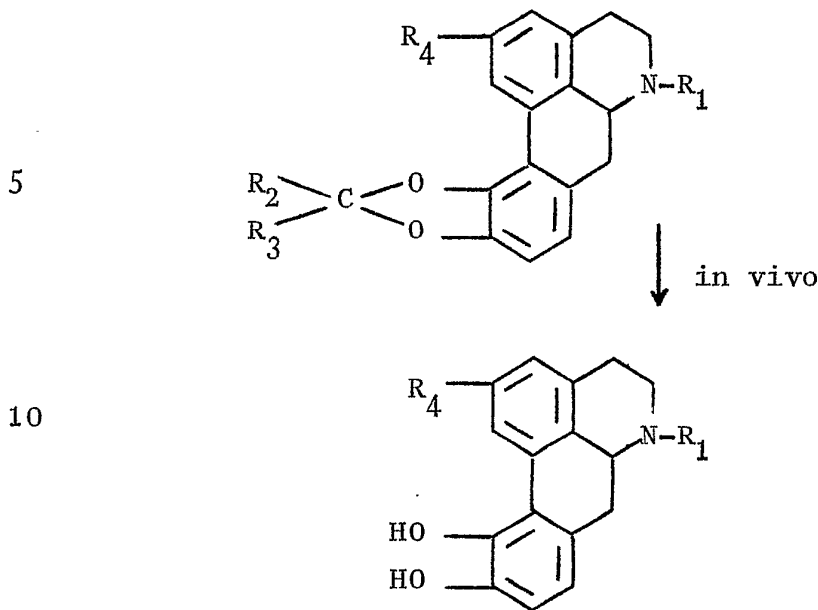
Convention Internationale - Priorité de 5 demandes de brevets déposées aux Etats-Unis d'Amérique,

- le 18 juin 1981 sous Serial N° 274.772
 - le 8 février 1982 sous Serial N° 346.841
 - le 17 mars 1982 sous Serial N° 358.918
 - le 17 mars 1982 sous Serial N° 358.917
 - le 18 mai 1982 sous Serial N°
-

De nombreux composés d'aporphine exercent une activité thérapeutique. C'est ainsi que l'apomorphine (désignée ci-après par l'abréviation "APO") et la N-n-propylnorapomorphine (désignée ci-après par l'abréviation "NPA") exercent des activités puissantes et sélectives sur le siège central et d'autres sièges récepteurs de dopamine. Ces composés d'aporphine ont été utilisés cliniquement, en particulier, pour les troubles neurologiques et psychiatriques, mais leur utilisation clinique a été limitée par leur bio-disponibilité orale médiocre et leur courte durée d'action.

Suivant la présente invention, un composé d'aporphine comportant deux groupes hydroxy adjacents sur un noyau aromatique et exerçant un effet thérapeutique lors de son administration par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, peut être transformé en un composé thérapeutique efficace par voie orale en pontant les groupes hydroxy pour former un groupe dioxy, par exemple, un groupe méthylène-dioxy. Le groupe dioxy est clivé in vivo pour fournir le composé comportant deux groupes hydroxy adjacents.

Suivant la présente invention, des composés thérapeutiques d'aporphine ayant la structure ci-après sont particulièrement utiles et ils peuvent être transformés en une composition thérapeutique efficace par voie orale qui est clivée in vivo pour libérer le composé comportant les deux groupes hydroxy adjacents :



15 où R_1 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle inférieur, R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe $-O-R_5$ ou $-O-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-R_5-$ où R_5 est un groupe méthyle; de

25 même qu'un groupe alkyle inférieur, tandis que R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou R_1 .

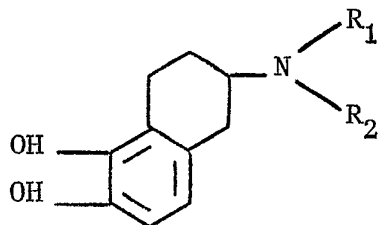
De même, la présente invention est généralement applicable à des composés agonistes de la dopamine comportant deux groupes hydroxy sur des positions adjacentes d'un noyau aromatique et exerçant une activité agoniste de la dopamine lors de leur administration par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale. Ces composés englobent non seulement des composés d'aporphine, mais également des composés qui ne sont

30

35

pas à base d'aporphine, par exemple, des composés ayant les structures suivantes :

5

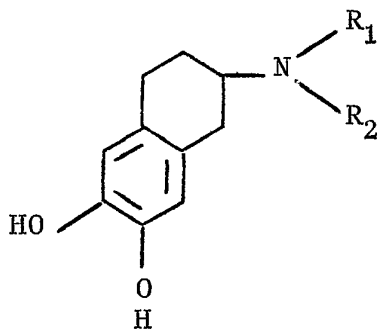


(A)

10

où R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe alkyle inférieur

15

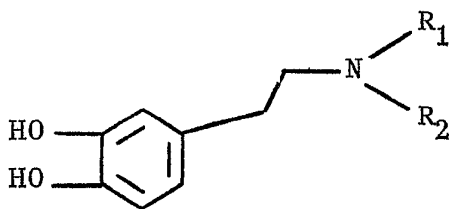


(B)

20

où R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe alkyle inférieur

25



(C)

30

où R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe alkyle inférieur.

35

De même, suivant la présente invention, on décrit des composés d'aporphine qui sont efficaces

lièrement efficace lors de son administration par voie orale pour la prévention et le traitement des ulcères duodénaux, de même que pour le traitement des troubles psychiatriques et neurologiques. On a également constaté que le groupe méthylène-dioxy était un groupe dioxy particulièrement efficace. On pense que les composés de la présente invention se transforment in vivo en composés dihydroxy, qu'ils sont efficaces par voie orale et qu'ils ont une longue durée d'action.

Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "groupe alkyle inférieur" désigne des radicaux aliphatiques monovalents saturés, y compris des radicaux à chaîne droite ou ramifiée contenant 2 à 6 atomes de carbone, par exemple, sans aucune limitation, le groupe éthyle, le groupe propyle, le groupe isopropyle, le groupe butyle, le groupe sec-butyle, le groupe amyle ou le groupe hexyle.

Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "groupe alcényle inférieur" désigne des radicaux aliphatiques monovalents à chaîne droite ou ramifiée, contenant 3 à 7 atomes de carbone et comportant au moins une double liaison, par exemple, sans aucune limitation, le groupe 1-(2-propényle), le groupe 1-(3-méthyl-2-propényle), le groupe 1-(1,3-diméthyl-2-propényle) ou le groupe 1-(2-hexényle).

Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "groupe alcynyle inférieur" désigne des radicaux aliphatiques monovalents à chaîne droite ou ramifiée, contenant 3 à 7 atomes de carbone et comportant au moins une triple liaison, par exemple, sans aucune limitation, le groupe 1-(2-propynyle), le groupe 1-(1-méthyl-2-propynyle) ou le groupe 1-(2-heptynyle).

Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "groupe cycloalkyle" désigne des radicaux aliphatiques cycliques saturés contenant 3 à 8 atomes de carbone cycliques, par exemple, sans aucune limitation, le groupe cyclopropyle, le groupe cyclobutyle, le groupe 2-méthylcyclobutyle, le groupe cyclohexyle, le groupe 4-méthylcyclohexyle ou le groupe cyclooctyle.

Telles qu'elles sont utilisées dans la présente spécification, les expressions "groupe phényl-alkyle inférieur", "groupe phényl-alcényle inférieur" et "groupe phényl-alcynyle inférieur" désignent des radicaux monovalents constitués d'un noyau phényle lié au reste de la molécule respectivement par un groupe alkylène inférieur bivalent contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, sans aucune limitation, le groupe méthylène, 1,1-éthylène, 1,2-éthylène, 1,3-propylène, 1,2-propylène ou le groupe 1,4-butylène ; ou par un groupe alcynylène inférieur bivalent contenant 2 à 4 atomes de carbone, par exemple, sans aucune limitation, le groupe 1,2-éthynylène, le groupe 1,3-propynylène, le groupe 1,3-(1-butynylène) et analogues. De plus, le noyau benzène de ces groupes phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur et phényl-alcynyle inférieur peut être substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe comprenant les groupes alkyle inférieurs, les groupes alcoxy inférieurs, les atomes d'halogènes (chlore, brome, iode ou fluor), le groupe nitro, les groupes alkyl inférieur-mercapto, le groupe méthylène-dioxy et le groupe trifluorométhyle.

Des sels d'addition d'acide appropriés sont ceux dérivant de divers acides tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide isobutyrique, l'acide α -mercapto-propionique, l'acide malique, l'acide

fumarique, l'acide succinique, l'acide succinamique,
 l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide lactique,
 l'acide benzoïque, l'acide 4-méthoxybenzoïque, l'acide
 5 phtalique, l'acide anthranilique, l'acide 1-naphtalène-
 carboxylique, l'acide cinnamique, l'acide cyclohexane-
 carboxylique, l'acide mandélique, l'acide tropique,
 l'acide crotonique, l'acide acétylène-dicarboxylique,
 l'acide sorbique, l'acide 2-furanne-carboxylique,
 l'acide cholique, l'acide pyrène-carboxylique, l'acide
 10 2-pyridine-carboxylique, l'acide 3-indolacétique,
 l'acide quinique, l'acide sulfamique, l'acide méthane-
 sulfonique, l'acide benzène-sulfinique, l'acide butyl-
 arsonique, l'acide p-toluène-sulfonique, l'acide
 benzène-sulfinique, l'acide diéthylphosphinique,
 15 l'acide p-aminophénylarsinique, l'acide phényl-stib-
 nique, l'acide phénylphosphineux, l'acide méthyl-
 phosphinique, l'acide phénylphosphinique, l'acide
 fluorhydrique, l'acide chlorhydrique, l'acide brom-
 hydrique, l'acide iodhydrique, l'acide perchlorique,
 20 l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phospho-
 rique, l'acide hydrocyanique, l'acide phosphotungsti-
 que, l'acide molybdique, l'acide phosphomolybdique,
 l'acide pyrophosphorique, l'acide arsénique, l'acide
 picrique, l'acide picrolonique, l'acide barbiturique,
 25 le trifluorure de bore et analogues.

ACTIVITE AGONISTE DE LA DOPAMINE

En ce qui concerne l'activité agoniste de la
 dopamine, les composés de la présente invention ont
 fait l'objet d'essais de détermination du comportement
 30 stéréotypé des rats au rongement conformément aux tech-
 niques décrites par Baldessarini, R.J. (Walton, K.G.
 et Borgman, R.J.(1976) "Prolonged apomorphine-like
 behavioral effects of apomorphine esters" Neuropharma-
 cology 15, 471). Chez certains rats, on a examiné
 35 les tissus du protencéphale après administration de

(-)-10,11-méthylène-dioxy-N-n-propylnoraporphine (MDO-NPA) afin de déterminer la présence de N-n-propylnorapomorphine libre (NPA) moyennant une méthode sensible et spécifique de chromatographie liquide à haut rendement avec détection électrochimique (HPLC/ec). (Westerink, B.H.C. et Horn, A.S. 1979 "Do neuroleptics prevent the penetration of dopamine agonists into the brain ?" Eur. J. Pharmacol. 58, 39). Les résultats sont repris dans le tableau 1 ci-après.

Les composés de la présente invention sont très actifs pour provoquer un comportement stéréotypé in vivo lors de leur administration par voie orale.

A des doses supérieures à 2 μ moles/kg par voie intrapéritonéale (environ 0,68 mg/kg), la MDO-NPA donne lieu à des accroissements de l'activité motrice générale dépendant de la dose, tandis que la NPA et l'AP0 exercent des effets très semblables sur l'activité motrice avec des accroissements à des doses supérieures à 2 μ moles/kg, mais sans aucun effet significatif à des doses inférieures. En revanche, la MDO-NPA provoque une inhibition de l'activité locomotrice à des doses inférieures à 2 μ moles/kg et l'on observe un effet maximum à une dose de 0,3 μ mole/kg (environ 0,1 mg/kg). En outre, seule la MDO-NPA provoque une forte catalepsie à des doses semblables à celles qui inhibent à nouveau l'activité générale et l'on observe un effet maximum à une dose de 0,3 μ mole/kg par voie intrapéritonéale (à la même dose molaire, la NPA et l'AP0 respectivement provoquent une stéréotypie supérieure de 15 et 7% seulement à celle de la MDO-NPA ; N = 12). Dès lors, la MDO-NPA exerce un type d'activité nettement à deux phases, de faibles doses exerçant des effets significatifs tant du point de vue cataleptique que du point de vue de l'inhibition de l'activité motrice, ces effets ressemblant à

ceux d'un neuroleptique classique, tandis que des doses plus élevées provoquent des comportements d'excitabilité et stéréotypés tels que ceux auxquels on s'attend avec un agoniste typique de la DA tel que APO ou NPA.

5

La durée des effets stéréotypés de la MDO-NPA sur le comportement dépasse celle de la NPA à des doses supérieures à 1 μ mole/kg par voie intrapéritonéale, tandis que la MDO-NPA donne lieu à un accroissement compatible de la durée d'action à une dose plus élevée. La durée d'action de la NPA sur le comportement est à peu près égale ou légèrement supérieure à celle de l'AP0, tandis que la NPA et l'AP0 ont beaucoup moins tendance que la MDO-NPA à accroître la durée d'action en fonction de la dose.

10

15

Lorsqu'on évalue d'autres dérivés de NPA ou d'AP0 comportant des substituants sur l'atome de carbone du groupe méthylène ou un groupe attirant les électrons tel qu'une fonction nitro, en position 8, la MDO-AP0 exerce des effets d'excitation relativement faibles et incompatibles à une dose élevée (10 mg/kg par voie intrapéritonéale), tandis qu'elle n'exerce aucun effet significatif sur le comportement après administration par voie orale (1 à 5 mg/kg).

20

25

Mesure de l'activité biologique

On enferme des rats mâles "Sprague-Dawley" ("Charles River Labs.") (initialement : 175-200 g) par groupes de quatre par cage en leur laissant un libre accès à la nourriture et à l'eau, sous un éclairage contrôlé (de 7 à 19 heures), à une température constante de 21-23°C et à une teneur en humidité contrôlée (40-50%). On administre des aporphines du type décrit ci-après fraîchement dissoutes dans 1 mM d'acide citrique en mélange avec 0,9% (poids/volume) de solution saline (1:4 en volume) ; on utilise également ce

30

35

solvant comme témoin du véhicule ("placébo"). On introduit de l'halopéridol dans le même milieu ; on introduit le chlorhydrate du valérate de 2-diéthyl-aminoéthyl-2,2-diphényle (SKF-525A) dans la solution saline.

On évalue l'activité locomotrice en utilisant un appareil de contrôle d'activité électronique avec impression (EAM, Stoelting Co., Chicago, IL) à l'intérieur d'une chambre où les sons sont atténués, spécifiquement pendant 60 minutes comme décrit antérieurement (Stewart, Campbell, Sperk et Baldessarini, 1979, Psychopharmacology 60 281-289 ; Campbell et Baldessarini, 1981a, Psychopharmacology 73:219-222).

Le comportement stéréotypé est évalué par un observateur expérimenté selon une méthode à échelle d'évaluation qui a été indiquée antérieurement (Campbell et Baldessarini, 1981a). En résumé, les évaluations sont les suivantes : 0 = aucune stéréotypie, locomotion normale ; 1 = reniflement discontinu, locomotion réduite ; 2 = reniflement continu, exploration périodique uniquement ; 3 = reniflement continu, mouvement de la bouche, activité exploratrice peu fréquente. Spécifiquement pendant 60 minutes, on pratique les évaluations toutes les 10 minutes par observation pendant 30 secondes (décompte maximum = 18/heure).

On détermine la catalepsie comme décrit en détail dans une autre référence (Campbell et Baldessarini, 1981a ; 1981b, Life Sciences 29 1341-46). En résumé, les rats font l'objet d'une évaluation toutes les 10 minutes en minutant (chronomètre) leur maintien dans une posture anormale avec les membres antérieurs placés sur une barre en acier d'un diamètre de 1 cm disposée parallèlement et à une distance de 8 cm au-dessus du banc d'essai de sorte que les rats ne prennent appui que par les pattes postérieures. Une durée

de 60 secondes est considérée comme un maximum et presque tous les rats normaux non traités restent sur la barre pendant moins de 5 secondes. On pratique les évaluations de la manière suivante : 0 = les rats restent sur la barre pendant 0-10 secondes ; 1 = 10-29 secondes ; 2 = 30-59 secondes ; 3 \geq 60 secondes. Dès lors, au cours d'une période spécifique de 60 minutes, le décompte maximum est de 18.

Dans toutes les expériences, sauf celles dans lesquelles on évalue la durée des effets du médicament, on administre une injection de véhicule aux rats, puis on les laisse reposer pendant 15 minutes de telle sorte qu'ils s'adaptent à des effets non spécifiques de réveil avant de pratiquer une deuxième injection de l'agent d'essai (ou placebo) et de pratiquer immédiatement l'essai de détermination du comportement. Les résultats sur le comportement sont évalués par l'essai t de l'Etudiant et ils sont toujours exprimés par une moyenne \pm erreur type.

Les tableaux ci-après donnent les résultats d'évaluation des composés de la présente invention en ce qui concerne leur activité agoniste de la dopamine. Le tableau 1 donne une comparaison du mode d'administration et du comportement stéréotypé parmi la MDO-NPA et d'autres aporphines. Le tableau 2 donne les effets de l'inhibiteur d'oxydase microsomale sur les effets exercés par des doses faibles et élevées de MDO-NPA sur le comportement. Le tableau 3 donne l'évaluation des effets de l'halopéridol sur le comportement stéréotypé suite à l'administration de MDO-NPA. Le tableau 4 donne une comparaison des caractéristiques de la NPA et de la MDO-NPA. Le tableau 5 donne une comparaison entre la MDO-NPA et des produits analogues en ce qui concerne le comportement stéréotypé et l'activité locomotrice.

TABLEAU 1
Mode d'administration et réponse stéréotypée à la MDO-NPA et à d'autres aporphines

Agent (1 mg/kg)	Décompte de stéréotypie			Durée de l'effet (minutes)		
	P.O.	S.C.	I.P.	P.O.	S.C.	I.P.
MDO-NPA	17,0 ± 1,2	17,5 ± 0,4	16,5 ± 0,8	112 ± 20	106 ± 10	116 ± 12
NPA	0	17,5 ± 0,8	17,5 ± 1,0	0	72 ± 6	70 ± 10
AP0	0	17,5 ± 0,4	16,5 ± 2,4	0	70 ± 5	72 ± 12

Ces résultats sont des valeurs moyennes ± erreur type pour N = 6 rats par groupe ayant reçu des doses de chaque aporphine (1 mg/kg ou environ 3 µmoles/kg) par intubation orogastrique (P.O.) ou par injection sous-cutanée (S.C.) ou intrapéritonéale (I.P.). La stéréotypie est évaluée pendant une heure comme décrit dans les méthodes et l'on considère que la durée est à son terme lorsque les décomptes diminuent à une valeur ≤ 3 (hors d'un décompte maximum possible de 18).

TABLEAU 2

Effets de l'inhibiteur d'oxydase microsomale (SKF-525A) sur les effets de doses faibles et élevées de MDO-NPA sur le comportement

5

Dose de MDO-NPA (mg/kg)	Témoin		SKF-525A	
	Activité	Stéréotypie	Activité	Stéréotypie
10 0	409 ± 36	0	422 ± 28	0
0,05	190 ± 20	ND	425 ± 40*	ND
0,10	130 ± 30	ND	415 ± 29*	ND
0,20	260 ± 33	ND	410 ± 32*	ND
0,30	435 ± 29	12,8 ± 0,6	440 ± 38	1,7 ± 0,6*
15 1,0	ND	16,5 ± 0,1	ND	0,8 ± 0,2*
3,0	ND	16,2 ± 0,9	ND	0,8 ± 0,5*

Ces résultats sont des valeurs moyennes ± erreur type (N = 4 à 8 rats par condition). On soumet les animaux à un traitement préalable avec SKF-525A (40 mg/kg par voie intrapéritonéale) ou avec son véhicule 30 minutes avant l'administration de MDO-NPA (dans les doses indiquées, de 0 à 3 mg/kg par voie intrapéritonéale). Ensuite, on contrôle électroniquement l'activité pendant une heure après l'administration des faibles doses de MDO-NPA (résultats exprimés en numération/heure) ou on évalue la stéréotypie toutes les 10 minutes pendant une heure après l'administration de doses plus élevées. L'abréviation "ND." signifie "non déterminé". (*) indique une importante différence à l'essai t entre les rats témoins et les rats soumis à un traitement préalable avec l'inhibiteur d'oxydase ($p < 0,01$). Dans une expérience témoin, on soumet des rats à un traitement préalable avec "SKF-525A" (40 mg/kg par voie intrapéritonéale) ou son véhicule (N = 6) ainsi qu'on

35

l'a décrit, puis on administre la NPA (3 mg/kg par voie intrapéritonéale) ; les décomptes obtenus concernant la stéréotypie sont de $17,4 \pm 0,2$ contre $17,0 \pm 0,3$ pour les témoins vis-à-vis des rats ayant reçu l'inhibiteur d'oxydase, respectivement, ce qui indique que le médicament n'exerce aucun effet important sur l'action de la NPA elle-même.

TABLEAU 3

Effets de l'halopéridol sur le comportement stéréotypé provoqué par la MDO-NPA

Halopéridol (mg/kg)	MDO-NPA (mg/kg)	
	0,3	1,0
0	$11,6 \pm 0,8$	$16,6 \pm 0,4$
0,3	$0,3 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,2^*$
1,0	$0,3 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,4^*$

On administre l'halopéridol ou son véhicule 30 minutes avant l'administration de la MDO-NPA (tous deux dissous dans le même véhicule d'acide citrique/solution saline). On évalue la stéréotypie pendant 60 minutes comme décrit dans les méthodes. Les résultats sont des valeurs moyennes \pm erreur type (décompte de stéréotypie, lorsque 18 = maximum en une heure) pour N = 6 rats par groupe ; (*) signifie $p < 0,0001$ à l'essai t .

TABLEAU 4

Caractéristiques de la NPA et de la MDO-NPA. Les résultats expriment la stimulation du monophosphate d'adénosine cyclique (cAMP) dans des produits d'homogénéisation de corps striés de rats ; inhibition de la fixation de [^3H]APO sur des membranes synaptosomales caudées de boeuf ; décompte de stéréotypie (maximum possible = 18) ; et teneurs cérébrales de NPA par HPLC/ec ; (*) $p < 0,01$.

Etat	$\bar{X} \pm$ erreur type (N)
<u>Stimulation de cyclase d'adénylate (cAMP, pmoles/essai)</u>	
Témoin (pas d'addition)	2,38 \pm 0,14 (8)
15 NPA (50 μM)	5,67 \pm 0,28 (4)*
MDO-NPA (100 μM)	2,92 \pm 0,32 (4)
(1.000 μM)	2,06 \pm 0,30 (4)
<u>Concentration inhibitrice à 50% vis-à-vis de la fixation de [^3H]APO (nM)</u>	
20 NPA	2,5 \pm < 0,2 (3)
MDO-NPA	850 \pm < 85 (3)
<u>Décompte de stéréotypie pendant 30 minutes après administration de MDO-NPA (1 mg/kg)</u>	
Par voie intrapéritonéale	16,5 \pm 1,2 (5)
25 Par voie orale	15,5 \pm 1,6 (5)
<u>Teneurs cérébrales en NPA (ng/g) 30 minutes après l'administration de MDO-NPA (1 mg/kg)</u>	
Par voie intrapéritonéale	6,0 \pm 0,8 (3)
Par voie orale	3,3 \pm 1,8 (3)

TABLEAU 5

Effets de composés analogues à la MDO-NPA sur le comportement stéréotypé et l'activité locomotrice

5	Composé	Substituants			Stéréotypie	Locomotion
		R ₁	R ₂	R ₃		
10	8-nitro-MDO-NPA	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	H	4,4±2,5	74,4±9,8
	Méthyl-éthyl-MDO-NPA	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃ CH ₂	31,5±1,9*	ND
15	Méthyl-pentyl-MDO-NPA	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄	11,1±5,7	86,1±22,3

Ces résultats sont des valeurs moyennes ± erreur type (N = 3 à 6 rats par condition) pour les effets de sept composés d'aporphine (R = substituants
 20 rattachés à la structure ci-dessus). Les noms chimiques complets de tous les composés sont donnés dans les "méthodes". Les évaluations sont exprimées par le pourcentage du décompte maximum possible (100% =
 25 18) de stéréotypie (des témoins ayant reçu une injection d'un placebo ont donné des décomptes de 4,4 ± 2,5%), ainsi que par le pourcentage d'activité locomotrice des témoins (100% = 430 ± 86/h). Les résultats sont ceux obtenus pour une dose de 10 mg/kg (par voie intra-
 30 péritonéale), encore que l'on ait également pratiqué des essais sur des doses de 1 et 5 mg/kg.
 (*) La MDO-APO exerce un effet significatif (p : 0,01 à l'essai t) pour inhiber l'activité locomotrice à 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, mais elle provoque une stéréotypie faible et incompatible (non significative du point de vue statistique) ; le composé analogue
 35

de la MDO-NPA et substitué par un groupe méthyl-éthyle exerce une faible activité stéréotypique dont le début est retardé d'environ 30 minutes et dure environ 60 minutes.

5 (ND = non déterminée).

ACTIVITE ANTI-ULCEROGENE

Il a été constaté que les ulcères duodénaux provoqués chez le rat par la cystéamine ou le propionitrile étaient des modèles appropriés pour l'étude de la pathogénèse d'ulcères duodénaux aigus et chroniques, de même que pour soumettre des médicaments anti-ulcères à des essais de détermination de leur effet thérapeutique. Des études pharmacologiques et biochimiques préalables sur l'activité structurale, qui ont été effectuées en laboratoire, ont suggéré l'implication de catécholamines, en particulier, de la dopamine dans la pathogénèse des ulcères duodénaux expérimentaux chez le rat. Un net changement dans l'incidence et l'intensité de l'ulcère duodéal provoqué par la cystéamine a été démontré par l'administration d'antagonistes ou d'agonistes de la dopamine. Les agonistes de la dopamine (par exemple, bromocryptine ou lergotrile) administrés en prétraitement ou en post-traitement ont réduit l'intensité des ulcères duodénaux aigus et chroniques et ils ont diminué le débit d'acide gastrique chez les rats auxquels on avait administré de la cystéamine ou du propionitrile. L'ulcération duodénale provoquée chimiquement a été associée à des changements dans la sensibilité et le nombre de récepteurs de la dopamine dans muscularis propria et les muqueuses gastriques et duodénales. Les limitations pharmacologiques des puissants antagonistes disponibles pour les récepteurs de dopamine, par exemple, l'apomorphine et la N-n-propylaporphine (NPA) sont notamment leur courte durée d'action et leur bio-

disponibilité orale médiocre. La Demanderes-
se a trouvé que la (-)-10,11-méthylène-dioxy-N-n-pro-
pyl-noraporphine (MDO-NPA) était un dérivé d'apomor-
phine exceptionnel, efficace par voie orale et d'une
5 longue durée d'action, ce dérivé semblant agir comme
un pro-médicament de la NPA pour exercer une activité
sur les récepteurs de la dopamine dans le cerveau.

Chez les rats auxquels on a administré de la
cystéamine, la MDO-NPA a exercé une prévention signi-
10 ficative des ulcères duodénaux expérimentaux. Les
ulcères duodénaux aigus provoqués par la cystéamine
ont été virtuellement supprimés par la MDC-NPA en
réponse à la dose et au temps écoulé : une seule dose
élevée de MDO-NPA ou de NPA a été active, tandis qu'un
15 traitement quotidien avec de faibles quantités a vir-
tuellement supprimé les ulcères duodénaux provoqués
par la cystéamine. Le (+)-butaclamol, qui est un
antagoniste de la dopamine, a aggravé les ulcères
duodénaux expérimentaux et a annihilé l'effet bénéfici-
20 que de la NPA et de la MDO-NPA.

La MDO-NPA qui est un agoniste de la dopamine,
semble exercer un remarquable effet anti-ulcérogène
sur le duodénum. Son action est environ 200 fois
plus puissante que celle de la cimétidine qui est un
25 antagoniste des récepteurs H_2 d'histamine ; de plus,
elle est 10 fois plus active que d'autres agonistes
de la dopamine (par exemple, bromocryptine, lergotri-
le) et sa puissance est identique aux prostaglandines
naturelles qui inhibent également cet ulcère duodéna-
30 l expérimental. Dès lors, la MDO-NPA est un pro-médica-
ment exerçant une activité prolongée et efficace par
voie orale sur les récepteurs de la dopamine (par exem-
ple, dans le duodénum et/ou le cerveau). Le médica-
ment ou un de ses analogues peut également être clini-
35 quement utile pour la prévention et/ou le traitement

des ulcères duodénaux.

Comme l'indiquent les tableaux 6 et 7, la MDO-NPA administrée par voie orale réduit l'incidence et l'intensité des ulcères duodénaux, ainsi que le
5 débit d'acide gastrique.

En ce qui concerne l'activité anti-ulcérogène sur le duodénum, le composé (-)-10,11-méthylène-
dioxo-N-n-propylnoraporphine (MDO-NPA) a été adminis-
tré une fois par jour pendant 7 jours à des rats avant
10 l'administration du chlorhydrate de cystéamine qui
provoque les ulcères duodénaux. Des doses de 50 ou
100 microgrammes par 100 g du poids du corps ont été
efficaces pour la prévention des ulcères. Ce dosage
est de loin inférieur à celui de n'importe quel autre compo-
15 sé anti-ulcère connu qui doit habituellement être em-
ployé en une dose d'au moins 0,2 mg par 100 g du poids
du corps.

TABLEAU 6

Effet de la MDO-NPA ou de la NPA sur l'ulcère duodénal
provoqué par la cystéamine chez le rat

Groupe	Prétraitement	Dose (μ g/ 100 g)	Ulcère duodénal	
			Incidence (positive/ total)	Intensité (échelle : 0-3)
1.	Témoin	-	10/12	1,8
2.	MDO-NPA	50	4/6	0,8
3.	MDO-NPA	100	3/6	0,5
4.	NPA	50	2/9	1,1
5.	NPA	100	6/9	0,9

Les groupes étaient constitués de 3-4 rats femelles "Sprague-Dawley" (160-180 g). On a répété chaque expérience au moins deux fois et on a recueilli les résultats obtenus pour ces groupes. On a injecté les agonistes de la dopamine par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 7 jours avant l'administration du chlorhydrate de cystéamine (Aldrich) à raison de 28 mg/100 g par voie orale, trois fois à des intervalles de 3 heures. 48 heures après l'administration de l'agent ulcérogène du duodénum, on a tué les animaux. On a évalué l'intensité de l'ulcère duodénal sur une échelle de 0-3 dans laquelle 0 = pas d'ulcère ; 1 = érosion superficielle des muqueuses ; 2 = nécrose transmurale, ulcère profond ; 3 = ulcère duodénal perforé ou pénétré. Dans le tableau ci-dessus, la MDO-NPA se transforme in vivo en NPA, par exemple, la N-n-propylnorapomorphine.

TABLEAU 7
Effet de la MDO-NPA sur le débit d'acide gastrique provoqué par la cystéamine

Prétraitement (A)	Débit initial (B)	1 h	2 h	3h	4 h	5 h	6 h	7 h	Débit total (μ-équivalents)
MDO-NPA (0-1 mg/ 100 g x 1 jour)	187±20	68±17	195±48	141±32	110±25	104±18	91±12	99±10	1043±102
MDO-NPA (0,1 mg/ 100 g x 1 jour, 1 semaine)	47±13***	28±18	66±29	81±40	17±8*	10±3**	20±11**	18±6***	288±67***
	120±36	29±10	66±21*	36±9*	14±6**	17±7**	18±14**	9±4***	306±62***

(A) En outre, aux rats de tous les groupes, on a administré le chlorhydrate de cystéamine, 15 mg/100 g par voie orale x 1, 30 minutes après l'administration de la dernière dose de MDO-NPA.

(B) A l'ouverture de la fistule gastrique

* = P < 0,09 ; ** = P < 0,01 ; *** = P < 0,001

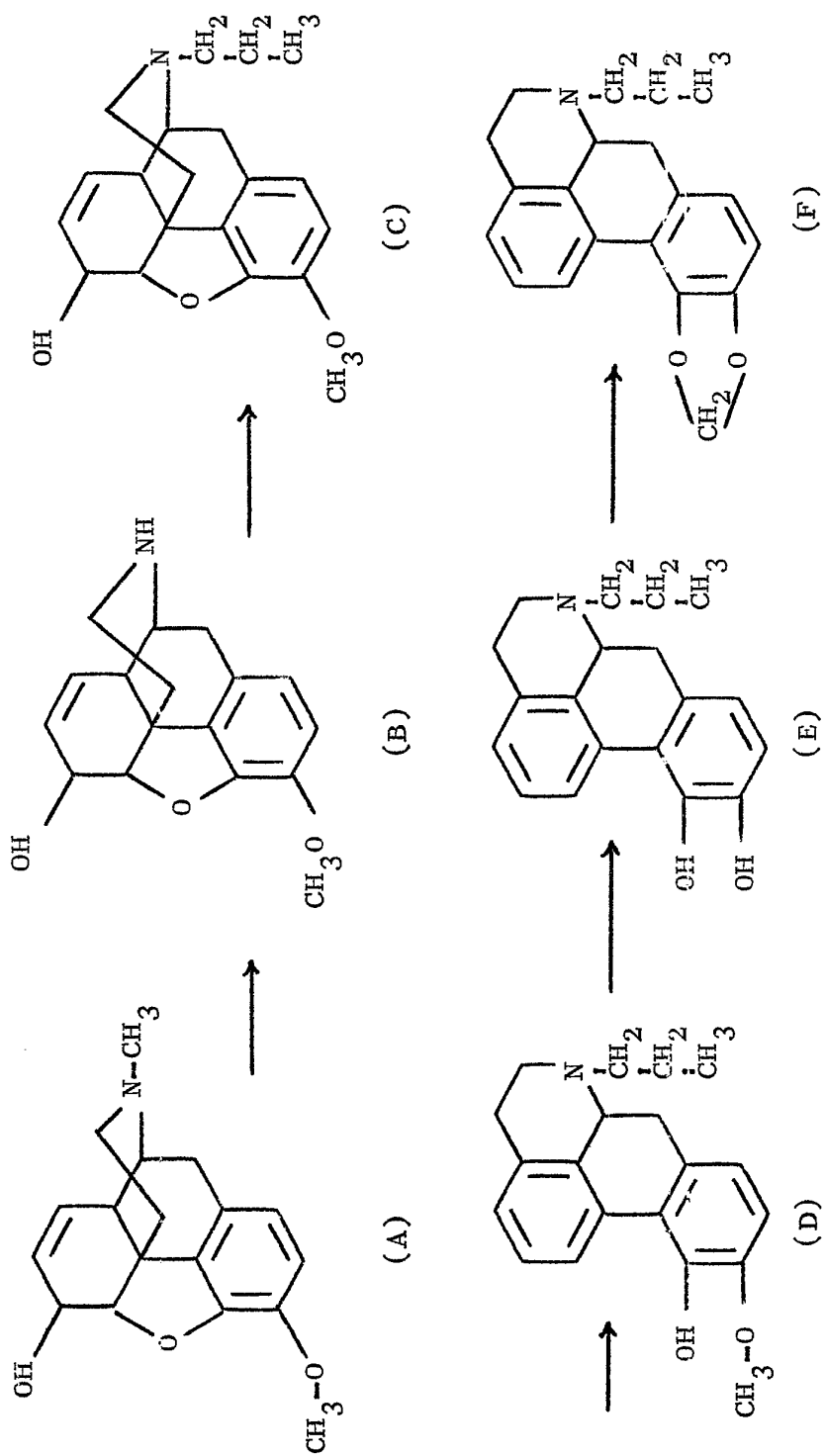
Exemples spécifiques de l'invention

Exemple 1 : Synthèse du chlorhydrate de (-)-10,11-méthylène-dioxy-N-n-propylnoraporphine (MDO-NPA)

Sous une atmosphère d'azote, on traite une
 5 solution de 2 g de chlorhydrate de (-)-N-n-propyl-
 norapomorphine (NPA) dans 16 ml de diméthylsulfoxyde
 et 0,8 g de NaOH aqueux (dans 8 ml d'eau) avec 1,2 g
 de bromure de méthylène. On agite le mélange obtenu
 pendant 4 heures à 80°C, on le refroidit et on le
 10 verse dans de l'eau glacée. On filtre le précipité
 ainsi obtenu, on le sèche et on l'extrait dans de l'acé-
 tate d'éthyle. Par évaporation de l'extrait séché,
 on obtient le produit brut que l'on purifie par chro-
 matographie en colonne en utilisant du gel de silice,
 15 ainsi qu'un mélange d'acétate d'éthyle et de chlorure
 de méthylène (1:10 en volume) comme éluant. On trans-
 forme la base libre ainsi obtenue en chlorhydrate
 avec du HCl étheré pour obtenir 0,75 g d'un produit
 (36%) d'un point de fusion de 245-250°C (décomposi-
 20 tion). Spectre de masse, M^+ : 307 ; $[\alpha]_{546}^{22}$ -49,55
 (c 0,44 g dans MeOH). L'analyse élémentaire donne
 les résultats suivants : C 99,7% ; H 103,4% ; N 97,3%
 des valeurs escomptées calculées pour $C_{20}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.
 Il s'agit du composé utilisé pour l'évaluation de la
 25 MDO-NPA.

Exemple 2 : Synthèse de la (-)-10,11-méthylène-dioxy-N-n-propylnorapomorphine (MDO-NPA) à partir de codéine.

Les étapes de synthèse sont illustrées par
 le schéma suivant indiquant les composés A, B, C, D,
 30 E et F :



La première étape, c'est-à-dire la N-déméthylation de la codéine (A) en norcodéine (B) est bien connue dans la technique et peut être effectuée de diverses manières. On peut avantageusement adopter le procédé décrit par G.A. Brine, K.G. Boldt, C. King Hart et F.I. Carroll dans "Organic Preparations and Procedures Int." 8 (3), 103-106 (1976). Dans ce procédé, on utilise le chloroformiate de méthyle pour former le carbamate de méthyle intermédiaire de (A), puis de l'hydrazine pour cliver le carbamate en norcodéine (B).

L'alkylation de la norcodéine pour obtenir le composé C peut être effectuée avec le p-toluène-sulfonate, l'iodure, le bromure, le chlorure de n-propyle, etc. On peut l'effectuer dans différents solvants appropriés dont certains sont des alcools tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le méthoxyéthanol, etc. Comme accepteurs d'acides, on peut ajouter des bases telles que la pyridine, le carbonate de sodium ou de potassium ou encore l'oxyde de magnésium. A titre d'illustration, on utilise l'iodure de n-propyle avec l'éthanol comme solvant en présence de carbonate de potassium anhydre. Le dérivé N-n-propyle (C) est obtenu avec un rendement quantitatif.

La transposition de la N-n-propyl-norapocodéine peut être effectuée par traitement avec différents acides forts tels que les acides minéraux ordinaires, par exemple, l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, ou avec des acides sulfoniques tels que l'acide méthane-sulfonique ou l'acide p-toluène-sulfonique. L'acide méthane-sulfonique utilisé à la fois comme solvant et réactif assure un mode opératoire commode et peut donner des rendements très élevés en apocodéine dérivée. Le composé intermédiaire de la présente invention, à savoir le composé D,

peut être obtenu avec des rendements allant jusqu'à 98%.

On peut effectuer la déméthylation du composé D en utilisant des réactifs tels que l'acide bromhydrique aqueux à 48%, l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, le trichlorure ou le tribromure de bore, etc. En utilisant le tribromure de bore, on obtient les meilleurs résultats, à savoir des rendements plus élevés (78%) et une meilleure qualité du produit. Le tribromure de bore peut être utilisé dans différents solvants, mais le chloroforme, le chlorobenzène et le chlorure de méthylène sont préférés. La réaction n'exige qu'une courte période de 15-60 minutes à une température de 0 à 20°C.

L'étape finale, à savoir la formation d'un pont méthylène entre les deux groupes hydroxy phénoliques, peut être effectuée avec du chlorure, du bromure ou de l'iodure de méthylène. On peut utiliser des solvants dipolaires aprotiques tels que le diméthylformamide, la N-méthylpyrrolidone ou le diméthylsulfoxyde. Dans l'exemple ci-après, on adopte un procédé de transfert de phase avec du bromure de méthylène en présence d'un alcali et avec un sel d'ammonium quaternaire comme catalyseur. On applique tout d'abord le procédé aux catéchols comme décrit par A.P. Bashall et J.F. Collins dans "Tetrahedron Letters", N° 40, pages 3489-3490 (1975). La réaction se déroule à une température d'environ 100°C et elle est achevée dans les deux heures. On obtient le composé désiré F avec un rendement de 80%. Comme sel d'ammonium quaternaire, on peut utiliser le bromure de tétra-n-butylammonium, le bromure de benzyl-triméthylammonium ou un chlorure de méthyl-trialkyl-ammonium mixte disponible dans le commerce et connu sous le nom de "Adogen 464".

Dans les exemples ci-après illustrant la préparation des composés C, D, E et F, toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius.

Composé C

5 Pendant 25 heures, on agite à reflux un mélange de 19,3 g (0,0678 mole) de norcodéine, de 13,3 g (0,078 mole) d'iodure de n-propyle, de 11,74 g (0,085 mole) de carbonate de potassium anhydre et de 150 ml d'éthanol à 95%. On ajoute 300 ml d'eau, on
10 extrait la solution avec quatre portions (150 ml ; puis 3 x 100 ml) de chloroforme et on sèche les extraits sur du sulfate de magnésium anhydre. Par évaporation jusqu'à siccité, on obtient 22,15 g (rendement : 100%) de N-n-propyl-norcodéine sous forme d'une
15 huile claire ne donnant qu'une tache Rf \sim 0,7 à la chromatographie sur couche mince (silice avec 10:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$).

Composé D

 Tout en chauffant, on dissout 22,15 g
20 (0,0678 mole) de N-n-propyl-norcodéine dans 120 ml d'acide méthane-sulfonique et on agite le mélange sous une atmosphère d'azote à 90-95°C (température interne) pendant une heure. On refroidit la solution et on la dilue avec 320 ml d'eau, puis on la neutralise avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré jusqu'à
25 un pH de 11 tout en agitant et en refroidissant. Un solide précipite, puis on le filtre, on le lave avec de l'eau et on le sèche sous vide à 40°C jusqu'à un poids constant. Ce solide fritte à 127°C, puis il
30 fond à environ 185°C. La chromatographie sur couche mince (silice avec un mélange 20:1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) révèle une tache verte Rf 0,9. On obtient un rendement de 20,44 g (97,8% de la théorie).

 Chaque fois qu'une addition trop rapide
35 d'ammoniac provoque une précipitation dans l'huile,

on extrait celle-ci avec du chloroforme et on agite le chloroforme avec des portions successives d'une solution de carbonate de sodium jusqu'à ce que toute la matière de faible valeur Rf observée sur la plaque de chromatographie sur couche mince disparaisse.

Le chlorhydrate se forme quantitativement par l'addition d'une solution de chlorure d'hydrogène étheré à une solution de la base dans du chloroforme. Ce chlorhydrate fritte à 203°C et il fond à 215-222°C.

10 Composé E

Sous une atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g (0,0058 mole) de chlorhydrate de N-n-propylnorapocodéine dans 15 ml de chlorure de méthylène à 17,4 ml d'une solution 1M de tribromure de bore (0,00174 mole ; trois équivalents), puis on agite à +5°C au cours d'une période de 10 minutes. On arrête le refroidissement et l'on poursuit l'agitation à 20°C pendant une heure. On décante la solution d'une petite quantité de goudron précipité et, tout en agitant, on ajoute lentement 3 ml de méthanol. Après 15 minutes, on ajoute de l'éther anhydre en excès jusqu'à ce que la précipitation soit achevée. On maintient le mélange à 0°C pendant une heure, on filtre le précipité et on le sèche sous vide jusqu'à un poids constant pour obtenir 1,70 g du bromhydrate de N-n-propylnorapomorphine (78% de la théorie) sous forme d'un solide incolore d'un point de fusion de 270°C après frittage à 260°C. La chromatographie sur couche mince (silice dans un mélange 7:1 de CHCl_3 / CH_3OH) ne révèle qu'une tache à une valeur Rf de 0,7.

30 Composé F

A un mélange de 6,9 g (0,04 mole) de dibromométhane, de 5 ml d'eau et de 0,12 g d'"Adogen 464" (0,00026 mole), agité vigoureusement et chauffé à reflux sous une atmosphère d'azote, au cours d'une

période de 2 heures, on ajoute lentement une solution de 10 g (0,0265 mole) de bromhydrate de N-n-propyl-norapomorphine dans 12,5 ml d'eau et 7,4 g d'une solution à 50% d'hydroxyde de sodium. Au terme de l'addition, on agite le mélange réactionnel et on le chauffe à reflux pendant une heure supplémentaire. Après refroidissement, on ajoute 10 ml de chlorure de méthylène, on sèche la solution avec du sulfate de magnésium et on l'adsorbe dans une colonne de gel de silice. Par élution avec du chlorure de méthylène, on obtient le produit désiré. On ajoute du chlorure d'hydrogène étheré à la fraction principale de l'éluant jusqu'à ce que la précipitation soit achevée. Par séchage sous vide, on obtient 8,23 g (80% de la théorie) de chlorhydrate de méthylène-dioxy-N-n-propylnorapomorphine sous forme d'un solide incolore d'un point de fusion de 251-253°C.

Exemple 3 : Synthèse du chlorhydrate de (-)-8-nitro-10,11-méthylène-dioxy-N-n-propylnoraporphine (8-nitro-MDO-NPA)

Tout en agitant, on ajoute 80 mg de MDO-NPA par petites portions à 10 ml d'acide nitrique à 60% en volume. Après 15 minutes, il se forme une solution claire que l'on agite pendant une nuit. On neutralise le mélange réactionnel avec du NaOH aqueux (4%, poids/volume) et on l'extrait dans de l'éther. On lave l'extrait étheré avec de l'eau, on le sèche sur du CaSO₄, on le filtre et on l'évapore jusqu'à siccité. On transforme la base libre en son chlorhydrate par addition de HCl étheré pour obtenir 50 mg d'un produit (55%) d'un point de fusion de 225-229°C ; M⁺ 352, 351 (M⁺ -1) ; 323 (M⁺-C₂H₅) ; 277 (323-NO₂). L'analyse élémentaire donne les résultats suivants : C 100,3% ; H 102,8% ; N 100,1% des valeurs escomptées pour C₂₀H₂₀N₂O₄·HCl.

Exemple 4 : Chlorhydrate de (-)-10,11-heptylidène-2-dioxy-N-n-propylnoraporphine (méthyl-pentyl-MDO-NPA)

On traite un mélange de 1 g de NPA et de 1 g d'heptanone-2 avec 1 g de P_2O_5 à 25°C, puis on le chauffe à 110°C pendant 2 heures. On refroidit ensuite ce mélange et on l'abandonne pendant une nuit à la température ambiante. On ajoute la matière solide à une solution de Na_2CO_3 (10% en poids/volume), on agite et on extrait dans de l'éther. On sèche l'extrait étheré sur du $CaSO_4$, on le filtre et on l'évapore jusqu'à siccité. On soumet la matière brute à une chromatographie en utilisant du gel de silice et un mélange d'éther et d'hexane (1:2 en volume) comme éluant pour obtenir 300 mg d'un produit sous forme d'une base (26%). On transforme la base libre en son chlorhydrate par addition de HCl étheré à une solution étherée de la base ; point de fusion : 120-125°C. L'analyse élémentaire donne les résultats suivants : C 100,1% ; H 103,9% ; N 98,5% des valeurs escomptées pour $C_{26}H_{32}NO_2 \cdot HCl$.

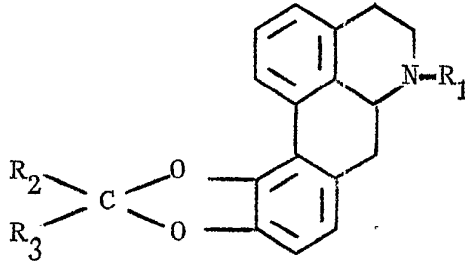
Exemple 5 : Chlorhydrate de (-)-10,11-butyldène-2-dioxy-N-n-propylnoraporphine (méthyl-éthyl-MDO-NPA)

On prépare ce composé de la même manière à partir de 1 g de NPA et de 0,8 g de méthyléthylcétone pour obtenir 200 mg (17%) d'un produit d'un point de fusion de 150-156°C. L'analyse élémentaire donne les résultats suivants : C 100,4% ; H 101,2% ; N 95% des valeurs escomptées calculées pour $C_{20}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$.

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule :

5



10

dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkyle substitué, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle inférieur, tandis que R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkyle substitué, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle inférieur, de même que ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

25

2. La (-)-10,11-méthylène-dioxy-N-n-propyl-noraporphine et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

30

3. Procédé en vue d'inhiber les effets d'une crise épileptique par l'administration par voie orale d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé répondant à la formule indiquée dans la revendication 1.

35

4. Procédé pour la prévention et le traitement d'un ulcère duodénal, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé répondant à la formule indiquée dans la revendication 1.

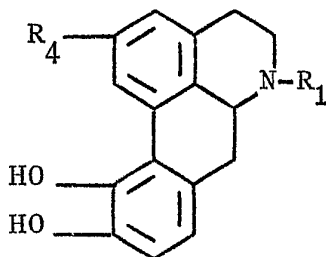
5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le composé est administré par voie orale.

6. Procédé pour la prévention et le traitement d'un ulcère duodénal, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace du composé suivant la revendication 2.

7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le composé est administré par voie orale.

8. Procédé en vue d'obtenir une forme thérapeutique, efficace par voie orale, d'un composé d'aporphine comportant deux groupes hydroxy dans des positions adjacentes sur un noyau aromatique et exerçant un effet thérapeutique lors de son administration par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, ce procédé consistant à préparer ce composé avec un groupe dioxy pontant ces positions, ce groupe dioxy étant caractérisé en ce qu'il est clivé in vivo pour former le composé d'aporphine comportant les deux groupes hydroxy adjacents.

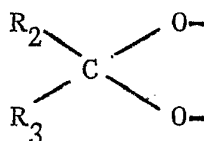
9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que le composé d'aporphine répond à la formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle inférieur, tandis que R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe $-O-R_5$ ou $-O-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-R_5$ où R_5 représente un groupe méthyle ou un groupe alkyle inférieur.

10. Procédé en vue d'obtenir une forme thérapeutique, efficace par voie orale, d'un composé agoniste de la dopamine comportant deux groupes hydroxy dans des positions adjacentes sur un noyau aromatique et exerçant une activité agoniste de la dopamine lors de son administration par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, ce procédé consistant à préparer ce composé avec un groupe dioxy pontant ces positions, ce groupe dioxy étant caractérisé en ce qu'il est clivé in vivo pour former le composé agoniste de la dopamine comportant les deux groupes hydroxy adjacents.

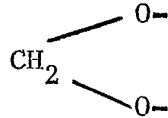
11. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que le groupe dioxy a la structure suivante :



dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkyle substitué, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-

alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle inférieur.

5 12. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que le groupe dioxy a la structure suivante :



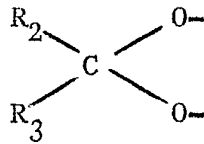
10 13. Composé thérapeutique efficace par voie orale, obtenu par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 8 à 12 pour l'utiliser dans le traitement de troubles neurologiques et psychiatriques, ainsi que ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

15 14. Composé thérapeutique efficace par voie orale, obtenu par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 8 à 12 pour l'utiliser dans la prévention et le traitement des ulcères duodénaux, ainsi que ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement
20 acceptables.

15. Agoniste de la dopamine efficace par voie orale, obtenu par le procédé suivant la revendication 10.

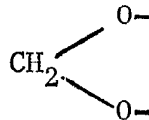
25 16. Composé exerçant une activité agoniste de la dopamine, efficace par voie orale et caractérisé en ce qu'il comporte un noyau aromatique ayant un groupe dioxy pontant deux positions adjacentes de ce noyau, ce composé étant également caractérisé en ce que ce groupe dioxy est clivé in vivo pour former
30 deux groupes hydroxy adjacents.

17. Composé suivant l'une quelconque des revendications 14 et 15, caractérisé en ce que le groupe dioxy a la structure suivante :

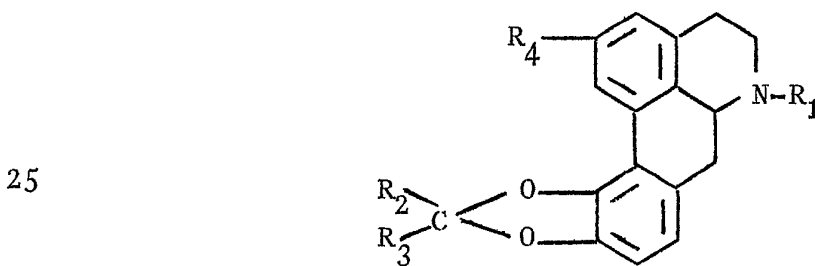


5 dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un atome
 d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe alkyle
 inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un
 groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkyle substitué,
 un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle in-
 10 férieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un
 groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-
 alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur
 ou un groupe phényl-alcynyle inférieur.

15 18. Composé suivant l'une quelconque des
 revendications 14 et 15, caractérisé en ce que le
 groupe dioxy a la structure suivante :



20 19. Composé thérapeutique efficace par
 voie orale et répondant à la formule :



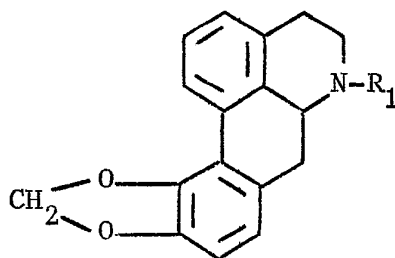
30 dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle infé-
 rieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe
 cycloalkyle, un groupe cycloalkyle substitué, un
 groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle infé-
 rieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un
 groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-
 35 alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur

ou un groupe phényl-alcynyle inférieur, R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkyle substitué, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcynyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substitué, un groupe phényl-alkyle inférieur, un groupe phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle inférieur, R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe $-O-R_5$ ou $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_5$ et R_5 représente un groupe méthyle ou un groupe alkyle inférieur.

20. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1, 2, 13 à 19 dans un support pharmaceutiquement approprié.

21. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule :

20



25 dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui consistent à effectuer la N-déméthylation de la codéine pour former de la norcodéine, alkyler la norcodéine pour former le dérivé N-alkyle, effectuer une transposition au moyen d'un acide fort pour former la 10-méthoxy-11-hydroxy-N-alkyl-norapomorphine, effectuer une déméthylation pour former la 10,11-dihydroxy-N-alkyl-norapomorphine, puis former le pont 10,11-méthylène-dioxy par réaction avec un halogénure de méthylène.

35

22. Procédé de préparation de la (-)-10,11-méthylène-dioxy-N-propylnorapomorphine, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer la N-déméthylation de la codéine pour former la norcodéine, soumettre la norcodéine à une alkylation pour obtenir le dérivé N-n-propyle, effectuer une transposition au moyen d'un acide fort pour former la 10-méthoxy-11-hydroxy-N-n-propylnorapomorphine, effectuer une déméthylation pour former la 10,11-dihydroxy-N-propylnorapomorphine et former le pont 10,11-méthylène-dioxy par réaction avec un halogénure de méthylène.

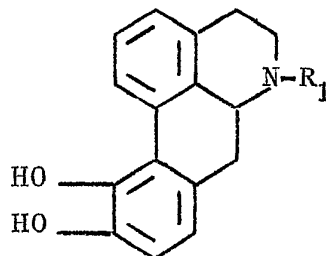
23. Composé obtenu par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 21 et 22.

24. Composé suivant la revendication 20 dans un support pharmaceutiquement approprié.

25. Procédé de préparation de composés thérapeutiques efficaces par voie orale, en substance comme décrit dans la spécification ci-dessus en se référant à l'un ou l'autre des exemples.

26. Composés thérapeutiques efficaces par voie orale, en substance comme décrit dans la spécification ci-dessus en se référant à l'un ou l'autre des exemples.

27. Procédé pour la prévention et le traitement d'un ulcère duodénal, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé répondant à la formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle, un
groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur
substitué, un groupe cycloalkyle, un groupe cyclo-
alkyle substitué, un groupe alcényle inférieur, un
5 groupe alcényle inférieur substitué, un groupe alcy-
nyle inférieur, un groupe alcynyle inférieur substi-
tué, un groupe phényl-alkyle inférieur, un groupe
phényl-alcényle inférieur ou un groupe phényl-alcynyle
inférieur.

10 28. Procédé suivant la revendication 27,
caractérisé en ce que R_1 représente un groupe n-pro-
pyle.