

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 2 juillet 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 1 du 6 janvier 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *DELALANDE SA.* — FR.

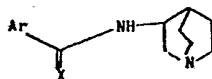
⑦2 Inventeur(s) : Thierry Imbert, Nicole Dorme et Michel  
Langlois.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Malémont.

⑤4 Nouveaux dérivés de l'amino-3 quinuclidine, leur procédé et leur application en thérapeutique.

⑤7 Dérivés de l'amino-3 quinuclidine répondant à la formule  
générale :

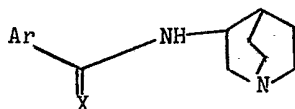


dans laquelle X représente un atome de soufre ou un atome  
d'oxygène et Ar désigne un groupe aryle.

Ces dérivés sont utilisables à titre de médicaments, notam-  
ment dans le domaine du système digestif.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l' amino-3 quinuclidine, leur procédé de préparation et leur emploi en thérapeutique.

Les nouveaux dérivés selon l'invention répondent, plus précisément à la formule générale :

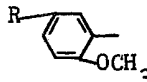


(I)

dans laquelle X représente :

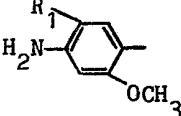
- soit un atome de soufre, auquel cas Ar désigne le groupe (chloro-5 amino-4 méthoxy-2) phényle ;
- soit un atome d'oxygène, auquel cas Ar désigne :

- . un noyau phényle substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkoxy inférieur,
- . un noyau phényle substitué par deux ou trois groupes alkoxy inférieur,
- . un groupe phényle de structure :



dans lequel R représente un atome d'halogène ou un groupe alkylcarbonyle dont le groupe alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone,

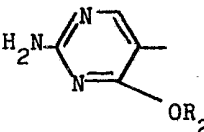
- . un groupe phényle de structure :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène,

- . le groupe (fluoro-3 méthoxy-2) phényle, ou

- . un groupe pyrimidinyle-5 de structure :



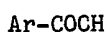
dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle inférieur ou le noyau phényle.

La présente invention concerne également les sels d'addition d'acide des dérivés de formule (I). Les acides mis en oeuvre pour la préparation de ces sels pourront être des acides organiques tels que l'acide maléique ou oxalique et des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique.

Entrent également dans le cadre de la présente invention, les hydrates des dérivés de formule (I) et des sels de ces derniers.

Le procédé selon l'invention pour l'obtention des composés de formule (I) consiste, lorsque X représente un atome d'oxygène :

- soit à condenser l' amino-3 quinuclidine respectivement avec les acides de formule :



(II)

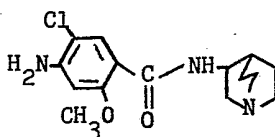
dans laquelle Ar a les mêmes significations que dans la formule (I) quand X y représente un atome d'oxygène, selon le procédé dit de "BOISSONNAS", de préférence en présence d'un chloroformiate d'alkyle et de triéthylamine ;

- 5 - soit à condenser l'amino-3 quinuclidine respectivement avec les chlorures d'acide de formule :

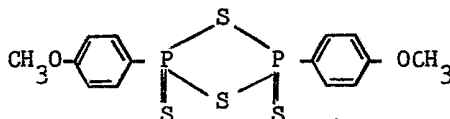


10 dans laquelle Ar a les mêmes significations que dans la formule (I) quand X y représente un atome d'oxygène, de préférence en présence d'un agent basique tel que la triéthylamine et en solution dans un solvant aprotique.

15 Le procédé selon l'invention pour l'obtention du composé de formule (I) pour lequel X représente un atome de soufre, consiste à traiter le composé de formule (I) et de structure particulière :



20 par le réactif dit de "LAWESSON" et de formule :



25 cette réaction étant effectuée en milieu aprotique et de préférence dans un mélange de benzène et de dioxanne.

Les sels d'addition d'acide des dérivés de formule (I) peuvent être préparés par simple réaction des dérivés de formule (I) avec un acide organique ou minéral, selon les méthodes usuelles, les dérivés de formule (I) et/ou l'acide étant de préférence utilisés en solution dans des solvants appropriés.

30 Les préparations suivantes sont données à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : N-(quinuclidinyl-3) amino-4 chloro-5 méthoxy-2 benzamide, maléate (I)

Numéro de code : 2

35 A une solution refroidie à 0° C de 12,1 g d'acide amino-4 chloro-5 méthoxy-2 benzoïque dans 300 ml de DMF, on ajoute 17,5 ml de triéthylamine, puis 4,6 ml de chloroformiate d'éthyle. On laisse agiter 45 minutes à température ambiante et on ajoute à cette solution une suspension de 12 g de dichlorhydrate de 3-aminoquinuclidine et de 13,2 ml de triéthylamine (qui a été agitée à 50° C

pendant une heure), à 0° C et en 30 minutes. Puis on laisse 12 heures à température ambiante, évapore le DMF, reprend le résidu dans le chloroforme, lave avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur colonne d'alumine (Eluant : chloroforme - méthanol, 99 % - 1 %). On dissout le composé obtenu (4,3 g) dans l'acétate d'éthyle et ajoute une solution de 1,57 g d'acide maléique dans 30 ml d'acétate d'éthyle et filtre le précipité obtenu (3,8 g).

. Rendement : 15 %

. Point de fusion : 194° C

10 Par ce même procédé; mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) de numéros de code 1 et 3 à 21 figurant dans le tableau I ci-après.

Exemple 2 : N-(quinuclidinyl-3) fluoro-3 benzamide, oxalate (I)

Numéro de code : 5

15 On porte à 50° C pendant une heure une suspension de 12 g de dichlorhydrate d'amino-3 quinuclidine et de 33,6 ml de triéthylamine dans 100 ml de DMF. Puis on refroidit à 0° C et on ajoute une solution de 9,5 g de chlorure de l'acide fluoro-3 benzoïque dans 30 ml de diméthylformamide en une heure. Puis on laisse agiter 12 heures à température ambiante, filtre, 20 évapore le filtrat, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave avec une solution de carbonate de sodium, à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant. On dissout le résidu dans l'acétone et ajoute une solution de 5,4 g d'acide oxalique dans l'acétone, filtre le précipité obtenu et le recristallise dans l'éthanol à 88 %. On obtient 7,4 g du composé attendu.

25 . Rendement : 38 %

. Point de fusion : 223° C

. Formule brute :  $C_{16}H_{19}FN_2O_5$

. Poids moléculaire : 338,33

30 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I ci-après et de numéros de code 1 à 4 et 6 à 21.

Exemple 3 : chlorhydrate hydraté de 1'(amino-4 chloro-5 méthoxy-2) phényl-1 N-(quinuclidinyl-3)-thioformamide (I) .

Numéro de code : 22

35 On porte au reflux pendant 3 heures un mélange de 14,5 g d'(amino-4 chloro-5 méthoxy-2) benzoylamino-3 quinuclidine [(I) ; numéro de code 2] et de 27,1 g de réactif de LAWESSON dans 500 ml de benzène et 500 ml de dioxanne. Puis on lave à l'aide de NaOH concentrée, à l'eau, extrait les eaux de lavage à l'aide d'acétate d'éthyle, rassemble les phases organiques, les sèche sur

4.

sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine (éluant : acétate d'éthyle 90 % - méthanol 10 %). Le produit purifié obtenu est dissous dans l'éthanol, on ajoute de l'éthanol chlorhydrique à la solution obtenue, puis refroidit et filtre le précipité

5 obtenu que l'on recristallise dans un mélange méthanol-eau (98 %-2 %). On obtient ainsi 1,8 g du produit attendu (Rendement : 12 %).

---

TABLEAU I



Numéro de Code	Ar - C - $\parallel$ X	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
1		Base hydratée	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ + 0,5 % $\text{H}_2\text{O}$	277,32	198	Cal.	55,97	6,82	25,12
						Tr.	55,61	6,70	25,43
2		Maléate	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$	425,86	194	Cal.	53,58	5,68	9,87
						Tr.	53,32	5,78	9,97
3		Oxalate	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$	350,36	188	Cal.	58,27	6,33	8,00
						Tr.	58,15	6,47	7,89
4		"	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$	338,33	232	Cal.	56,80	5,66	8,28
						Tr.	56,52	5,66	8,27

TABLEAU I (Suite)

Numéro de Code	Ar - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
5		Oxalate	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$	338,33	223	Cal.	56,80	5,66	8,28
						Tr.	56,73	5,72	8,27
6		HCl	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FClN}_2\text{O}$	284,76	238	Cal.	59,05	6,37	9,84
						Tr.	58,97	6,35	9,84
7		Oxalate	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$	350,36	188	Cal.	58,27	6,33	8,00
						Tr.	58,29	6,55	8,12
8		HCl hydraté	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$	314,84	190	Cal.	57,23	7,36	8,90
						Tr.	57,47	6,92	8,83

TABLEAU I (suite)

Numéro de Code	Ar - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
9		Base hydratée	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,1 \text{ H}_2\text{O}$	292,15	182	Cal.	65,77	7,66	9,59
						Tr.	65,75	7,89	9,40
10		Oxalate hydraté	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7 + 1/6 \text{ H}_2\text{O}$	383,39	230	Cal.	56,39	6,40	7,31
						Tr.	56,31	6,28	7,33
11		Base	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$	339,39	236	Cal.	63,70	6,24	20,64
						Tr.	63,78	6,19	20,48
12		HCl	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrClN}_2\text{O}_5$	389,70	> 260	Cal.	46,11	5,42	10,76
						Tr.	45,69	5,35	10,51



TABLEAU I (suite)

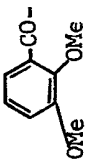
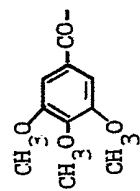
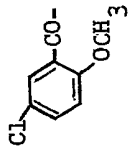
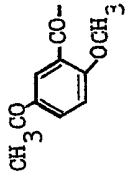
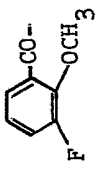
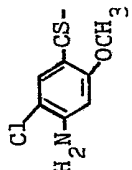
Numéro de Code	Ar - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
13		HCl	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$	326,82	>260	Cal.	58,80	7,09	8,57
						Tr.	59,05	7,04	8,44
14		"	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$	356,84	>260	Cal.	57,22	7,06	7,85
						Tr.	57,04	7,24	7,93
15		"	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2$	331,24	215	Cal.	54,39	6,05	8,46
						Tr.	54,07	6,25	8,33
16		"	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$	338,83	245	Cal.	60,26	6,84	8,27
						Tr.	60,03	6,91	8,20

TABLEAU I (Suite)

Numéro de Code	Ar - C - $\begin{array}{c} \parallel \\ X \end{array}$	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
17		HCl	$C_{15}H_{20}ClFN_2O_2$	314,78	246	Cal.	57,23	6,40	8,90
						Tr.	57,36	6,31	8,92
18		"	$C_{15}H_{20}ClBrN_2O_2$	375,69	220	Cal.	47,95	5,37	7,46
						Tr.	47,80	5,58	7,48
19		" + 5,5% H <sub>2</sub> O	$C_{16}H_{23}ClN_2O_3$ + 5,5 % H <sub>2</sub> O	345,84	> 260	Cal.	55,57	7,32	8,10
						Tr.	55,48	7,56	8,23
20		HCl	$C_{14}H_{18}ClN_2O_2$	301,21	242	Cal.	55,82	6,02	9,30
						Tr.	55,53	6,08	9,35

TABLEAU I

Numéro de Code	Ar - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
						%	C	H	N
21		Base	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$	278,32	125	Cal.	64,73	6,88	10,07
						Tr.	64,47	7,00	10,00
22		1,05 HCl + 0,5 % H <sub>2</sub> O	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ + 0,5 % H <sub>2</sub> O + 0,05 HCl	365,97	> 260	Cal.	49,22	5,86	11,48
						Tr.	48,26	5,54	11,51
						Cal.			
						Tr.			
						Cal.			
						Tr.			

Les composés selon l'invention ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré une activité sur le système digestif (notamment comme accélérateurs de la motricité gastro-intestinale). Cette activité a été mise en évidence :

- 5                   - par le test de l'évacuation gastrique chez le rat, réalisé selon le protocole suivant : on administre par voie orale, chez des rats vigiles à jeun depuis 20 heures les composés selon l'invention simultanément à 20 billes d'acier. L'action sur l'évacuation gastrique des composés de formule (I) est appréciée 90 minutes après leur administration par le pourcentage d'animaux dont
- 10 l'estomac ne contient plus aucune bille, ces billes étant dénombrées par examen radiologique. Pour illustrer l'invention, on a rassemblé dans le tableau II ci-après quelques résultats obtenus avec les composés selon l'invention ;
- par le test du transit total chez le rat, réalisé selon le protocole suivant : on administre par voie orale, chez des rats vigiles à jeun depuis
- 15 20 heures les composés selon l'invention simultanément à 20 billes d'acier. Le jeûne est levé immédiatement après l'administration et les composés selon l'invention sont administrés une seconde fois à la même dose après un délai de 7 heures. Le transit total est apprécié 24 heures après la première administration des composés à tester, par le pourcentage d'animaux ayant évacué la tota-
- 20 lité des billes dans les fèces , les billes étant dénombrées par examen radiologique des rats et des fèces. Pour illustrer l'invention, on a rassemblé dans le tableau III ci-après quelques résultats obtenus avec les composés selon l'invention.

Par ailleurs, la toxicité aiguë est évaluée chez la souris selon la

25 méthode de MILLER et TAINTER décrite dans Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261, (1944).

TABLEAU II

5	Numéro de code des composés testés	Toxicité DL <sub>50</sub> - souris (mg/kg/i.p.)	Dose administrée (mg/kg/p.o.)	% d'animaux dont l'esto- mac ne contient plus de bille après 90 minutes
	2	105	5 10	75 100
10	3	110	2,5	100
	5	140	2,5	100
15	10	72	5	100

TABLEAU III

20	Numéro de code des composés testés	Toxicité DL <sub>50</sub> - souris (mg/kg/i.p.)	Dose administrée (mg/kg/p.o.)	% d'animaux ayant totale- ment évacué les billes après 24 heures
	2	105	1	64
	7	150	10	50
25	6	150	10	55
	17	140	1	57
30	18	160	1	38
	22	300	1	63

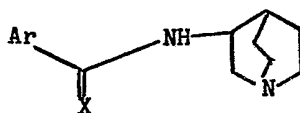
Comme le montrent les tableaux ci-dessus, l'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet l'emploi en thérapeutique des composés selon l'invention dans le domaine du système digestif et plus particulièrement comme accélérateur de la motricité gastro-intestinale et comme potentialisateur de médicament, notamment de médicaments analgésiques comme l'aspirine ou le paracétamol par exemple.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments, et notamment à titre de médicaments utiles dans le domaine du système digestif, les dérivés de formule (I), leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables et les hydrates de ces dérivés et sels.

L'invention s'étend enfin aux compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, au moins un des médicaments définis ci-dessus, en association avec un véhicule approprié. Ces compositions pourront être administrées par voie orale, sous forme de gélules, comprimés, dragées etc... contenant jusqu'à 500 mg de principe actif (en une ou plusieurs prises par jour) ou par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant jusqu'à 200 mg de principe actif (en une ou deux injections journalières).

REVENDICATIONS

1. Dérivés de l' amino-3 quinuclidine répondant à la formule générale :



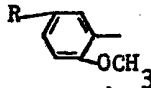
(I)

dans laquelle X représente :

- soit un atome de soufre, auquel cas Ar désigne le groupe (chloro-5 amino-4 méthoxy-2) phényle ;

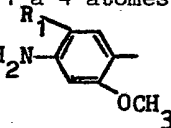
10 - soit un atome d'oxygène, auquel cas Ar désigne :

- . un noyau phényle substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkoxy inférieur,
- . un noyau phényle substitué par deux ou trois groupes alkoxy inférieur,
- . un groupe phényle de structure :



15 dans lequel R représente un atome d'halogène ou un groupe alkylcarbonyle dont le groupe alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone,

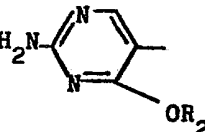
- . un groupe phényle de structure :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène,

20 . le groupe (fluoro-3 méthoxy-2) phényle, ou

- . un groupe pyrimidinyle-5 de structure :



25 dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle inférieur ou le noyau phényle ;

ainsi que leurs sels d'addition d'acide organique ou minéral et les hydrates de ces dérivés et sels.

30 2. Médicament utile notamment dans le domaine du système digestif, caractérisé en ce qu'il est constitué par l'un quelconque des composés objet de la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par au moins l'un des médicaments selon la revendication 2, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels X désigne un atome d'oxygène, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser

l'amino-3 quinuclidine avec un acide de formule :



5 dans laquelle Ar a les mêmes significations que dans la formule (I) quand X y représente un atome d'oxygène, par la méthode dite de "BOISSONNAS".

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels X désigne un atome d'oxygène, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser l'amino-3 quinuclidine avec un chlorure d'acide de formule :



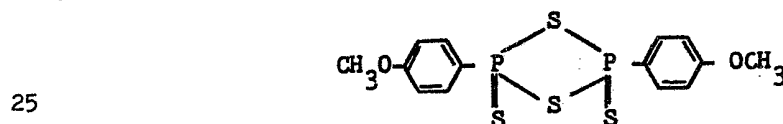
10 dans laquelle Ar a les mêmes significations que dans la formule (I) quand X y représente un atome d'oxygène.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en milieu aprotique et en présence d'un agent basique tel que la triéthylamine.

15 7. Procédé de préparation du composé de formule (I) pour lequel X représente un atome de soufre, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter le composé de formule (I) et de structure particulière :



par le réactif de "LAWESSON" :



8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en milieu aprotique et de préférence dans un mélange de benzène et de dioxanne.