



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1004034A3

NUMERO DE DEPOT : 8800702

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 15 Septembre 1992

---

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 20 Juin 1988 à 10h15  
à l' Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.  
Lichtstrasse 35, Ch-4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)(s) par : WYMANN Gérard, SANDOZ A.G., Département des Brevets et Marques - CH 4002 Bale SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVELLE 8ALPHA-ACYLAMINOERGOLINE, SA PREPARATION ET SON UTILISATION COMME MEDICAMENT.

Priorité(s) 23.06.87 DE DEA 3720656

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 15 Septembre 1992  
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.  
Directeur

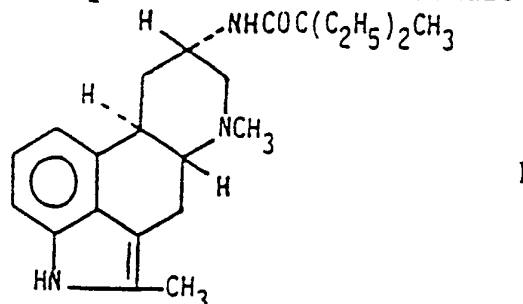
Nouvelle 8 $\alpha$ -acylaminoergoline, sa préparation et son utilisation comme médicament

La présente invention a pour objet une nouvelle 8 $\alpha$ -acylaminoergoline, sa préparation et son utilisation en thérapeutique comme médicament.

La demande de brevet britannique n° 2 152 507 décrit une vaste classe de 8 $\alpha$ -acylaminoergolines substituées qui exercent une activité inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine et de l'hormone lutéinisante ainsi qu'une activité antagoniste de l'apomorphine.

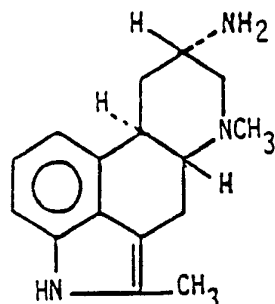
La Demanderesse a maintenant trouvé de façon surprenante qu'un composé de cette classe, qui n'a pas jusqu'à présent été spécifiquement décrit, possède des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes. Le nouveau composé exerce en particulier une activité neuroleptique puissante et de longue durée et est bien toléré, par exemple le nouveau composé possède de façon surprenante une faible tendance à provoquer des effets secondaires extrapyramidaux et endocriniens, comme il ressort des essais pharmacologiques décrits ci-après.

La présente invention concerne en particulier le N-[(5R,8S,10R)-2,6-diméthyl-ergoline-8-yl]-2-éthyl-2-méthyl-butanamide de formule I



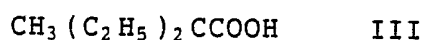
sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

L'invention concerne également un procédé de préparation du composé de formule I, procédé selon lequel on fait réagir la 8 $\alpha$ -amino-2,6-diméthylergoline de formule II



II

avec le composé de formule III



ou avec un dérivé réactif de ce composé, et on récupère le composé résultant de formule I sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

Le procédé peut être effectué selon les méthodes habituelles. Comme dérivés réactifs appropriés du composé de formule III on peut citer par exemple les halogénures d'acyle, en particulier le chlorure d'acyle, ou l'imidazolide. La réaction avec les halogénures d'acyle peut être effectuée de façon appropriée en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la base de Hünig, dans un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène. La réaction avec l'imidazolide (obtenu par exemple par réaction du composé de formule III avec le N,N-carbonyldiimidazole) peut avantageusement être effectuée dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'éthanol, par exemple à la température de reflux. Lorsque le composé de formule III est utilisé tel quel, la réaction est effectuée de façon appropriée en présence d'anhydride de l'acide propanephosphonique.

Le produit de départ de formule II est décrit dans la demande de brevet britannique n° 2 152 507.

Le composé de formule I peut être obtenu

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide, par exemple sous forme de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. La base libre du composé de formule I peut être transformée selon les méthodes habituelles en un sel d'addition d'acide et vice versa. Les sels d'addition d'acides appropriés et pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels avec des acides minéraux, par exemple le chlorhydrate, ainsi que les sels avec des acides organiques, par exemple l'oxalate ou l'hydrogéné-maléate, ce dernier étant le sel préféré.

Le composé de formule I présente d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peut donc être utilisé en thérapeutique comme médicament. Le composé de formule I exerce en particulier une activité neuroleptique puissante et de longue durée comme il ressort des essais suivants:

Le composé de formule I inhibe chez le rat les rongements provoqués par l'apomorphine. On opère selon une méthode basée sur le protocole de P.A. Janssen et col., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 10, 1003-1005 (1960):

Des groupes de 3-6 rats (mâles et femelles, d'un poids de 90-160 g et de souche Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, R.F.A.) reçoivent la substance à essayer par voie orale et, après un temps pré-déterminé, reçoivent par voie intra-veineuse 2,0 mg/kg de chlorhydrate d'apomorphine en solution dans l'eau. On place les animaux dans des cages individuelles garnies de carton ondulé. 10, 20 et 30 minutes après l'administration de l'apomorphine, on observe chaque rat pendant 1 minute. Lorsque l'on constate des rongements pendant la période d'observation, l'observation est considérée comme positive. On obtient ainsi 3 évaluations par rat. La dose super-maximale d'apo-

morphine produit invariablement des rongements chez tous les animaux témoins et à tous les temps d'observation. On note le nombre d'observations positives dans le nombre total d'observations par groupe de traitement. On prend comme dose seuil la dose de substance qui provoque une inhibition de 100% des rongements provoqués par l'apomorphine. Après un pré-traitement de 3 heures, la dose seuil pour le composé de formule I est de 0,2 mg/kg par voie orale, et après un pré-traitement de 6 heures, elle est également de 0,2 mg/kg par voie orale.

En outre, le composé de formule I possède une affinité pour les sites de liaison de la dopamine comme il résulte du déplacement des ligands  $^3\text{H}$  de leurs sites de liaison respectifs dans les homogénats de tissus cérébraux.

L'affinité pour les sites de liaison D-1 de la dopamine [cf. W. Billard et col., *Life Sci.* 35, 1885-1893 (1984)] en utilisant comme ligand la  $^3\text{H}$ -(R)-(+)-8-chloro-7-hydroxy-3-méthyl-5-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépine ( $^3\text{H}$ -SCH 23390) est déterminée comme suit:

On homogénise du tissu frais de striatum de veau dans 20 fois son volume de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C) en utilisant un homogénéiseur pour tissus Polytron. On centrifuge l'homogénat pendant 10 minutes à 50 000 g (4°C) et on élimine le surnageant. On remet en suspension le culot de centrifugation dans le même tampon, on incube la suspension pendant 20 minutes à 37°C et on centrifuge à nouveau. On refroidit à -20°C le culot de centrifugation et on le stocke à la même température jusqu'à son utilisation pour un essai de détermination de l'affinité aux sites de liaison. Pour l'essai, le culot de centrifugation est remis en suspension dans du tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 37°C,

contenant 120 mM de NaCl) de sorte que le volume final de 2 ml contienne des membranes correspondant à environ 5 mg de tissu original. On ajoute du  $^3\text{H}$ -SCH 23390 pour obtenir une concentration finale de 0,1 nM. Les échantillons pour la détermination de l'affinité non spécifique aux sites de liaison contiennent en outre 1  $\mu\text{M}$  de SCH 23390 non marqué. On ajoute le composé à essayer à 5 à 9 concentrations différentes. On incube les échantillons pendant 50 minutes à 37°C puis on les filtre sous vide sur des filtres Whatman GF/B. On rince les filtres 2 fois avec 5 ml de tampon Tris-HCl refroidi par de la glace et on détermine la radioactivité des filtres à l'aide d'un compteur à scintillation liquide. On détermine la valeur  $\text{CI}_{50}$  (c'est-à-dire la concentration de substance à essayer qui inhibe de 50% la liaison spécifique du  $^3\text{H}$ -SCH 23390), par analyse de régression linéaire à partir des diagrammes de Hill. La  $\text{CI}_{50}$  du composé de formule I est d'environ 50 nM.

L'affinité élevée du composé pour les sites de liaison D-2 de la dopamine peut être déterminée selon l'essai de fixation de la  $^3\text{H}$ -spipérone [cf. S. Urwyler et D. Coward, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 335, 115-122 (1987)]. En procédant comme décrit plus haut pour l'essai de fixation du  $^3\text{H}$ -SCH 23390 on prépare des membranes de striatum de veau. On remet en suspension les culots de centrifugation dans 50 mM de tampon Tris-HCl (pH 7,7) contenant 120 mM de NaCl, de façon à obtenir une concentration en membranes correspondant à 4 mg de tissu original pour 4 ml de volume de l'échantillon. On ajoute 0,5  $\mu\text{M}$  de cinansérine pour empêcher la liaison de la  $^3\text{H}$ -spipérone aux récepteurs  $5\text{HT}_2$ . La concentration en  $^3\text{H}$ -spipérone est de 0,1 nM; les échantillons pour la détermination de l'affinité non spécifique aux sites de liaison reçoivent en plus 5  $\mu\text{M}$  d'halopéridol. On incube les

échantillons pendant 40 minutes à la température ambiante, on filtre et on détermine la radioactivité du filtre à l'aide d'un compteur à scintillation liquide comme décrit plus haut. Dans cet essai, le composé de formule I a une  $CI_{50}$  d'environ 20 nM.

Le composé de formule I est bien toléré chez les souris jusqu'à une dose de 100 mg/kg administrée par voie orale. La dose non toxique chez le chien après 4 semaines de traitement est de 3 mg/kg/jour par voie orale.

Un effet secondaire indésirable typique de la plupart des neuroleptiques sur les fonctions endocriniennes, est l'augmentation de la sécrétion de la prolactine.

Le composé de formule I exerce chez le rat une influence sur les taux de prolactine dans le sérum des rats uniquement à des doses élevées ( $\geq 10$  mg/kg), comme il ressort de l'essai suivant après administration par voie sous-cutanée [cf. E. Flückiger et col., *Experientia* 34, 1330-1331 (1978)]:

24 heures avant l'essai on amène dans une salle d'expérience des rats mâles de souche OFA d'un poids d'environ 250 g. On les place dans des cages appropriées par groupes de 10. Après le traitement expérimental, on les maintient seuls avec libre accès à la nourriture et à l'eau. On administre par voie sous-cutanée des doses diverses du composé ou du véhicule à des groupes de 5 animaux. Dans cet essai classique, on décapite les animaux 4 heures après le traitement. On congèle le sérum des animaux jusqu'à son analyse. On mesure ensuite le taux de prolactine dans le sérum à l'aide de la méthode de dosage radio-immunologique. Les taux de prolactine dans le sérum sont exprimés en ng/ml en termes de prolactine standard NIAMD-RPrl-RP1. Après administration par voie sous-cutanée de 10 mg/kg du

composé de formule I, on ne constate qu'une augmentation modérée des taux de prolactine chez les rats mâles au bout de 4 heures.

L'administration du composé de formule I par voie orale ne provoque qu'un faible effet sur les taux de prolactine. L'essai est effectué de la manière suivante:

Des rats mâles (120-140 g, de souche Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, R.F.A.) sont soumis à des cycles de lumière et d'obscurité de 12 heures (lumière de 6 heures à 18 heures). Le soir précédant l'essai, on marque les animaux pour les identifier et on les place dans des cages de makrolon (type 3) par groupes de 4. Le matin suivant, les rats de chaque groupe reçoivent 10 mg/kg par voie orale de la substance à essayer ou d'un placebo (solution saline normale + 2 gouttes d'HCl). On décapite les animaux 2, 4, 8, 16 ou 24 heures plus tard, on recueille des échantillons de sang dans des tubes en plastique et on les centrifuge pour obtenir le sérum que l'on stocke ensuite à -20°C jusqu'à l'analyse. On mesure le taux de prolactine dans le sérum selon la méthode de dosage radioimmunologique telle que décrite par A. Häusler et col., dans *J. Ultrastruct. Res.* 64, 74 (1978). Le composé de formule I diminue de façon significative les taux de prolactine dans le sang au bout de 4 à 8 heures après administration par voie orale de 10 mg/kg. Au bout de 16 heures, on observe une augmentation significative qui diminue plus tard (24 heures) pour atteindre la normale.

Le faible effet sur les taux sériques de prolactine réduit la probabilité d'effets secondaires endocriniens indésirables, par exemple la galactorrhée ou la gynécomastie.

Le composé de formule I possède en outre des

propriétés pharmacologiques qui indiquent une faible tendance à provoquer des effets secondaires extrapyramidaux. Par exemple, le composé exerce seulement une faible activité cataleptogène dans l'essai basé sur celui décrit par G. Stille et col., dans *Arzneim.-Forsch.* 21, 252-255 (1971). Dans cet essai, des groupes de 4-8 rats mâles et femelles (120-170 g, de souche Sprague-Dawley, Süddeutsche Tierfarm, Tuttlingen, R.F.A.) reçoivent la substance à essayer par voie orale. A des intervalles de temps spécifiques après le traitement, on évalue la catalepsie de chaque rat en plaçant les pattes antérieures sur des blocs de 7 cm de hauteur. On mesure le temps pendant lequel l'animal reste dans cette position non naturelle, jusqu'à un maximum de 45 secondes. La dose seuil est la dose finale qui provoque encore une catalepsie d'une durée supérieure à 10 secondes. Dans cet essai le composé de formule I a une dose seuil de 5 mg/kg par voie orale, déterminée pendant une période de 8 heures. Cette dose est au moins 25 fois supérieure à celle requise pour supprimer les rongements provoqués par l'apomorphine. En outre, le composé présente des propriétés semblables à celles des agonistes de la dopamine, comme il résulte du fait qu'il exerce des effets moteurs stimulants chez les animaux ayant subi une altération de la neurotransmission dopaminergique. Par exemple, chez les rats présentant une lésion unilatérale de la substantia nigra induite par la 6-OHDA (6-hydroxydopamine) [c'est-à-dire chez le rat de Ungerstedt, voir J.M. Vigouret et col., *Pharmacology* 16, (Suppl. 1), 156-173 (1978)] le composé de formule I provoque un comportement de rotation contralatéral à la lésion de longue durée à des doses relativement faibles (0,5 mg/kg par voie orale: 950 rotations en l'espace de 7 heures).

En raison de son affinité élevée pour les

sites de liaison D-1 et D-2 de la dopamine et de son effet inhibiteur sur les rongements provoqués par l'apomorphine et des autres essais indiqués plus haut, le composé de formule I est indiqué pour une utilisation comme neuroleptique bien toléré, par exemple pour le traitement de troubles psychotiques tels que la schizophrénie, des syndromes psychotiques provoqués par des médicaments antiparkinsoniens ou de troubles psychiatriques fréquemment associés à une démence sénile (paranoïa). En outre, en raison des résultats obtenus dans les essais effectués sur les rats de Ungerstedt, le composé de formule I est également indiqué pour une utilisation dans le traitement de la schizophrénie présentant des symptômes négatifs. Grâce à ses propriétés semblables à celles des agonistes de la dopamine comme il ressort des essais sur le rat de Ungerstedt, le composé de formule I est également approprié pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Pour ces indications, la dose appropriée dépend bien sûr par exemple du mode d'administration et de la nature et de la gravité des conditions à traiter. Toutefois, une dose quotidienne appropriée est comprise entre environ 1 et environ 50 mg, de préférence entre 5 et 40 mg de substance active, administrée avantageusement en doses fractionnées jusqu'à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires, ou sous une forme à libération prolongée.

Le composé de formule I peut être administré sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable. De tels sels peuvent être préparés selon les méthodes habituelles et ont le même ordre d'activité que la base libre.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant le composé de formule I, sous forme de base libre ou d'un sel d'ad-

dition d'acide pharmaceutiquement acceptable, en association avec au moins un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Le composé de formule I peut être administré selon l'un quelconque des modes d'administration habituels, en particulier par voie entérale, de préférence par voie orale, par exemple sous forme de comprimés ou de gélules, ou par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions ou de suspensions injectables. Pour l'administration par voie orale, par exemple sous forme de comprimés ou de gélules, on peut mélanger le composé de formule I ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, avec des excipients pharmaceutiques habituels, par exemple des diluants inertes tels que le lactose, le mannitol, le sulfate de calcium, la cellulose micro-cristalline; des agents de désintégration tels que l'amidon, le sel de sodium de la carboxyméthyl-cellulose, le sel de sodium du carboxyméthylamidon, l'acide alginique, la crospovidone; des liants comme les dérivés de la cellulose (méthylcellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose), la povidone, la gélatine; des lubrifiants tels que la silice, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium ou de calcium; des huiles hydrogénées telles que l'huile de ricin, les esters glycéryliques, par exemple le palmitostéarate, et/ou des aromatisants, des colorants et des édulcorants. Les comprimés peuvent être non enrobés ou enrobés selon des techniques connues afin de retarder la désintégration et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et produire ainsi une action prolongée. Pour une administration par voie parentérale on peut utiliser des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses appropriées.

Les doses unitaires contiennent par exemple

d'environ 0,25 à environ 25 mg de composé de formule I ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon les méthodes habituelles.

Pour la préparation de comprimés, on peut mélanger le composé de formule I avec le lactose et granuler le mélange avec de l'eau, une solution d'alginate de sodium à 0,5% ou d'hydroxypropylméthylcellulose à 5%. On met le granulé sec sous forme de comprimés en présence d'environ 20% d'amidon de maïs et de 1% de stéarate de magnésium. On peut ainsi obtenir des comprimés ayant la composition suivante:

<u>Ingrédients</u>	<u>Comprimé</u> <u>Poids (mg)</u>
Composé de formule I (hydrogéo-maléate)	10
Lactose	100
Amidon de maïs	30
Hydroxypropylméthylcellulose	7,5
Stéarate de magnésium	1,5
Silice	1
	-----
	150

Ces comprimés, munis d'une fente, peuvent être administrés par voie orale à une dose de 1/2 à 1 comprimé 1 à 4 fois par jour.

Les gélules peuvent contenir la substance active seule ou en association avec un excipient solide inerte, par exemple comme indiqué plus haut.

Les gélules contenant les ingrédients ci-dessous peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et sont administrées à une dose de 1 gélule 1 à 4 fois par jour.

<u>Ingrédients</u>	<u>Gélule</u>
	<u>Poids (mg)</u>
Composé de formule I (hydrogéo-maléate)	10
Excipient solide inerte (amidon de maïs, lactose, aérosil, stéarate de magnésium)	190

On peut également préparer des comprimés et des gélules contenant 20 mg de composé de formule I.

On peut préparer selon les méthodes habituelles une solution injectable ayant la composition suivante. La solution injectable est appropriée pour une administration quotidienne unique.

<u>Ingrédients</u>	<u>Solution injectable</u>
	<u>stérile (poids en</u>
	<u>mg/ml)</u>
Composé de formule I (hydrogéo-maléate)	5,0
Chlorure de sodium	9,0
Alcool éthylique	150,0
Hydrogéo-carbonate de sodium jusqu'à pH 7	q.s.
Eau pour injection	qsp 1 ml

On peut filtrer la solution à travers un filtre stérile de 0,2  $\mu$ m et on la verse dans des ampoules sous des conditions aseptiques. Les ampoules sont mises sous anhydride carbonique.

L'invention concerne également l'utilisation du composé de formule I, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, comme médicament, par exemple comme neuroleptique et comme antiparkinsonien, et spécialement pour toutes les indications mentionnées plus haut.

L'invention concerne en outre l'utilisation du composé de formule I, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles psychotiques ou de la maladie de Parkinson.

L'exemple suivant illustre la présente invention sans en limiter la portée. Dans cet exemple, les températures sont indiquées en degré Celsius et sont non corrigées. La valeur  $[\alpha]_D^{20}$  est également non corrigée.

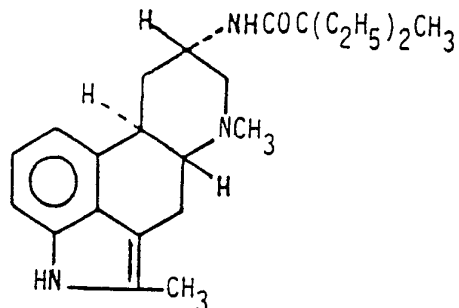
**Exemple: N-[(5R,8S,10R)-2,6-diméthyl-ergoline-8-yl]-2-éthyl-2-méthyl-butanamide**

On refroidit à 4° une suspension de 68 g de 2,6-diméthyl-8  $\alpha$ -aminoergoline dans 1,5 l de dichlorométhane et on la traite par 78 ml de triéthylamine. On traite le mélange goutte à goutte, sous agitation et en l'espace de 25 minutes, par 40,5 g de chlorure de 2-méthyl-2-éthyl-butyryle. On agite le mélange pendant 30 minutes, on le verse dans 3 l d'eau, on sèche la phase organique sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et on la concentre. On chromatographie le résidu sur 800 g de gel de silice avec, comme éluant, un mélange dichlorométhane/méthanol (98:2), ce qui donne le composé du titre; après cristallisation dans l'éther diéthylique, il fond à 191-192°.

Pour la préparation de l'hydrogéné-maléate on dissout 57,3 g de la base dans 500 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 18,09 g d'acide maléique dans 250 ml d'éthanol. La cristallisation qui commence est complétée par refroidissement à 4°. On filtre et on sèche les cristaux, ce qui donne l'hydrogéné-maléate du composé du titre: F = 232-233°.  $[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$  (C = 1,0 dans le diméthylformamide).

## REVENDECATIONS

1. Le N-[(5R,8S,10R)-2,6-diméthyl-ergoline-8-yl]-2-éthyl-2-méthyl-butanamide de formule I

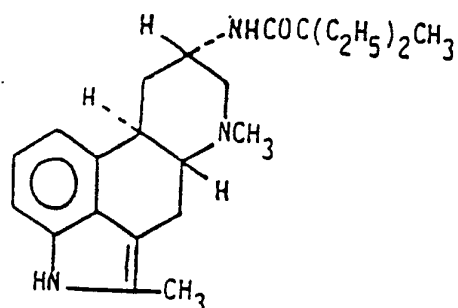


I

et ses sels d'addition d'acides.

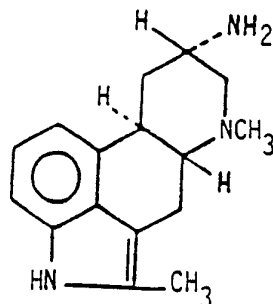
2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme d'hydrogéné-maléate.

3. Un procédé de préparation du N-[(5R,8S,10R)-2,6-diméthyl-ergoline-8-yl]-2-éthyl-2-méthyl-butanamide de formule I



I

et de ses sels d'addition d'acides, caractérisé en ce qu'on fait réagir la 8 $\alpha$ -amino-2,6-diméthylergoline de formule II



II

avec le composé de formule III



ou avec un dérivé réactif de ce composé, et on récupère le composé de formule I ainsi obtenu sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

4. Le composé selon la revendication 1 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour l'utilisation comme médicament.

5. Le composé selon la revendication 1 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour l'utilisation comme neuroleptique.

6. Le composé selon la revendication 1 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, pour l'utilisation comme antiparkinsonien.

7. Le composé pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme d'hydrogéo-maléate.

8. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le composé selon la revendication 1 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

9. Une composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient le composé selon la revendication 1 sous forme d'hydrogéo-maléate.

10. L'utilisation du composé de formule I selon la revendication 1, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles psychotiques ou de la maladie de Parkinson.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8800702  
BO 1036

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,A	DE-A-3 500 251 (SANDOZ PATENT GmbH) * Pages 1-6, revendications 1,3,4,6,8-10; page 20, exemples 21,23; page 16, lignes 1-4,14-17 * ---	1,3-6,8 ,10	C 07 D 457/12 A 61 K 31/48
A	GB-A-2 169 291 (SANDOZ LTD) * Pages 5-6; revendications 1-4,6,7,11-13; page 2, exemple 1; page 3, exemple 5b; page 2, lignes 55-57; page 4, lignes 16-17,23-25 * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 457/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
15-07-1991		FINK D.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8800702  
BO 1036

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24/07/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication-
DE-A- 3500251	18-07-85	AT-B- 391317	25-09-90
		AT-B- 392640	10-05-91
		AU-B- 609539	02-05-91
		AU-A- 2506688	23-02-89
		AU-A- 2506788	02-03-89
		AU-B- 583489	04-05-89
		AU-A- 3760985	18-07-85
		BE-A- 901456	08-07-85
		CA-A- 1245640	29-11-88
		CH-A- 664568	15-03-88
		FR-A, B 2560196	30-08-85
		GB-A, B 2152507	07-08-85
		JP-A- 60174783	09-09-85
		LU-A- 85725	22-10-85
		NL-A- 8500008	01-08-85
		SE-B- 460420	09-10-89
		SE-A- 8500107	13-07-85
US-A- 4950672	21-08-90		
-----			
GB-A- 2169291	09-07-86	AT-B- 387776	10-03-89
		AU-B- 589933	26-10-89
		AU-A- 5156185	03-07-86
		BE-A- 903912	20-06-86
		CH-A- 666035	30-06-88
		DE-A- 3544365	03-07-86
		FR-A, B 2575159	27-06-86
		JP-A- 61158980	18-07-86
		LU-A- 86226	25-06-86
		NL-A- 8503426	16-07-86
		SE-A- 8506125	25-06-86
		US-A- 4791115	13-12-88
-----			