

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 12367**

(54) Nouveaux dérivés du dibenz[cd,f]indole, leur préparation et leur application comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 209/90; A 61 K 31/40.

(22) Date de dépôt..... 22 juin 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Suisse, 27 juin 1980, n° 4972/80; Grande-Bretagne, 24 novembre 1980, n° 8037586.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 53 du 31-12-1981.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ SA, société par actions, résidant en Suisse.

(72) Invention de : Rudolf K. A. Giger.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Sandoz Huningue SA,  
av. de Bâle, BP 29, 68330 Huningue.

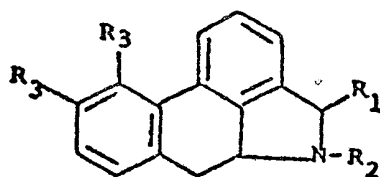
## 1

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du phénanthrène, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 Le brevet belge n° 877 169 décrit une classe de dérivés du 4,5,5a,6-tétrahydro-dibenz[cd,f]indole exerçant une action stimulante sur les récepteurs dopaminergiques centraux. Tous les composés décrits spécifiquement dans ce brevet et contenant des groupes  
10 alkyle fixés aux positions 4 et 5, sont des composés dont l'un des groupes alkyle est un groupe méthyle. En poursuivant ses recherches, la Demanderesse a maintenant trouvé qu'un groupe de dérivés du (4R\*,5aS\*)-  
15 4,5,5a,6-tétrahydro-dibenz[cd,f]indole comportant des groupes éthyle et/ou n-propyle aux positions 4 et 5, composés qui ne sont ni décrits ni suggérés spécifiquement dans le brevet belge, possèdent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes; ils se signalent entre autres par une action de  
20 longue durée et/ou par une activité remarquable comme agents dopaminergiques centraux et leur bonne tolérance.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés répondant à la formule I

25



(I)

30 dans laquelle les symboles  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe éthyle ou n-propyle, et les symboles  $R_3$  sont identiques et représentent un  
35 groupe hydroxy ou acyloxy, sous forme de racémiques ayant la configuration relative

4R\*, 5aS\*, ou

sous forme d'isomères optiquement actifs ayant la configuration absolue 4S, 5aR.

Les restes acyloxy représentés par les  
5 symboles  $R_3$  sont avantageusement des restes répondant à la formule  $R_a - CO - O -$  dans laquelle  $R_a$  représente un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de  
10 carbone, un reste phényle ou un reste hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons.

Lorsque  $R_a$  représente un reste alkyle, ce dernier peut contenir avantageusement de 1 à 17 atomes de carbone, de préférence de 1 à 7 atomes de carbone,  
15 et peut être linéaire ou ramifié.

$R_a$  peut représenter un groupe alkyle substitué dont la chaîne alkyle contient avantageusement de 1 à 5 atomes de carbone. Il s'agit avantageusement d'un groupe alkyle monosubstitué. Comme exemples de  
20 substituants, on peut citer les halogènes, un reste phényle et les groupes carboxy, hydroxy, amino, alkylamino contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, dialkylamino dont les restes alkyle contiennent chacun de  
25 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio contenant de 1 à 4 atomes de carbone, phénoxy, 1-pyrrolidinyle, pipéridino ou morpholino; avantageusement, le substituant est un reste phényle.  $R_a$  peut aussi représenter un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone et substitué  
30 par un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone.

Lorsque  $R_a$  représente un reste phényle ou un groupe alkyle substitué par un reste phényle, le reste phényle en question peut être un groupe  
35 phényle non substitué, un groupe phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants identiques ou différents choisis

parmi les atomes d'halogène et les groupes trifluorométhyle, alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio contenant de 1 à 4 atomes de carbone et dialkylamino dont les restes alkyle contiennent chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe phényle substitué par un groupe méthylènedioxy. Le groupe phényle est, de préférence mono- ou disubstitué.

Lorsque  $R_a$  représente un groupe alkyle substitué par un reste phényle,  $R_a$  signifie de préférence un groupe benzyle. Le noyau du reste phényle peut porter des substituants choisis par exemple parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone et alkylthio contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Lorsque  $R_a$  représente un reste hétérocyclique, il s'agit de préférence d'un hétérocycle contenant un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre comme seul hétéroatome, comme par exemple la pyridine, le thiophène ou le furanne.

$R_a$  signifie de préférence un groupe alkyle contenant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle non substitué, un groupe phényle mono- ou disubstitué par un atome de chlore ou de fluor, par un groupe trifluorométhyle ou par un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzyle ou un groupe benzyle mono- ou disubstitué par un atome de chlore ou de fluor ou par un groupe alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

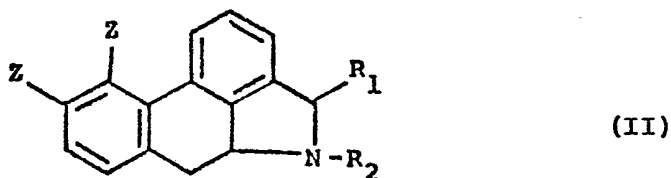
Par halogène, on entend le chlore, le brome ou le fluor, de préférence le chlore ou le fluor.

Dans un groupe de composés préférés de formule I,  $R_1$  signifie un groupe n-propyle et  $R_2$  représente un groupe éthyle. Dans un autre groupe de composés préférés de

formule I,  $R_1$  et  $R_2$  sont identiques et signifient chacun un groupe éthyle ou n-propyle. Dans les composés de formule I, les substituants  $R_3$  signifient de préférence un groupe hydroxy. Les composés préférés de l'invention sont les isomères optiques (4S,5aR).

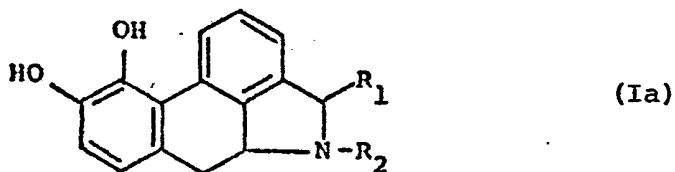
Conformément au procédé de l'invention, pour préparer les composés de formule I

a) on scinde les groupes éthers Z dans un composé de formule II



15 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données et Z signifie un groupe éther susceptible d'être scindé, sous forme de racémique ayant la configuration relative 4R\*,5aS\*, ou sous forme d'isomère optiquement actif ayant la configuration absolue 4S,5aR,

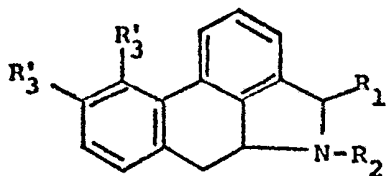
20 ce qui donne les composés correspondants de formule Ia



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données, ou

b) on acyle les composés de formule Ia mentionnés ci-dessus, sous forme de racémiques ayant la configuration relative 4R\*,5aS\* ou sous forme d'isomères activement actifs ayant la configuration absolue 4S,5aR,

ce qui donne les composés correspondants de formule Ib



(Ib)

5 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations déjà  
données et les substituants R<sub>3</sub> sont identiques et  
10 signifient des groupes acyloxy.

La scission des groupes éthers selon le  
procédé décrit sous a), peut être effectuée selon  
les méthodes habituellement utilisées pour scinder  
les groupes éther. La réaction peut être effectuée  
15 par exemple en traitant les produits de départ par  
un acide minéral fort comme par exemple l'acide  
bromhydrique ou l'acide iodhydrique, à une tempéra-  
ture d'au moins 100°, de préférence à une température  
comprise entre 100° et le point d'ébullition du mélange  
20 réactionnel, en particulier à 130°. Le symbole Z  
représente de préférence un groupe méthoxy.

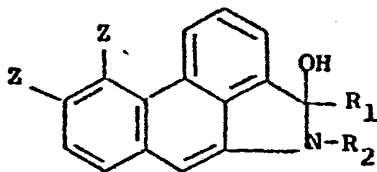
L'acylation selon le procédé décrit sous b),  
peut être effectuée selon les méthodes connues  
pour acyler sélectivement les groupes phénoliques  
25 en présence d'une fonction amine. Comme agent d'acyla-  
tion, on peut par exemple utiliser un dérivé fonctionnel  
d'un acide tel qu'un chlorure d'acide, un bromure  
d'acide ou un anhydride d'acide. On procède avantageu-  
sement en faisant réagir le chlorure d'acide en présence  
30 d'acide trifluoroacétique à une température comprise  
entre 20° et le point d'ébullition du mélange réactionnel,  
ou en présence de pyridine à une température comprise  
entre 0° et la température ambiante.

Les composés de formule I ainsi obtenus  
35 peuvent ensuite être isolés du mélange réactionnel  
et purifiés selon les méthodes habituelles. Le cas

échéant, on peut transformer les bases libres de formule I en leurs sels d'addition d'acides; à partir des sels, on peut libérer les bases de formule I selon les méthodes connues. Les acides appropriés pour la formation des sels sont par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide tartrique, l'acide di-O,O-p-toluoyl-D- ou L-tartrique et l'acide bromhydrique.

A partir de produits de départ racémiques, on obtient les composés de formule I sous forme de racémiques. A partir de produits de départ optiquement actifs ayant la configuration 4S,5aR, on obtient les isomères optiquement actifs de formule I ayant la configuration 4S,5aR. On peut séparer les énantiomères 4S,5aR à partir des racémiques selon des méthodes connues, par exemple par cristallisation fractionnée des sels diastéréoisomères, par exemple les sels qu'ils forment avec l'acide (+)-di-O,O-p-toluoyl-D-tartrique ou l'acide (-)-di-O,O-p-toluoyl-L-tartrique. La résolution des racémiques en leurs isomères optiquement actifs peut être effectuée de préférence à une étape avancée de la synthèse, par exemple avant l'élimination des groupes éthers.

Les produits de départ de formule II peuvent être obtenus par réduction des composés de formule III



(III)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et Z ont les significations déjà données.

La réduction des composés de formule III peut être effectuée avantageusement sous des conditions acides, appropriées pour la réduction d'une énamine ou imine. On peut par exemple utiliser du zinc dans un acide minéral aqueux, de préférence l'acide

chlorhydrique, avantageusement en présence d'un sel  
de mercure (II) , par exemple le chlorure de mercure (II).  
On opère avantageusement par exemple dans l'éthanol,  
et à une température comprise entre 50° et la tempéra-  
5 ture d'ébullition du mélange réactionnel.

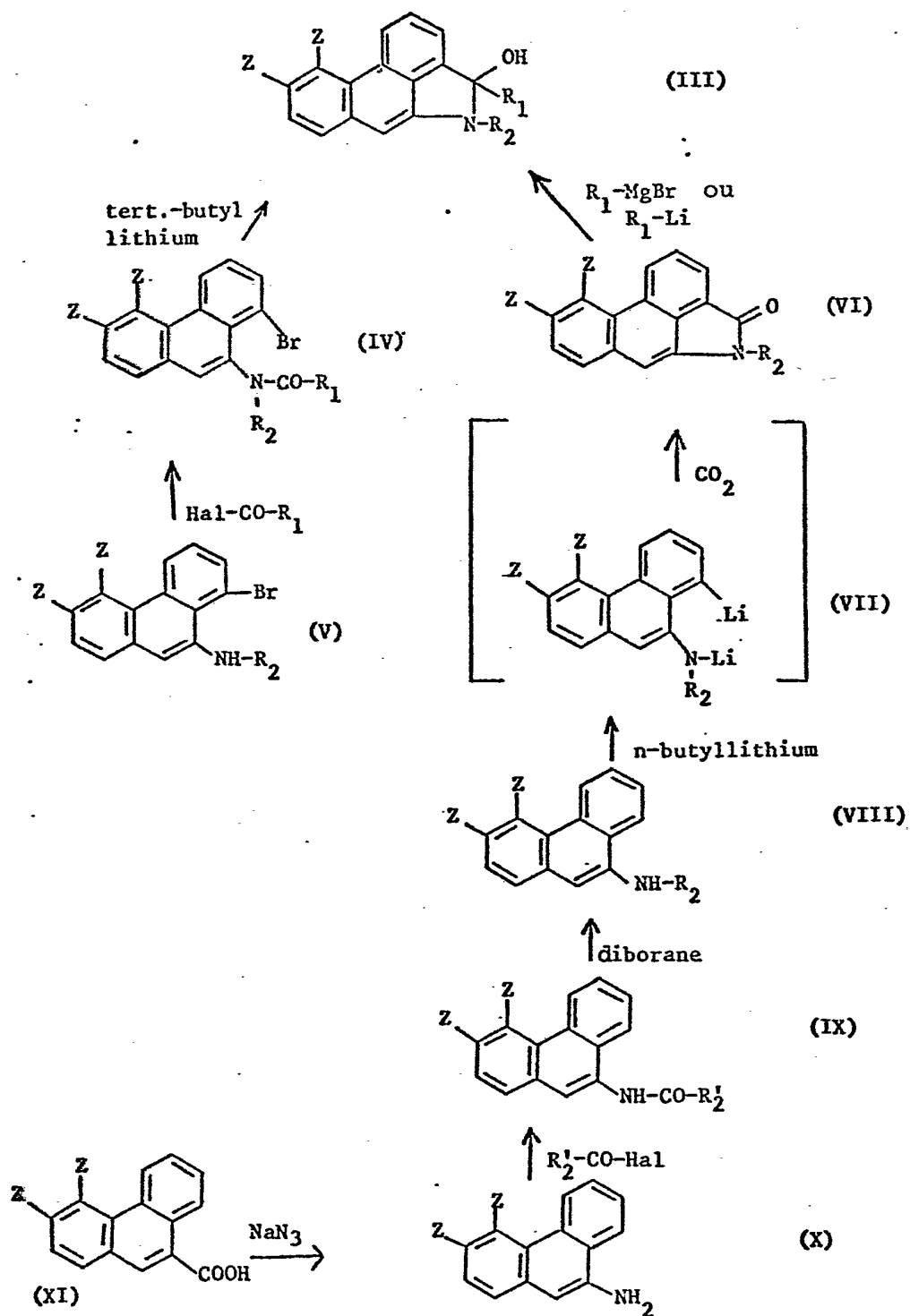
Les produits de départ de formule III peuvent  
être obtenus par exemple selon le schéma réactionnel  
suivants :

10

(formules voir page suivante)

15





Dans ce schéma réactionnel, les symboles Z, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations déjà données et R'<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle. Les réactions indiquées dans ce schéma peuvent être effectuées  
5 selon des méthodes connues et les produits finals résultant de ces réactions peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles.

Dans les produits intermédiaires de ce schéma réactionnel, les groupes éthers Z représentent de préférence des  
10 groupes méthoxy.

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci peuvent être préparés selon des méthodes connues. Ainsi, les dérivés du phénanthrène de formule XI, utilisés comme produits de départ,  
15 sont décrits par exemple dans Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, vol. 13, Tricyclic compounds, Elsevier Publishing Company Inc. New York (1946).

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.  
20 Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius et sont données non corrigées.

#### Exemple 1

a) 9-(N-éthyl-N-butyryl-amino)-3-bromo-3,4-diméthoxy-phénanthrène

25 Tout en agitant, on ajoute goutte à goutte, sous atmosphère d'azote et en l'espace de 20 minutes, une solution de 50 g (138 mM) de 9-éthylamino-8-bromo-3,4-diméthoxy-phénanthrène dans 57,5 ml (333 mM) de N-éthyl-diisopropylamine et 420 ml de chlorure de  
30 méthylène, à une solution de 28,8 ml (276 mM) de chlorure de butyryle dans 420 ml de chlorure de méthylène. Au cours de l'addition, on maintient le mélange réactionnel à la température ambiante par refroidissement au bain de glace. On traite ensuite  
35 selon des méthodes connues la solution rouge jaune ainsi obtenue, ce qui donne le 9-(N-éthyl-N-butyryl-

amino)-8-bromo-3,4-diméthoxy-phénanthrène; il fond à 102-104°.

b) (4RS)-5-éthyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-diméthoxy-4n-propyl-dibenz[cd,f]indole

5           On dissout sous agitation 25 g (58,14 mM) de 9-(N-éthyl-N-butyryl-amino)-8-bromo-3,4-diméthoxy phénanthrène dans 450 ml de tétrahydrofurane anhydre et on refroidit la solution ainsi obtenue à -25° avec un bain de chlorure de méthylène et de neige carbonique. A ce mélange, on ajoute goutte à goutte en l'espace de 10 4 minutes 73 ml (116,28 mM) d'une solution 1,7 molaire de tert.-butyllithium dans du pentane. Après avoir laissé s'élever la température du mélange à +5° en 15 l'espace de 30 minutes, on verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'un mélange de glace et d'eau, on l'extrait à 3 reprises avec, à chaque fois, 500 ml de chlorure de méthylène, on lave les phases organiques avec de l'eau, on les sèche et on les évapore. Après avoir séché 20 le résidu d'évaporation sous vide poussé, on obtient le (4RS)-5-éthyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole sous la forme d'une mousse vert jaune.

c) (<sup>+</sup>)-(4R\*,5aS\*)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

25           Tout en agitant, on ajoute une suspension de 40,6 g (116 mM) de (4RS)-5-éthyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-diméthoxy-4-n-propyldibenz[cd,f]indole dans 1060 ml d'éthanol à une suspension de 140 g de poudre de zinc et 31,6 g (116 mM) de chlorure de mercure (II) dans 1060 ml d'eau distillée (on peut 30 également inverser l'ordre et ajouter la poudre de zinc et le chlorure de mercure au dibenzo-indole). Après avoir chauffé le mélange réactionnel au reflux, on y ajoute goutte à goutte, en l'espace de 15 à 20 35 minutes, 360 ml d'acide chlorhydrique à 18% et on chauffe le tout au reflux pendant la nuit tout en

agitant. On refroidit ensuite le mélange réactionnel à la température ambiante, on le filtre et on lave l'amalgame de zinc avec 500 ml de chlorure de méthylène. On alcalinise le filtrat par addition d'un litre d'ammoniaque concentrée et on extrait la phase alcaline à une reprise avec 1 litre de chlorure de méthylène et à deux reprises avec, à chaque fois, 500 ml de chlorure de méthylène. Après avoir réuni les phases organiques, on lave la solution résultante avec de l'eau, on la sèche et on l'évapore. On chromatographie ensuite l'huile obtenue, sur gel de silice en utilisant, comme éluant, du chlorure de méthylène avec 2% de méthanol, ce qui donne le (+)-(4R\*,5aS\*)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole sous la forme d'une huile.

#### Exemple 2

Le (4RS)-5-éthyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-diméthoxy-4-n-propyldibenz[cd,f]indole obtenu à l'exemple 1b), peut également être préparé comme décrit ci-après :

##### a) 9-amino-3,4-diméthoxyphénanthrène

On ajoute sous atmosphère d'azote et à la température ambiante un mélange de 430 ml (3,08 moles) d'anhydride trifluoro-acétique et 430 ml (5,62 moles) d'acide trifluoroacétique, à 53,6 g (0,19 mole) d'acide 3,4-diméthoxy-phénanthrène-9-carboxylique et on agite le tout pendant 10 minutes. Après avoir refroidi le mélange à -5°, on y ajoute avec précaution 15,2 g (0,234 mole) d'azidure de sodium sous forme solide et on agite le mélange pendant 3 heures à 2°. On verse ensuite le mélange sur de la glace et on traite selon les méthodes habituelles la suspension obtenue, ce qui donne le 9-amino-3,4-diméthoxy-phénanthrène sous la forme d'un produit solide. Le chlorhydrate de ce composé fond à une

température supérieure à 215° avec décomposition.

b) 9-acétylamino-3,4-diméthoxy-phénanthrène

On ajoute 55 ml (0,319 mole) de N-éthyl-diisopropylamine à une solution de 38,2 g (0,151 mole) de 9-amino-3,4-diméthoxy-phénanthrène dans 200 ml de chlorure de méthylène. A ce mélange, on ajoute goutte à goutte, en l'espace de 20 minutes, une solution de 20,8 ml (0,292 mole) de chlorure d'acétyle dans 250 ml de chlorure de méthylène. Au cours de l'addition, on maintient la température du mélange réactionnel à 20° par refroidissement au bain de glace. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 14 heures à la température ambiante, on le traite selon les méthodes habituelles. On obtient ainsi le 9-acétylamino-3,4-diméthoxy-phénanthrène fondant à 190-195°, après recristallisation dans l'éther.

c) 9-éthylamino-3,4-diméthoxy-phénanthrène

On réduit 34 g (0,124 mole) de 9-acétylamino-3,4-diméthoxy-phénanthrène en suspension dans 450 ml de tétrahydrofurane anhydre au moyen de 500 ml (0,5 mole) d'une solution molaire de diborane dans du tétrahydrofurane anhydre puis on traite le mélange réactionnel selon les méthodes habituelles. On obtient ainsi le 9-éthylamino-3,4-diméthoxy-phénanthrène fondant à 94-95°.

d) 4,5-dihydro-9,10-diméthoxy-5-éthyl-4-oxo-dibenz-[cd,f]indole

On ajoute sous atmosphère d'azote, à 0°, 122 ml (0,2 mole) d'une solution à 15% de n-butyl-lithium dans de l'hexane, à une solution de 28,1 g (0,1 mole) de 9-éthylamino-3,4-diméthoxy-phénanthrène dans 300 ml de tétrahydrofurane anhydre; le mélange réactionnel devient rouge brillant. On y ajoute de la neige carbonique jusqu'à ce que la coloration rouge disparaisse: il se forme une solution ayant une fluorescence vert jaune. Après avoir laissé revenir la température

du mélange réactionnel à la température ambiante, on verse ce mélange sur un mélange d'eau et de glace, on l'extrait à 3 reprises avec du chlorure de méthylène, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, puis on l'évapore. Après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient le 4,5-dihydro-9,10-diméthoxy-5-éthyl-4-oxo-dibenz[cd,f]indole fondant à 125-126° (avec décomposition).

10 e) (4RS)-5-éthyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

On ajoute goutte à goutte, à la température ambiante, 2,1 ml (33 mM) d'une solution de bromure de n-propylmagnésium dans de l'éther, à une solution de 10 g (33 mM) de 4,5-dihydro-9,10-diméthoxy-5-éthyl-4-oxo-dibenz[cd,f]indole dans 300 ml de tétrahydrofuranne anhydre. Après 30 minutes, on ajoute à ce mélange une solution de chlorure d'ammonium, on extrait avec du chlorure de méthylène, on sèche la phase organique et on l'évapore. On obtient ainsi le (4RS)-5-éthyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole sous la forme d'une mousse vert jaune. [Spectre IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $3540\text{ cm}^{-1}(\text{OH})$ ]. On utilise ce produit brut directement sans purification pour la réaction suivante.

Exemple 3

( $\pm$ )-(4R\*,5aS\*)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

On chauffe au reflux pendant 6 heures, à une température de bain de 150°, 20 g (27,66 mM) de ( $\pm$ )-(4R\*,5aS\*)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole dans 200 ml d'une solution aqueuse à 47% d'acide bromhydrique. Après évaporation du mélange réactionnel à siccité, on agite le résidu cristallin dans de l'acétone et on le filtre sous le vide de la trompe à eau. On lave ensuite le précipité avec

de l'acétone, puis avec de l'éther et on le sèche sous vide poussé. On obtient ainsi le bromhydrate de  $(\pm)-(4R^*,5aS^*)-5$ -éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole fondant à 200°

5 avec décomposition.

En procédant de manière analogue, on peut préparer les composés suivants, à partir de produits de départ appropriés:

- 10 a) le  $(\pm)-(4R^*,5aS^*)-4,5$ -diéthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz[cd,f]indole; le bromhydrate fond à une température supérieure à 175° avec décomposition;
- b) le  $(\pm)-(4R^*,5aS^*)-4,5,5a,6$ -tétrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]indole; le bromhydrate fond à une température supérieure à 190° avec décomposition; et
- 15 c) le  $(\pm)-(4R^*,5aS^*)-4$ -éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz[cd,f]indole.

#### Exemple 4

20  $(-)-(4S,5aR)-5$ -éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

a)  $(-)-(4S,5aR)-5$ -éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

On dissout 30 g (89 mM) de  $(\pm)-(4R^*,5aS^*)-5$ -éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole dans 300 ml d'éther puis on y ajoute, sous agitation, une solution de 35,95 g d'acide  $(-)-di-O,O$ -p-toluoyl-L-tartrique monohydraté dans 300 ml d'éther. On continue d'agiter le mélange pendant une heure à la température ambiante tout en y ajoutant 1 litre d'éther, par portions. On filtre ensuite le précipité qui s'est formé, on le lave avec de l'acétate d'éthyle jusqu'à ce qu'il reste légèrement jaune et on le sèche.

35 61,88 g des cristaux ainsi obtenus sont dissous au reflux dans 1 litre d'acétone et 300 ml de méthanol et, après

avoir filtré la solution, on la concentre jusqu'à ce que la majeure partie du produit cristallise. Après avoir agité ce mélange pendant environ 15 minutes, on filtre le produit, on le lave avec de l'acétate d'éthyle jusqu'à ce qu'il reste incolore et on le sèche. On recrystallise ce produit de la même manière en utilisant 1,7 litre d'acétone et 35 ml de méthanol, ce qui donne des cristaux incolores.

On recrystallise les cristaux obtenus, en procédant de la même manière avec 1,2 litre d'acétone et 60 ml de méthanol. On obtient ainsi le (-)-di-O,O-p-toluoyl-L-tartrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole sous la forme de cristaux incolores fondant à 178-179°;  $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$  (c = 0,29 dans le méthanol).

En procédant de manière analogue, à partir des produits de départ appropriés, on peut préparer les composés suivants :

- le (-)-di-O,O-p-toluoyl-L-tartrate de (-)-(4S,5aR)-4,5-diéthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-dibenz[cd,f]indole, fondant à 187-189°;  $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$  (c = 0,5 dans le méthanol). On fait d'abord réagir le produit racémique de départ avec l'acide (+)-di-O,O-p-toluoyl-D-tartrique, au lieu de l'isomère-L et on traite avec de l'ammoniaque la liqueur-mère résultant de la cristallisation, pour libérer la base. On fait réagir cette base avec de l'acide (-)-di-O,O-p-toluoyl-L-tartrique et on récupère les cristaux obtenus à partir de la solution étherée.
- le (-)-di-O,O-p-toluoyl-L-tartrate de (-)-(4S,5aR)-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]indole fondant à 165-166°;  $[\alpha]_D^{20} = -123^\circ$  (c = 0,27 dans le méthanol).

b) (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

En procédant comme décrit à l'exemple 3, on



obtient le bromhydrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole à partir du tartrate décrit ci-dessus sous a). Ce bromhydrate fond à une température supérieure à 210°;  $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$  (c = 0,245 dans le méthanol).

Le chlorhydrate correspondant fond à une température supérieure à 185° avec décomposition;  $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$  (c = 0,28 dans le méthanol).

#### Exemple 5

En procédant comme décrit à l'exemple 4b), on peut préparer les composés suivants à partir des produits de départ appropriés :

- a) le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-4,5-diéthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz[cd,f]indole fondant à 200° avec décomposition;  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  (c = 0,25 dans le méthanol);
- b) le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]indole fondant à une température supérieure à 187° avec décomposition;  $[\alpha]_D^{20} = -58,5^\circ$  (c = 0,35 dans le méthanol);
- c) le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-4-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz[cd,f]indole; F = 198-200° avec décomposition,  $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$  (c = 0,5 dans MeOH).

#### Exemple 6

(+)-(4S,5aR)-5-éthyl-9,10-dibenzoyloxy-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole

On ajoute goutte à goutte, en l'espace de 5 minutes, et sous agitation à +5°, 0,376 ml (3,23 mM) de chlorure de benzoyle à une solution de 600 mg (1,54 mM) de bromhydrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole dans 5 ml de pyridine anhydre et on continue d'agiter le mélange réactionnel pendant 14 heures à la température ambiante. On évapore ensuite le mélange à siccité, on dissout le résidu d'évaporation dans du chlorure de

méthylène et on lave d'abord la solution avec un mélange de glace et d'une solution saturée de bicarbonate de potassium, puis avec de l'eau. On extrait les phases aqueuses à 2 reprises avec du chlorure de méthylène, on réunit les phases organiques, on sèche la solution globale et on l'évapore. On dissout ensuite le résidu d'évaporation dans du chlorure de méthylène et on évapore la solution sous vide poussé. On répète encore deux fois l'opération de dissolution du résidu dans du chlorure de méthylène suivie d'une évaporation. On dissout dans de l'acétone 550 mg du produit obtenu et on ajoute goutte à goutte cette solution à une solution de 156 mg d'acide L(+)-tartrique dans de l'acétone. On filtre le précipité qui s'est formé et on le sèche, ce qui donne le L(+)-tartrate de (+)-(4S,5aR)-5-éthyl-9,10-dibenzoyloxy-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole. Ce tartrate fond à 161-162° après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther;  $[\alpha]_D^{20} = + 23,5^\circ$  (c = 0,28 dans le méthanol).

En procédant de manière analogue, on peut également préparer les composés suivants à partir des produits de départ appropriés :

- le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-9,10-diacétoxy-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole fondant à une température supérieure à 188° (avec décomposition);  $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$  (c = 0,28 dans le méthanol);
- le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-9,10-dipropionyloxy-dibenz[cd,f]indole fondant à une température supérieure à 175° (avec décomposition);  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  (c = 0,25 dans le méthanol);
- le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-9,10-dibutyryloxy-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole fondant à une température supérieure à 105° (avec décomposition);  $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$  (c = 0,28 dans le méthanol);

- le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-diisobutyryloxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole fondant à une température supérieure à 165° (avec décomposition);  $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$  (c = 0,29 dans le méthanol);
- 5 - le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-9,10-divaléryloxy-dibenz[cd,f]indole;
- le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-9,10-dipivaloyloxy-dibenz[cd,f]indole;
- 10 - le chlorhydrate de (-)-(4S,5aR)-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dipropionyloxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, fondant à 115°;  $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$  (c = 0,51 dans le méthanol).
- 15 En procédant comme décrit à l'exemple 6, on peut préparer les composés suivants de formule I, dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe éthyle ou n-propyle et  $R_3$  signifie un groupe
- 20 - acétoxy
- propionyloxy
- butyryloxy
- isobutyryloxy
- valéryloxy
- 25 - pivaloyloxy

Les composés de formule I se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques. Ils exercent notamment une stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux, comme il ressort des essais

30 suivants.

On a étudié, chez le rat, l'action des composés de formule I sur les récepteurs dopaminergiques centraux selon la méthode décrite par U. Ungerstedt dans Acta Physiol-Scand., Suppl. 367, 69-93 (1971). On injecte

35 unilatéralement de la 6-hydroxydopamine dans la substance noire ce qui entraîne, après une semaine, la dégénérescence

unilatérale des voies nigro-striées. Cette lésion unilatérale engendre une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques striés qui se traduit, après administration d'une substance stimulante, par un comportement  
5 de rotations contralatérales à la lésion. Administrés par voie intrapéritonéale à des doses comprises entre environ 0,03 et 1 mg/kg, les composés de formule I induisent, dans cet essai, une nette stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux.

10 L'action des composés de formule I sur les récepteurs dopaminergiques centraux a également été mise en évidence lors de l'étude du comportement du rat.

On place des rats pesant de 180 à 220 g dans un cylindre d'observation de 30 cm de diamètre. Après  
15 30 minutes nécessaires pour que l'animal s'acclimate à son environnement, on lui administre la substance à essayer par voie intrapéritonéale. On étudie le comportement du rat pendant 2 minutes à des intervalles de 30 minutes pendant les 2 premières heures puis à des inter-  
20 valles de 60 minutes pendant 6 heures.

On détermine le degré de stéréotypie en procédant selon la méthode décrite par Costall, Naylor et Olley [Euro. J. Pharmac. 18, 83-94 (1972)]. La stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux engendre, chez le rat,  
25 des symptômes stéréotypés du comportement tels que :

1. des reniflements intermittents,
2. des reniflements persistants, des léchages occasionnels,
3. des léchages, des morsures occasionnelles,
4. des morsures intenses et persistantes.

30 Administrés au rat par voie intrapéritonéale à des doses comprises entre 0,03 et 30 mg/kg, les composés de formule I induisent des symptômes stéréotypés tels que reniflements, léchages et morsures.

Grâce à cette propriété, les composés de

formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme agents pour la stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux, par exemple pour le traitement de la maladie de Parkinson. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,1 et environ 20 mg, qu'on administrera avantageusement en doses unitaires contenant chacune entre environ 0,025 et environ 10 mg ou sous forme retard.

Les composés de formule I se signalent en outre par une action antidépressive, mise en évidence chez la souris et le rat. On a étudié l'action des composés de formule I sur la catalepsie provoquée par la réserpine chez la souris et par la tétrabénazine chez le rat. Administrés par voie sous-cutanée à une dose comprise entre environ 0,001 mg et 1 mg/kg, les composés de formule I inhibent la catalepsie induite par la réserpine. Administrés par voie intra-péritonéale à une dose comprise entre environ 0,2 et 2 mg/kg, les composés de formule I inhibent également chez le rat la catalepsie induite par administration de tétrabénazine.

Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme antidépresseurs. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,05 et environ 2mg, qu'on administrera avantageusement en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant chacune environ de 0,01 mg à environ 1 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de formule I exercent également une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine. Cette action a été mise en évidence chez des rats auxquelles on administre la substance active par voie sous-cutanée; on détermine ensuite par des méthodes de radio-immunologie, comme décrit par exemple par Niswender, G.D. et coll. Biol & Med. 130, 793 (1969) et Neil, J.J. et coll. Endocrinology 88, 548 (1971), la

teneur en prolactine sur des échantillons de sérum prélevés chez ces animaux. Administrés par voie sous-cutanée à une dose comprise entre environ 0,1 et 1 mg/kg, les composés de formule I inhibent la sécrétion de la prolactine.

Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme inhibiteurs de la prolactine, par exemple pour le traitement des affections dues à l'hyperprolactinémie, par exemple les troubles fonctionnels de la menstruation tels que l'amménorrhée et la galactorrhée, ou l'hypertension du carcinome mammaire associée à une teneur élevée de prolactine dans le sérum, ou pour le traitement de l'hypogonadisme, par exemple la stérilité ou l'impuissance, ou de la régulation de la lactation post partum. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 5 et 50 mg de substance active qu'on administrera avantageusement en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant chacune environ de 1,25 mg à 25 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Par ailleurs, les composés de formule I exercent également une action anti-psychotique. Cette action a été mise en évidence par l'inhibition de la locomotion observée chez la souris après administration par voie sous-cutanée des composés de formule I à une dose comprise entre environ 0,001 mg et 0,1 mg/kg, et par l'action agoniste dopaminergique des composés de formule I sur les récepteurs présynaptiques du rat.

L'action agoniste dopaminergique exercée par les composés de formule I sur les récepteurs présynaptiques a été déterminée sur le rat in vivo selon la méthode décrite par J.R. Walters et coll. dans Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 296, 5-14 (1976).

Le flux des impulsions dopaminergiques est interrompu par administration de  $\gamma$ -butyrolactone. L'activité de l'acide-aminé-décarboxylase aromatique est inhibée par de l'hydroxy-benzyl-hydrazine (NSD 1015). 30 minutes plus  
5 tard, on sacrifie les rats. L'accumulation résultante de la DOPA pendant 30 minutes dans le tissu strié sert de mesure pour l'activité in vivo de la tyrosine-hydroxylase. Administrés par voie orale à une dose comprise entre environ 1 mg et 10 mg/kg, les composés  
10 de formule I inversent dans cet essai l'effet de la  $\gamma$ -butyrolactone, d'une façon dépendant de la dose.

Grâce à ces propriétés, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme agents antipsychotiques, par exemple pour le traitement  
15 de la schizophrénie. Ils seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 0,01 et 1 mg de substance active qu'on administrera avantageusement en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant chacune environ de 0,0025 mg à 0,5 mg de  
20 substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de formule I préférés sont le (4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, le (4S,5aR)-4-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz[cd,f]  
25 indole, le (4S,5aR)-4,5-diéthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz[cd,f]indole et le (4S,5aR)-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]indole ainsi que les esters 9,10-di-n-propioniques et 9,10-di-isobutyriques correspondants.

30 Les composés de formule I peuvent être administrés aussi bien à l'état de bases libres que sous forme de leurs sels d'addition d'acides dont l'activité est du même ordre que celle des bases libres correspondantes.

35 Les composés de formule I ainsi que leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être

utilisés comme médicaments, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées pour l'administration par la voie orale, rectale ou parentérale.

- Pour préparer des formes pharmaceutiques appropriées,  
5 on travaille la substance active avec des excipients minéraux ou organiques inertes du point de vue pharmacologique.

- On pourra utiliser par exemple : pour des comprimés et des dragées : le lactose, l'amidon, le  
10 talc, l'acide stéarique etc...;  
pour des sirops : l'eau, le saccharose, le sucre inverti, le glucose etc...;  
pour des préparations injectables : l'eau, des alcools, le glycérol, des huiles végétales etc.. ;  
15 pour des suppositoires : des huiles naturelles ou durcies, des cires, des graisses etc...

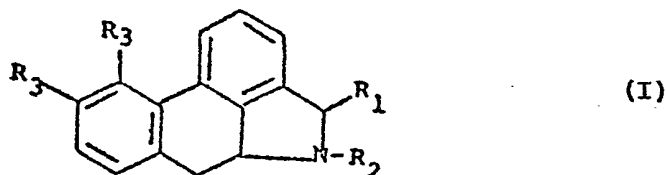
- Les préparations peuvent en outre contenir des agents de conservation, de dissolution, des stabilisants, des mouillants, des édulcorants, des colorants,  
20 des aromatisants etc..., appropriés.



## REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés du dibenz[cd,f]indole, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I

5



10 dans laquelle

les symboles  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe éthyle ou n-propyle, et

les symboles  $R_3$  sont identiques et représentent un

15 groupe hydroxy ou acyloxy,

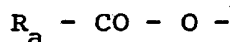
sous forme de racémiques ayant la configuration relative  $4R^*, 5aS^*$ , ou

sous forme d'isomères optiquement actifs ayant la configuration absolue  $4S, 5aR$ ,

20

2.- Les dérivés du dibenz[cd,f]indole selon

la revendication 1, caractérisés en ce que les symboles  $R_3$  représentent un groupe acyloxy de formule



où  $R_a$  représente un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué ou un reste hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons.

25

3.- Les dérivés du dibenz[cd,f]indole selon

la revendication 2, caractérisés en ce que  $R_a - \text{CO} - \text{O} -$

30 signifie un groupe propionyloxy ou isobutyryloxy.

4.- Nouveaux dérivés du dibenz[cd,f]indole,

caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le

$(+)-(4R^*, 5aS^*)-4,5\text{-diéthyl-}4,5,5a,6\text{-tétrahydro-}9,10\text{-}$

$\text{dihydroxy-dibenz[cd,f]indole}$ , le  $(+)-(4R^*, 5aS^*)-4,5,5a,6\text{-}$

35  $\text{tétrahydro-}9,10\text{-dihydroxy-}4,5\text{-di-n-propyl-dibenz[cd,f]}$

$\text{indole}$ , le  $(+)-(4R^*, 5aS^*)-4\text{-éthyl-}4,5,5a,6\text{-tétrahydro-}$

9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, le  
 (<sup>+</sup>) (4R\*,5aS\*)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-  
 4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, le (4S,5aR)-9,10-diacétoxy-  
 5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole,  
 5 le (4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-9,10-  
 dipropionyloxy-dibenz[cd,f]indole, le (4S,5aR)-9,10-  
 dibutyryloxy-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-4-n-propyl-  
 dibenz[cd,f]indole, le (4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétra-  
 hydro-9,10-diisobutyryloxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole,  
 10 le (4S,5aR)-5-éthyl-9,10-di-benzoyloxy-4,5,5a,6-tétrahydro-  
 4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, et le (4S,5aR)-4,5,5a,6-  
 tétrahydro-9,10-dipropionyloxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]  
 indole.

5.- Le (4S, 5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-  
 15 9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole.

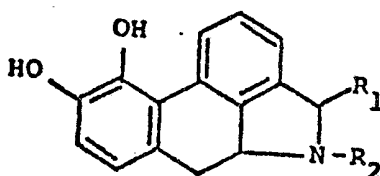
6.- Le (4S,5aR)-4,5-diéthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-  
 9,10-dihydroxy-dibenz[cd,f]indole.

7.- Le (4S,5aR)-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-  
 dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f] indole.

20 8.- Le (4S,5aR)-4-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-  
 9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz[cd,f]indole.

9.- Les dérivés du dibenz[cd,f]indole spécifiés  
 à l'une quelconque des revendications 1 à 8, sous forme  
 de base libre ou d'un sel d'addition d'acides.

25 10.- Un procédé de préparation des dérivés  
 du dibenz[cd,f]indole de formule Ia

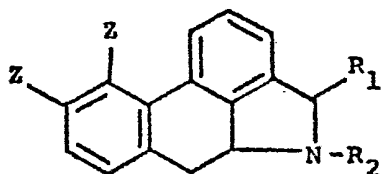


(Ia)

dans laquelle

les symboles R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment  
 35 l'un de l'autre, un groupe éthyle ou  
 n-propyle,

sous forme de racémiques ayant la configuration relative 4R\*,5aS\* ou d'isomères optiquement actifs ayant la configuration absolue 4S,5aR, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on scinde les groupes éthers Z dans un composé de formule II



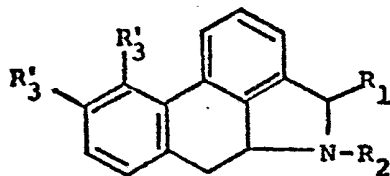
(II)

10

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données et Z signifie un groupe éther susceptible d'être scindé, sous forme de racémique ayant la configuration relative 4R\*,5aS\*, ou sous forme d'isomère optiquement actif ayant la configuration absolue 4S,5aR, et, le cas échéant, on transforme les composés de formule Ia ainsi obtenus en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

20

11.- Un procédé de préparation des dérivés du dibenz[cd,f]indole de formule Ib



(Ib)

25

dans laquelle les symboles  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe éthyle ou n-propyle,

30

et les symboles  $R'_3$  signifient des groupes acyloxy identiques,

sous forme de racémiques ayant la configuration relative 4R\*,5aS\* ou d'isomères optiquement actifs ayant la configuration absolue 4S,5aR, et de leurs sels, caractérisé en

35

ce qu'on acyle un composé de formule Ia tel que spécifié à la revendication 10, sous forme de racémique ayant la configuration relative 4R\*,5aS\* ou sous forme d'isomère optiquement actif ayant la configuration absolue 4S,5aR, 5 et, le cas échéant, on transforme les composés de formule Ib ainsi obtenus en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

12.- L'application en thérapeutique des dérivés du dibenz[cd,f]indole spécifiés à l'une quelconque 10 des revendications 1 à 8, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique, à titre de principes actifs de médicaments.

13.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé du 15 dibenz[cd,f]indole spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

14.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le (4S,5aR)-5- 20 éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

15.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le (4S,5aR)-4,5- 25 diéthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz[cd,f]indole, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

16.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le (4S,5aR)-4,5,5a,6- 30 tétrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

17.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le (4S,5aR)-4-éthyl- 35 4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz[cd,f]indole, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel

acceptable du point de vue pharmaceutique.

18.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé du dibenz[cd,f] indole spécifié à l'une quelconque des revendications

- 5 1 à 8, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.