

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

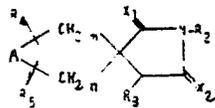
①1 N° de publication : **2 549 061**
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)
 ②1 N° d'enregistrement national : **84 10017**
 ⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 487/10; A 61 K 31/445 // A 61 K 31/445,
 31/40; C 07 D 487/10, 207/404, 295/02.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

<p>②2 Date de dépôt : 22 juin 1984.</p> <p>③0 Priorité : CH, 27 juin 1983, n°s 3503/83, 3504/83 et 3505/83.</p> <p>④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 18 janvier 1985.</p> <p>⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :</p>	<p>⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ SA, société par actions. — CH.</p> <p>⑦2 Inventeur(s) : Georg Bolliger, Erhard Schenker, René Spiegel et Hans Weidmann.</p> <p>⑦3 Titulaire(s) :</p> <p>⑦4 Mandataire(s) :</p>
--	---

⑤4 Dérivés du spirosuccinimide utilisables comme médicaments.

⑤7 L'invention concerne les spirosuccinimides de formule I :



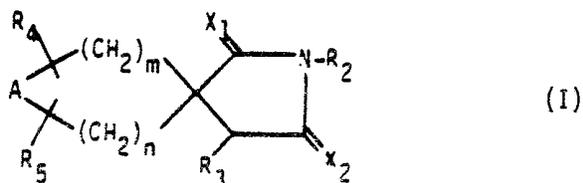
où A représente H—N <, R₁—N < ou , R₁

est un substituant hydrocarboné, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont différents substituants hydrocarbonés, X₁ et X₂ signifient l'oxygène ou le soufre et m et n signifient 1, 2, 3 ou 4. Ces composés peuvent être utilisés comme médicaments.

FR 2 549 061 - A1

La présente invention a pour objet des spiro-succinimides, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

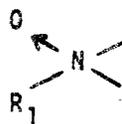
La présente invention a plus particulièrement pour objet
5 les spirosuccinimides de formule I



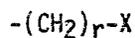
10

dans laquelle

A représente H-N<, R₁-N< ou



R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué
15 par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35,
un groupe alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison
multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, un groupe
cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe (cycloalkyl en C₃-C₇)-alkyle en
C₁-C₂ éventuellement substitué par un groupe hydroxy, alcoxy en
20 C₁-C₄ ou alcanoyle en C₂-C₅, un groupe benzyle, un groupe tétra-
hydrobenzocycloheptényle ou un reste de formule



25 dans lequel

r signifie 1, 2 ou 3 ou également 0 lorsque A représente R₁-N<, et
X représente un groupe hydroxy, mercapto, amino, alcoxy en C₁-C₄,
phénoxy, benzoxy, alkylthio en C₁-C₄, phénylthio, benzylthio,
alkylamino en C₁-C₄, phénylamino, benzylamino, cyano, formyle,
30 carbamoyle éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-
substitué par un groupe phényle ou alkyle en C₁-C₄, -CO-N₂,
sulfamoyle éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-
substitué par un groupe phényle ou alkyle en C₁-C₄, guanyle,

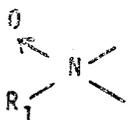


- , alcanoyle en C₂-C₅ éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou par un groupe 2-oxo-pyrrolidinyle, benzoyle, cinnamoyle, nicotinoyle, dihydronicotinoyle, N-(alkyl en C₁-C₄) dihydronicotinoyle,
- 5 alcoxycarbonyle en C₂-C₅, benzoxy-carbonyle, (alcoxy en C₁-C₄)-oxalyle, alcanoyloxy en C₁-C₄ ou benzoyloxy,
- R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, hydroxyalkyle en C₁-C₄, (alcoxy en C₁-C₄)-alkyle en
- 10 C₁-C₄, mercaptoalkyle en C₁-C₄, (alkylthio en C₁-C₄)-alkyle en C₁-C₄, amino(alkyle en C₁-C₄), mono- ou indépendamment di-(alkyl en C₁-C₄)-aminoalkyle en C₁-C₄, alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, cycloalkyle en C₃-C₇, (cycloalkyl en C₃-C₇)-
- 15 alkyle en C₁-C₂, phényle ou benzyle,
- R₃ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, benzyle ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et le groupe méthoxy,
- 20 R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- X₁ et X₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'oxygène ou le soufre,
- m et n signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre 1, 2, 3 ou
- 25 4, la somme m + n ne devant pas être supérieure à 6,
- X₁ et X₂ ne devant pas signifier tous les deux l'oxygène lorsque m et n signifient chacun 2, A signifie H-N < ou R₁-N < où R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, chloropropyle, hydroxypropyle, allyle, benzyle, étoxycarbonyle ou benzoylalkyle et
- 30 R₂ signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle,
- ou un sel d'addition d'acide de ces composés.

Tout groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contient de préférence 1 ou 2 atomes de carbone, et signifient en particulier un groupe méthyle, méthoxy ou méthylthio. L'halogène est de préférence le fluor ou le chlore. Lorsqu'un groupe porte plusieurs substituants, il porte de préférence au maximum 3 substituants, sauf indication contraire.

R_1 représente par exemple l'hydrogène, un groupe méthyle, halogéno-éthyle, cyclopropyl-méthyle ou cyano. R_2 signifie de préférence un groupe éthyle et m et n signifient de préférence respectivement 2 et 2 ou 3 et 1.

Les composés préférés de formule I sont ceux dans lesquels A est tel que défini plus haut, R_1 représente un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, cyclopropylméthyle, cycloalkyle en C₃-C₇, cyano, cyanométhyle ou formyle, R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, ou un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun l'hydrogène, X_1 et X_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'oxygène ou le soufre, et m et n signifient chacun 2, avec les conditions que

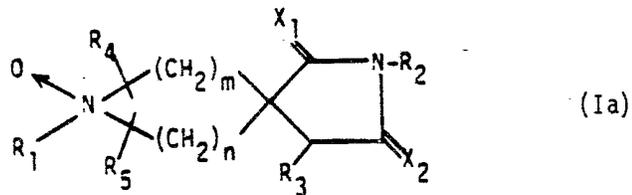
i) lorsque A signifie  R_1 ne représente pas

un groupe cyano ou formyle, et
 ii) X_1 et X_2 ne signifient pas tous les deux l'oxygène lorsque A signifie $\text{HN} <$ ou $\text{R}_1\text{N} <$ où R_1 représente un groupe alkyle non substitué ou chloropropyle et R_2 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle non substitué, ou un sel d'addition d'acide de ces composés.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I ou de leurs sels d'addition d'acides, lequel procédé comprend:

a) pour la préparation des composés de formule Ia

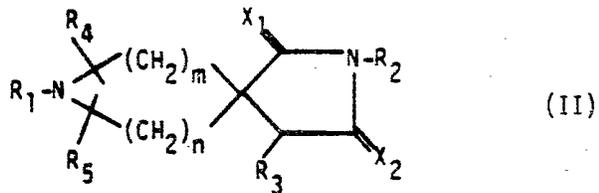
5



10

dans laquelle R_1 à R_5 , X_1 , X_2 , m et n sont tels que définis plus haut, l'oxydation d'un composé de formule II

15

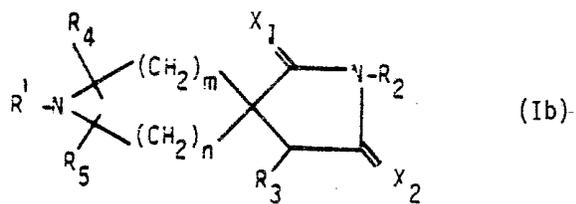


20

dans laquelle R_1 à R_5 , X_1 , X_2 , m et n sont tels que définis plus haut, ou

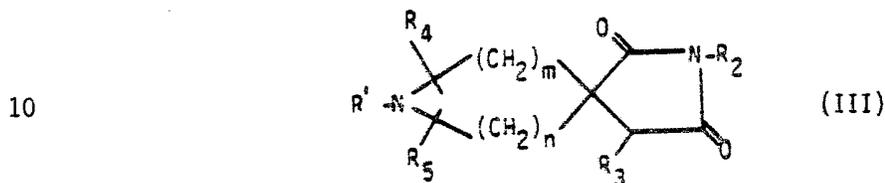
b) pour la préparation des composés de formule Ib

25



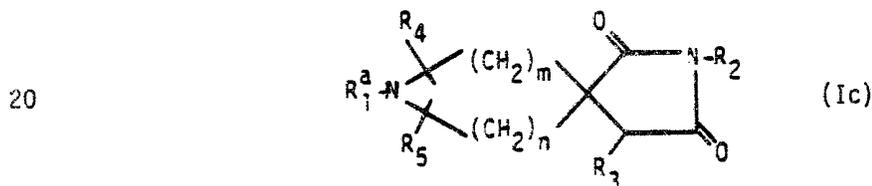
dans laquelle R' représente l'hydrogène ou a la même signification que R₁ tel que défini plus haut, et R₂ à R₅, X₁, X₂, m et n sont tels que définis plus haut, X₁ et X₂ ne devant pas représenter tous les deux l'oxygène,

5 la substitution d'au moins un groupe oxo par un groupe thio dans un composé de formule III



15 dans laquelle R', R₂ à R₅, m et n sont tels que définis plus haut, ou

c) pour la préparation des composés de formule Ic

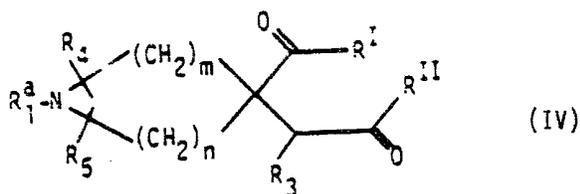


25 dans laquelle R₂ à R₅, m et n sont tels que définis plus haut, et R^a représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, un groupe alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome

30 d'azote, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, (cycloalkyl en C₃-C₇)alkyle en C₁-C₂ éventuellement substitué par un groupe hydroxy, alcoxy en C₁-C₄ ou alcanoyle en C₂-C₅, un groupe benzyle, ou un groupe tétrahydrobenzocycloheptényle,

m et n ne devant pas signifier chacun 2 lorsque R_1^a signifie
 l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué,
 hydroxypropyle, chloropropyle, allyle ou benzyle et R_2 signifie
 l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, allyle, phényle ou
 benzyle,

la cyclisation du produit obtenu par condensation d'un composé de
 formule IV



15 dans laquelle R_1^a , R_3 à R_5 , m et n sont tels que définis plus haut
 pour la formule Ic, et R^I et R^{II} signifient chacun,
 indépendamment l'un de l'autre, des groupes
 éliminables,

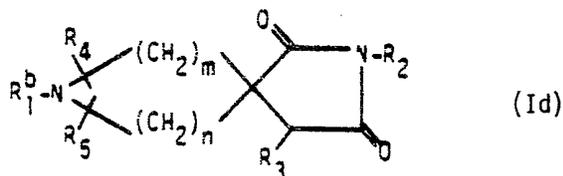
avec un composé de formule V

20



dans laquelle R_2 est tel que défini plus haut pour la formule Ic,
 d) pour la préparation des composés de formule Id

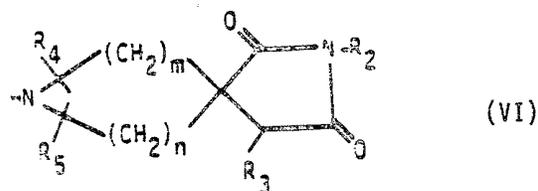
25



30

dans laquelle R_2 à R_5 , m et n sont tels que définis plus haut et R_1^b a la même signification que R_1 tel que défini plus haut, m et n ne devant pas signifier chacun 2 lorsque R_1^b représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, hydroxypropyle, chloropropyle, allyle, benzyle, éthoxycarbonyle ou benzoylalkyle et R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle,

l'introduction du groupe R_1^b dans un composé de formule VI



dans laquelle R_2 à R_5 , m et n sont tels que définis plus haut pour la formule Id,

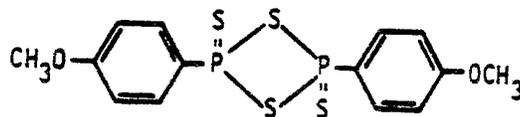
et la récupération du composé de formule I ou d'un sel d'addition d'acide de ce composé.

Le procédé a) peut être effectué selon les méthodes habituelles de préparation des N-oxydes en utilisant par exemple des agents oxydants. Comme exemples d'agents oxydants on peut citer l'eau oxygénée ou les peracides organiques tels que l'acide chloroperbenzoïque.

Le procédé b) est effectué avantageusement en utilisant les agents habituels contenant du soufre utilisés dans des réactions analogues, par exemple P_4S_{10} ou un 2,4-dithioxocyclo-di- λ^5 -phosphathiane, par exemple le composé de formule

30

(voir formule page suivante)



5 aussi désigné réactif de Lawesson.

La réaction peut être effectuée dans un solvant inerte, par exemple à des températures comprises entre environ 50 et 150°C. On peut obtenir des mélanges de composés de formule Ib, par exemple des composés de formule Ib dans laquelle

- 10 i) X_1 et X_2 représentent tous les deux le soufre,
 ii) X_1 représente le soufre et X_2 représente l'oxygène,
 iii) X_1 représente l'oxygène et X_2 représente le soufre.

Les composés peuvent être séparés selon les méthodes habituelles, par exemple par chromatographie.

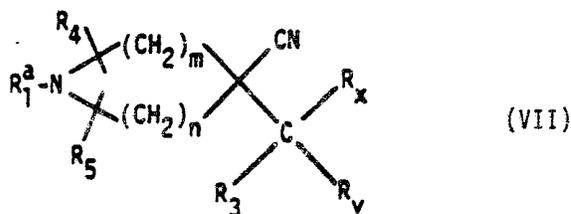
15 Le procédé c) peut être effectué selon les méthodes habituelles pour des cyclisations analogues. La réaction est effectuée avantageusement par chauffage à température élevée, par exemple à une température comprise entre environ 150 et environ 250°C, si désiré dans un solvant inerte. Si on le désire, la
 20 réaction peut être effectuée dans un récipient fermé, par exemple dans un autoclave. RI et RII peuvent par exemple représenter un groupe hydroxy, alcoxy en C₁-C₄ ou amino.

Le procédé d) peut être effectué selon les méthodes habituelles de préparation d'amines tertiaires, par exemple par
 25 réaction avec un composé de formule R_1^b-Y où Y représente un groupe éliminable, par exemple un halogène ou le radical d'un acide sulfonique organique.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acide peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes
 30 habituelles. Les composés de formule I peuvent être transformés en leurs sels d'addition d'acides selon les méthodes habituelles et

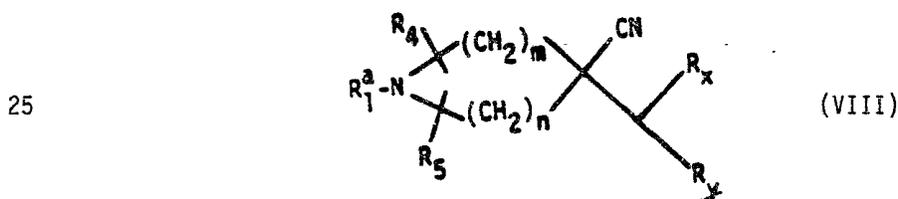
vice versa. Les acides appropriés pour la formation de sels comprennent l'acide chlorhydrique, l'acide maléique et l'acide méthane-sulfonique.

Les produits de départ de formule IV peuvent par exemple être préparés par hydrolyse acide d'un composé de formule VII



dans laquelle R_1^a , R_3 , R_4 , R_5 , m et n sont tels que définis plus haut pour la formule IV, et R_x et R_y représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cyano ou alcoxycarbonyle inférieur, décarboxylation et éventuellement réaction avec un alcool ou une amine ou transformation en un autre composé de formule IV.

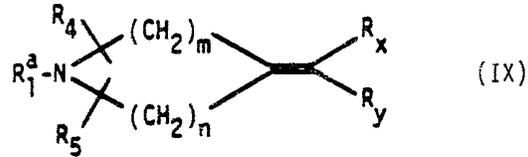
Les composés de formule VII dans laquelle R_3 a une autre signification que l'hydrogène, peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule VIII



dans laquelle R_1^a , R_4 , R_5 , R_x , R_y , m et n sont tels que définis plus haut, avec un halogénure de R_3^I où R_3^I a la même signification que R_3 excepté l'hydrogène.

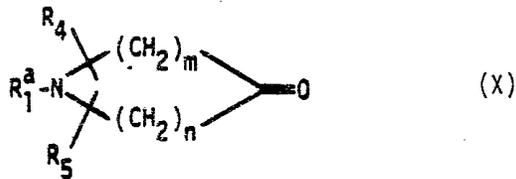
Les composés de formule VIII peuvent par exemple être

préparés en traitant un composé de formule IX



par exemple par HCN selon les méthodes habituelles.

Les composés de formule IX peuvent par exemple être préparés par réaction d'un composé de formule X



avec un composé de formule XI



selon les méthodes habituelles.

25 L'invention concerne également des groupes de composés comprenant:

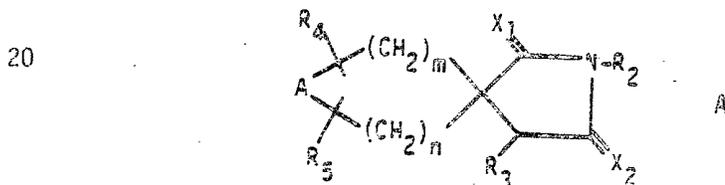
- a) les composés de formule Ib tels que définis plus haut ou un sel d'addition d'acide de ces composés,
- b) les composés de formule Ia dans laquelle R₁ est tel que défini plus haut et lorsque R₁ est un reste (CH)₂-X, X signifie un groupe hydroxy, alcoxy, phénoxy, formyle, alcanoyle éventuellement substitué, benzoyle, cinnamoyle, alcoxycarbonyle, benzoxycarbonyle, alcanoyloxy ou benzoyloxy tels que définis plus
- 30

haut, et R₂ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle éventuellement substitué par de l'halogène, alcoxyalkyle, hydroxyalkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkyl-alkyle, phényle ou benzyle tels que définis plus haut,
 5 ou un sel d'addition d'acide de ces composés.

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite dans la présente demande, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes habituelles.

On a trouvé maintenant que les composés de formule I dans
 10 laquelle A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂, m et n ont les significations données précédemment, A devant avoir une autre signification que CH₃-N< lorsque R₂ représente un groupe éthyle, R₃, R₄ et R₅ représentent l'hydrogène, X₁ et X₂ représentent chacun l'oxygène et m et n signifient chacun 2, désignés ci-après les composés de l'in-
 15 vention, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes comme indiqué ci-après.

Parmi ces composés, les composés de formule A



25 dans laquelle R₃, R₄ et R₅ ont les significations données précédemment, X₁ et X₂ représentent chacun l'oxygène, m et n signifient chacun 2, A représente HN< ou R₁-N< où R₁ signifie un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, hydroxypropyle, chloropropyle, allyle, benzyle, éthoxycarbonyle ou benzoylalkyle et R₂ représente
 30 l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle, sont en général connus.

Les propriétés pharmacologiques de certains des composés de formule A sont décrites dans la littérature à l'exception des

composés de formule A dans laquelle R₁ représente un groupe hydroxypropyle, chloropropyle ou éthoxycarbonyle pour lesquels aucune activité pharmacologique n'a été décrite jusqu'à présent.

L'utilisation du composé de formule A dans laquelle A
5 représente CH₃N<, R₂ représente un groupe éthyle, R₃, R₄ et R₅ représentent chacun l'hydrogène, X₁ et X₂ représentent chacun l'oxygène et m et n signifient chacun 2, pour le traitement de la
démence du type Alzheimer est décrite dans le brevet belge
n° 897 058 publié à une date postérieure à la date de priorité
10 revendiquée pour la présente demande de brevet.

L'activité pharmacologique de certains autres composés de
formule A, par exemple l'activité cholinergique ou analgésique,
est décrite dans le brevet allemand n° 1 211 646 et par E. Jucker et
coll., dans Arch. Pharm. (1961), 294, 210-220, et dans Helv. Chem.
15 Acta (1966), 49, 1135-45.

On a maintenant trouvé que les composés de l'invention et
leurs sels d'addition d'acides sont utiles dans le traitement de la
démence sénile, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de
Huntington, de la diskinésie tardive, de l'hyperkinésie et de la
20 manie.

L'activité des composés de l'invention a été mise en
évidence en particulier dans les essais suivants:

- i) dans l'essai d'observation chez la souris, les composés
administrés par voie orale à des doses comprises entre 1 et
25 300 mg/kg provoquent une prolongation de l'état de veille et
une augmentation de la réactivité aux stimuli extérieurs,
- ii) dans l'essai portant sur le cycle sommeil/veille effectué chez
des rats implantés chroniquement, les composés, administrés par
voie orale à des doses comprises entre environ 1 et environ
30 100 mg/kg, augmentent la phase de sommeil AMOR, et

iii) dans l'essai autoradiographique au déoxyglucose au carbone 14 chez le rat (selon la méthode décrite par L. Solokoff dans Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1981, 1, 7-36, par H.E. Savaki et coll., dans Brain Research 1982, 233, 347 et par J. McCulloch et coll., dans Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 133-136), les composés administrés à des doses comprises entre environ 1 et 300 mg/kg augmentent la fixation du déoxyglucose au carbone 14 dans des zones particulières du cerveau, en particulier dans le système limbique.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention sont donc indiqués pour l'utilisation en thérapeutique pour le traitement de la démence sénile, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, de la diskinésie tardive, de l'hyperkinésie et de la manie.

Pour leur utilisation en thérapeutique, les composés de l'invention seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 1 et environ 100 mg, avantageusement en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune par exemple d'environ 0,2 à environ 50 mg de substance active, ou sous une forme à libération retardée.

Le composé de l'exemple 2 est le composé préféré. Les indications préférées sont la démence sénile et la maladie d'Alzheimer.

Les doses unitaires appropriées pour une administration par voie orale contiennent par exemple d'environ 0,5 à environ 15 mg de substance active, par exemple de 1 à 10 mg. Les doses appropriées pour une administration par voie parentérale contiennent par exemple d'environ 0,2 à environ 30 mg de substance active, par exemple de 0,3 à 10 mg.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme de base libre ou sous forme 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 les bases libres.

L'invention comprend donc l'utilisation des composés de formule I dans laquelle A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂, m et n ont les significations données précédemment, A devant avoir une autre signification que CH₃-N < lorsque R₂ représente un groupe éthyle, R₃, R₄ et R₅ représentent l'hydrogène, X₁ et X₂ représentent chacun l'oxygène et m et n signifient chacun 2, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, pour le traitement thérapeutique de la démence sénile, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, de la diskinésie tardive, de l'hyperkinésie et de la manie.

L'invention comprend également les composés de formule I dans laquelle A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂, m et n ont les significations données précédemment, X₁ et X₂ ne devant pas signifier tous les deux l'oxygène lorsque m et n signifient chacun 2, A signifie HN < ou R₁-N < où R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, benzyle ou benzoylalkyle et R₂ signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, pour l'utilisation comme médicaments, notamment pour le traitement thérapeutique de la démence sénile, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, de la diskinésie tardive, de l'hyperkinésie et de la manie.

L'invention comprend en outre un médicament contenant, comme principe actif, un composé de formule I dans laquelle A R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂, m et n ont les significations données précédemment, X₁ et X₂ ne devant pas signifier tous les deux l'oxygène lorsque m et n signifient chacun 2, A signifie HN < ou R₁-N < où R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, benzyle ou benzoylalkyle et R₂ signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

Pour leur utilisation en thérapeutique, les composés sont avantageusement administrés sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant la substance active sous forme de base libre ou

sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule ou un diluant pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être formulées selon les méthodes habituelles et peuvent contenir la substance active seule ou en association avec un véhicule ou un diluant pharmaceutique. Les compositions pharmaceutiques pour l'administration par voie orale peuvent se présenter par exemple sous forme de comprimés, de poudres dispersables, de granulés, de capsules, de sirops, de suspensions, de solutions ou d'élixirs. Les formes liquides peuvent contenir par exemple d'environ 0,1 à environ 5 mg/ml de substance active, par exemple de 0,5 à 2 mg/ml. Les formes destinées à l'administration par voie parentérale peuvent par exemple se présenter sous forme de solutions ou de suspensions, par exemple de solutions aqueuses injectables stériles. Les compositions destinées à une administration par voie rectale peuvent par exemple se présenter sous forme de suppositoires.

Les compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir des excipients tels que des agents édulcorants, des aromatisants, des colorants et des agents de conservation pour fournir une bonne préparation pharmaceutique agréable au palais. Les comprimés peuvent contenir des excipients pharmaceutiques habituels, comme par exemple des diluants inertes, tels que le carbonate de calcium et le lactose, des agents de dispersion tels que l'amidon ou l'acide alginique, des liants tels que l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, la gélatine, des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc.

Les comprimés peuvent être enrobés selon les méthodes habituelles pour retarder leur désintégration et leur résorption dans le tractus gastro-intestinal et prolonger ainsi leur activité.

Les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir les excipients habituels, par exemple des agents de suspension tels que la méthylcellulose, la gomme adragante et l'alginate de sodium, des agents mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène et le mono-oléate de polyoxyéthylène-

sorbitane, et des agents de conservation tels que le p-hydroxybenzoate d'éthyle. Les capsules peuvent contenir la substance active mélangée par exemple avec un diluant solide tel que le lactose, l'amidon et un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

5 Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir jusqu'à 90% en poids de substance active. Les compositions préférées sont sous forme solide, comme par exemple les comprimés ou les capsules.

Des formulations représentatives sont les suivantes:

Capsules

10	<u>Composition</u>	<u>Poids</u>
	Composé de l'invention, par exemple la 2-éthyl-8-cyclopropylméthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione	1 mg
15	Lactose	133,5 mg
	Amidon de maïs	92 mg
	Silice (par exemple Aerosil 200)	1,2 mg
	Stéarate de magnésium	<u>2,3 mg</u>
		230 mg
20	Les ingrédients sont mélangés et mis dans des capsules.	

Ampoules

	<u>Composition</u>	<u>Poids</u>
25	Composé de l'invention, par exemple la 2,8-diméthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione	10 mg
	Chlorure de sodium	8 mg
	Eau pour solution injectable qsp	1 ml
30	Les ampoules sont remplies avec 1 ml de la solution, scellées et stérilisées à 121°C pendant 15 minutes.	

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I dans laquelle A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂, m et n ont les significations données précédemment,

- 5 X₁ et X₂ ne devant pas signifier tous les deux l'oxygène lorsque m et n signifient chacun 2, A signifie HN < ou R₁-N < où R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, benzyle ou benzoylalkyle et R₂ signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle, ou un sel d'addition
10 d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les températures sont non corrigées et sont indiquées en degrés Celsius.

- 15 EXEMPLE 1: 2-éthyl-8-cyclopropylméthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione-8-oxyde (procédé a)

- On traite pendant 30 minutes à une température comprise entre 0 et 5° une solution de 15,6 g de 2-éthyl-8-cyclopropylméthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione (préparée par exemple selon
20 l'exemple 27) dans 100 ml de chloroforme par 37,8 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 300 ml de chloroforme. On agite la solution jaune pendant 20 heures à la température ambiante, on la traite par 600 ml de chloroforme et on l'agite avec 200 ml d'une solution 5N de carbonate de potassium. On sépare la phase aqueuse et on
25 l'extrait deux fois avec du chloroforme. On lave les phases aqueuses combinées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre jusqu'à obtention d'une huile brune. Après chromatographie sur dix fois la

quantité de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de chlorure de méthylène/10% de méthanol/1% d'ammoniaque, on obtient une huile jaune que l'on transforme en chlorhydrate du composé du titre sous forme cristallisée. F = 179-180° (C₂H₅OH/éther).

5 En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, on prépare les composés suivants:

EXEMPLE 2: 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione-8-oxyde

F du chlorhydrate = 238-239°.

10 EXEMPLE 3: 2-(2-méthoxyéthyl)-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione-8-oxyde

F du chlorhydrate = 204-206°.

EXEMPLE 4: 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dithione, 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1-thione-3-one et 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1-one-3-thione (procédé b)

15

On chauffe pendant 20 heures au reflux 8,7 g de 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione et 12,1 g de réactif de Lawesson (voir plus haut) dans 100 ml de toluène. Après 20 élimination du solvant par évaporation, on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec une solution 2N de carbonate de sodium et de l'eau glacée, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre. On chromatographie le résidu jaune sur 100 fois la quantité de gel de silice en 25 utilisant comme éluant du chlorure de méthylène contenant 2% de méthanol et 0,2% d'ammoniaque. On élue les composés du titre selon l'ordre suivant dans un rapport de 2:1:1 et on les caractérise comme chlorhydrates:

Chlorhydrate de 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dithione: F = 257-260°.

Chlorhydrate de 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1-thione-3-one: F = 307-310°.

5 Chlorhydrate de 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1-one-3-thione: F = 214-215°.

EXEMPLE 5: 2-éthyl-2,7-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione (procédé c)

On chauffe à 180° pendant 12 heures dans un autoclave en
10 acier 10 g d'ester éthylique de l'acide [3-éthoxycarbonyl-3-pipéridyl]-acétique et 200 ml d'éthylamine anhydre. On élimine l'amine en excès sous le vide de la trompe à eau à 40°. On chromatographie le résidu sur 25 fois la quantité de gel de silice en utilisant comme éluant du chlorure de méthylène contenant 5% de
15 méthanol et 1% d'ammoniaque. On cristallise le composé du titre sous forme d'hydrogène-maléate. F = 177-180°.

Le produit de départ est préparé comme suit:

a) Ester diéthylique de l'acide 1-éthoxycarbonyl-3-pipéridylidène-malonique

20 A une suspension bien agitée de 3,5 litres de tétrahydrofurane et de 135 ml de tétrachlorure de titane on ajoute à 0° 100 g de N-éthoxycarbonyl-pipéridine-3-one et ensuite 98,6 g d'ester diéthylique de l'acide malonique. En l'espace de 30 minutes, on ajoute goutte à goutte à la même température 185 ml de pyridine. On
25 agite vigoureusement le mélange réactionnel pendant 20 heures à la température ambiante.

On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. On traite le résidu par de l'eau glacée, on le dissout dans de l'éther, et on le lave d'abord avec de l'acide (HCl 2N) et ensuite avec une
30 solution de bicarbonate de sodium à 10%. On sèche la solution

éthérée sur sulfate de sodium et on la traite par du charbon actif. On élimine l'éther ce qui donne un sirop brun-orange que l'on purifie par chromatographie rapide sur gel de silice en utilisant de l'éther comme éluant. L'huile jaune résultante est utilisée telle
5 quelle dans l'étape suivante.

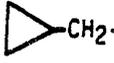
b) Ester diéthylique de l'acide 1-éthoxycarbonyl-3-cyano-3-pipéridyl-malonique

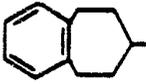
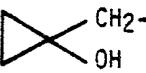
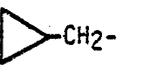
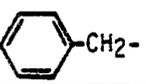
On dissout 50 g du produit obtenu à l'étape a) dans 350 ml d'éthanol et on traite ce mélange par 9,6 g d'acide
10 acétique. On ajoute goutte à goutte à la température ambiante une solution de 15,7 g de cyanure de sodium dans 95 ml d'eau, on agite le mélange pendant 90 minutes, on le traite par une solution 2N d'HCl, et on le concentre à l'évaporateur rotatif. On extrait le résidu avec de l'éther, on lave la phase organique jusqu'à neutralité et on la sèche. On élimine l'éther, ce qui donne une huile
15 jaune que l'on utilise telle quelle pour l'étape suivante.

c) Ester éthylique de l'acide (3-éthoxycarbonyl-3-pipéridyl)-acétique

On dissout 50 g du produit obtenu à l'étape b) dans 160
20 ml d'éthanol/eau (1:2) et on chauffe la solution à 60°. On ajoute ensuite goutte à goutte en l'espace de 45 minutes 230 ml d'acide chlorhydrique concentré et on fait bouillir le mélange pendant 20 heures au reflux. Après hydrolyse et décarboxylation, on évapore sous vide à une température du bain de 60°. On utilise le résidu tel
25 quel dans l'étape suivante ou on l'estérifie avec 650 ml d'acide chlorhydrique éthanolique pendant 5 heures au reflux. Après la réaction on élimine le solvant à une température du bain de 60°. Pour le traitement ultérieur, on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène contenant 5% de méthanol, on l'extrait deux fois avec
30 une solution 2N de carbonate de sodium, on le lave à neutralité, on le sèche sur sulfate de sodium, on le filtre et on l'évapore à évaporateur rotatif. On obtient le composé du titre c) sous forme d'une huile orange. L'hydrogène tartrate fond à 112-115°.

De manière analogue à celle décrite à l'exemple 5 on obtient les composés suivants dans lesquels A représente H-N < (désigné H ci-après) ou R₁N < et X₁ et X₂ représentent tous les deux l'oxygène:

Ex	R ₁ ou H	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m	n	Forme de sel	F
6	 -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	hml	163-165°
7	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	3	1	ch	273-276°
8	CH ₃ -		H	H	H	2	2	hml	171-173°
9	CH ₃ -		H	H	H	2	2	hml	162-163°
10	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -N 	H	H	H	2	2	dch	284°
11		-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	hml	206-207°
12	 -CH ₂ -	-CH ₃	H	H	H	2	2	hml	187-189°
13	CH≡C-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	b	102-104°

Ex.	R ₁ ou H	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m	n	forme de sel	F
14		-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	268°
15	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	H	H	2	2	ms	201-201°
16	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	H	2	2	hb	281-282°
17		-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	191-193°
18	H	-CH ₂ -CF ₃	H	H	H	2	2	ch	217-220°
19	CH ₃	-CH ₂ -CF ₃	H	H	H	2	2	ch	269-272°
20	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CF ₃	H	H	H	2	2	ch	178-181°
21		-CH ₂ -CF ₃	H	H	H	2	2	ch	202-205°
22	CF ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	191-195°
23	Cl-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	140-142°
24	CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	H	3	2	hb	199-202°
25	H	CH ₃ -	H	H	H	3	2	nds	293-295°
26		-CH ₂ -CF ₃	H	H	H	2	2	b	123-126°

- 30
- | | | | |
|-----|------------------|-----|-------------------------------|
| * b | = base | ms | = méthanesulfonate |
| ch | = chlorhydrate | hml | = hydrogène maléate |
| dch | = dichlorhydrate | nds | = naphtalène-1,8-di-sulfonate |
| hb | = bromhydrate | | |

EXEMPLE 27: 2-éthyl-8-cyclopropylméthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione (procédé d)

A 80° on agite pendant 2 heures une suspension de 23,3 g de 2-éthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione, 20,6 g de bromure de cyclopropylméthyle, 27,6 g de carbonate de potassium et 18,3 g d'iodure de potassium dans 500 ml de diméthylformamide. On concentre le mélange et on répartit le résidu entre de l'eau et du chlorure de méthylène. On sépare la phase aqueuse et on l'extrait deux fois avec du chlorure de méthylène. On lave les phases organiques combinées avec un peu d'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre jusqu'à obtention d'une huile orange. Après chromatographie sur 20 fois la quantité de gel de silice avec comme éluant du chlorure de méthylène contenant 2% de méthanol, on obtient le composé du titre sous forme d'une huile jaune que l'on transforme en hydrogéné-maléate. F = 163-165°.

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 27, on prépare les composés des exemples 6 à 17, 19 à 24 et 26 ainsi que les composés suivants de formule I dans laquelle A représente R₁-N < et X₁ et X₂ représentent tous les deux l'oxygène:

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m	n	forme de sel	F
28	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N-CO-CH}_2- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	hm1	155-157°
29	OHC-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	142-144°
30	HC-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	125-126°

5

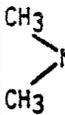
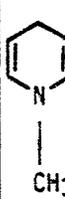
10

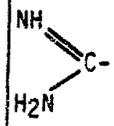
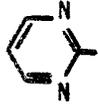
15

20

25

30

Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	m	n	forme de sel	F
31	NC-CH ₂ -	-CH ₃	H	H	H	2	2	ch	212-214°
32	C ₂ H ₅ O-CO-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	b	79-80°
33	 N-CH ₂ -CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	194-196°
34	OHC-	-CH ₃	H	H	H	2	2	n	137-138°
35	 CH=CH-CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	88-92°
36	H ₂ N-CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	208-209°
37	C ₂ H ₅ -O-CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	84-85°
38	 NH-CO-	-CH ₃	H	H	H	2	2	n	210-211°
39	 N-SO ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	156-157°
40	 CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	122-123°
41	 CO- CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	b	130-137°

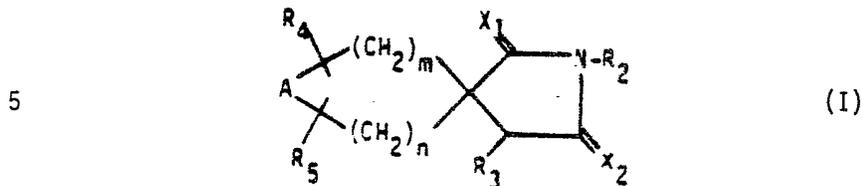
Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	m	n	forme de sel	F
42		-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	216-217°
43	HO-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	215-218°
44	Cl-CH ₂ -CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	163-166°
45	(CH ₃) ₃ C-O-CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	101-104°
46	CH ₃ -CO	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	154-157°
47	(CH ₃) ₃ C-CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	109-112°
48	CH ₃ O-CO-	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	117-120°
49	CH ₃ -S-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	ch	168-171°
50		-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	2	2	n	210-211°

25

- * b = base
 n = neutre
 ch = chlorhydrate
 hml = hydrog no maléate

REVENDICATIONS

1. Les spirosuccinimides répondant à la formule I



dans laquelle

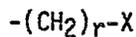
A représente $H-N<$, $R_1-N<$ ou



10

R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, un groupe alcényle ou alcynyle en C_3-C_6 dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 , un groupe (cycloalkyl en C_3-C_7)-alkyle en C_1-C_2 éventuellement substitué par un groupe hydroxy, alcoxy en C_1-C_4 ou alcanoyle en C_2-C_5 , un groupe benzyle, un groupe tétrahydrobenzocycloheptényle ou un reste de formule

15



dans lequel

r signifie 1, 2 ou 3 ou également 0 lorsque A représente $R_1-N<$, et

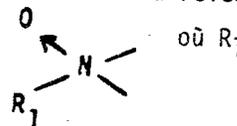
X représente un groupe hydroxy, mercapto, amino, alcoxy en C_1-C_4 , phénoxy, benzoxy, alkylthio en C_1-C_4 , phénylthio, benzylthio, alkylamino en C_1-C_4 , phénylamino, benzylamino, cyano, formyle, carbamoyle éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-substitué par un groupe phényle ou alkyle en C_1-C_4 , $-CO-N$ , sulfamoyle éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-substitué par un groupe phényle ou alkyle en C_1-C_4 , guanyle,

25



- , alcanoyle en C₂-C₅ éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou par un groupe 2-oxo-pyrrolidinyle, benzoyle, cinnamoyle, nicotinoyle, dihydronicotinoyle, N-(alkyl en C₁-C₄) dihydronicotinoyle,
- 5 alcoxycarbonyle en C₂-C₅, benzoxycarbonyle, (alcoxy en C₁-C₄)-oxalyle, alcanoyloxy en C₁-C₄ ou benzoyloxy,
- R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, hydroxyalkyle en C₁-C₄, (alcoxy en C₁-C₄)-alkyle en
- 10 C₁-C₄, mercaptoalkyle en C₁-C₄, (alkylthio en C₁-C₄)-alkyle en C₁-C₄, amino(alkyle en C₁-C₄), mono- ou indépendamment di-(alkyl en C₁-C₄)-aminoalkyle en C₁-C₄, alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, cycloalkyle en C₃-C₇, (cycloalkyl en C₃-C₇)-
- 15 alkyle en C₁-C₂, phényle ou benzyle,
- R₃ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, benzyle ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et le groupe méthoxy,
- 20 R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- X₁ et X₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'oxygène ou le soufre,
- m et n signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, 1, 2, 3 ou
- 25 4, la somme m + n ne devant pas être supérieure à 6,
- X₁ et X₂ ne devant pas signifier tous les deux l'oxygène lorsque m et n signifient chacun 2, A signifie H-N < ou R₁-N < où R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, chloropropyle, hydroxypropyle, allyle, benzyle, étoxycarbonyle ou benzoylalkyle et
- 30 R₂ signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou benzyle,
- et les sels d'addition d'acides de ces composés.

2. Les spirosuccinimides de formule I selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente



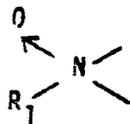
où R₁ a la signification donnée à la revendication 1.

5 3. Les spirosuccinimides de formule I selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente H-N < ou R₁-N < où R₁ a la signification donnée à la revendication 1, et l'un des substituants X₁ et X₂ signifie le soufre.

10 4. Les spirosuccinimides de formule I selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente H-N < ou R₁-N < où R₁ a la signification donnée à la revendication 1, et X₁ et X₂ signifient tous les deux l'oxygène.

15 5. Les spirosuccinimides de formule I selon la revendication 1, caractérisés en ce que A a la signification donnée à la revendication 1, R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par 1 à 5 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, cyclopropylméthyle, cycloalkyle en C₃-C₇, cyano, cyanométhyle ou formyle, R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, ou un groupe cyclo-
20 alkyle en C₃-C₇, R₃, R₄ et R₅ représentent chacun l'hydrogène, X₁ et X₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'oxygène ou le soufre, et m et n signifient chacun 2, avec les conditions que

25 i) lorsque A signifie



R₁ ne représente pas

un groupe cyano ou formyle, et

ii) X₁ et X₂ ne signifient pas tous les deux l'oxygène lorsque A signifie HN < ou R₁N < où R₁ représente un groupe alkyle non substitué ou chloropropyle et R₂ signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle non substitué,
30

et les sels d'addition d'acides de ces composés.

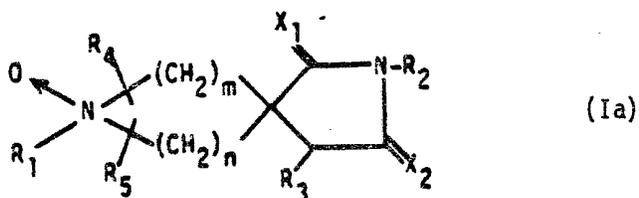
6. La 2-éthyl-8-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,8-diazaspiro [4.5]décane-1,3-dione, et les sels d'addition d'acides de ce composé.

7. La 2-éthyl-8-méthyl-2,8-diazaspiro[4.5]décane-1,3-dione-8-oxyde, et les sels d'addition d'acides de ce composé.

5 8. La 2-éthyl-8-cyclopropylméthyl-2,8-diazaspiro[4.5] décane-1,3-dione, et les sels d'addition d'acides de ce composé.

9. Un procédé de préparation des composés de formule I définis à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend
a) pour la préparation des composés de formule Ia

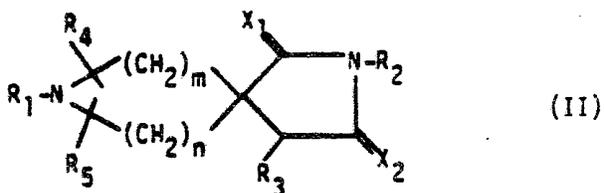
10



15

dans laquelle R₁ à R₅, X₁, X₂, m et n sont tels que définis à la revendication 1, l'oxydation d'un composé de formule II

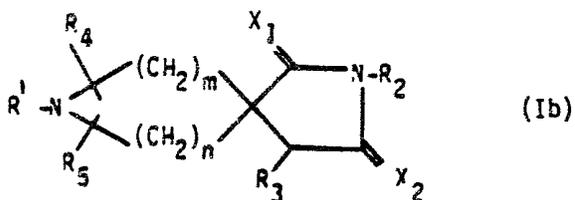
20



25 dans laquelle R₁ à R₅, X₁, X₂, m et n sont tels que définis à la revendication 1, ou

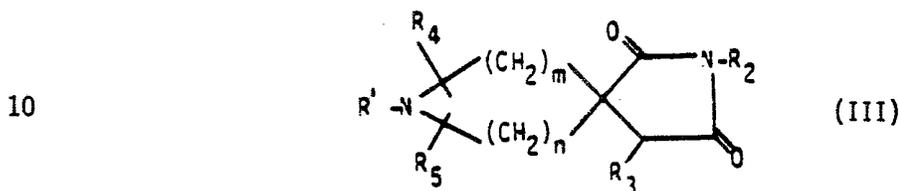
b) pour la préparation des composés de formule Ib

30



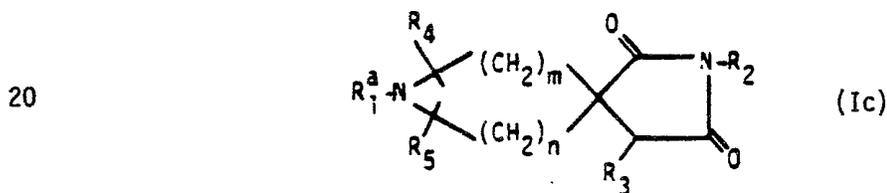
dans laquelle R' représente l'hydrogène ou a la même signifi-
 cation que R₁ tel que défini plus haut, et R₂ à R₅, X₁, X₂, m et n
 sont tels que définis plus haut, X₁ et X₂ ne devant pas
 représenter tous les deux l'oxygène,

- 5 la substitution d'au moins un groupe oxo par un groupe thio dans
 un composé de formule III



dans laquelle R', R₂ à R₅, m et n sont tels que définis plus
 haut, ou

- 15 c) pour la préparation des composés de formule Ic

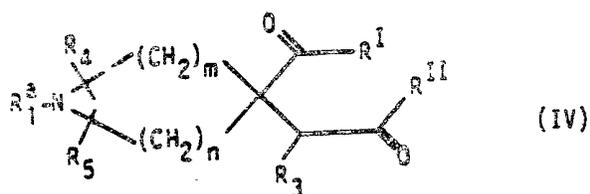


dans laquelle R₂ à R₅, m et n sont tels que définis plus haut,
 et R₁^a représente l'hydrogène, un groupe alkyle en
 C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes
 d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, un
 groupe alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels
 la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome
 d'azote, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, (cyclo-
 alkyl en C₃-C₇)alkyle en C₁-C₂ éventuellement
 substitué par un groupe hydroxy, alcoxy en C₁-C₄ ou
 alcanoyle en C₂-C₅, un groupe benzyle, ou un groupe
 tétrahydrobenzocycloheptényle,

25
30

m et n ne devant pas signifier chacun 2 lorsque R_1^a signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, hydroxypropyle, chloropropyle, allyle ou benzyle et R_2 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, allyle, phényle ou benzyle,

la cyclisation du produit obtenu par condensation d'un composé de formule IV



15 dans laquelle R_1^a , R_3 à R_5 , m et n sont tels que définis plus haut pour la formule Ic, et R^I et R^{II} signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, des groupes éliminables,

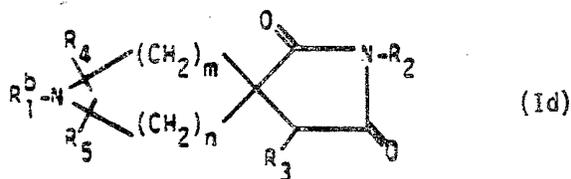
avec un composé de formule V

20



dans laquelle R_2 est tel que défini plus haut pour la formule Ic, d) pour la préparation des composés de formule Id

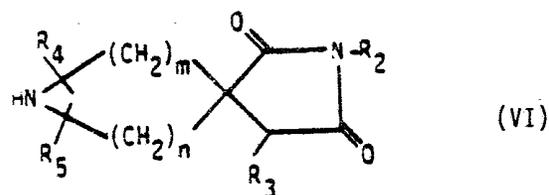
25



30

dans laquelle R_2 à R_5 , m et n sont tels que définis plus haut et R_1^b
 a la même signification que R_1 tel que défini plus
 haut, m et n ne devant pas signifier chacun 2
 lorsque R_1^b représente un groupe alkyle en C_1-C_6 non
 substitué, hydroxypropyle, chloropropyle, allyle,
 5 benzyle, éthoxycarbonyle ou benzoylalkyle et R_2
 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6
 non substitué, allyle, phényle ou benzyle,
 l'introduction du groupe R_1^b dans un composé de formule VI

10



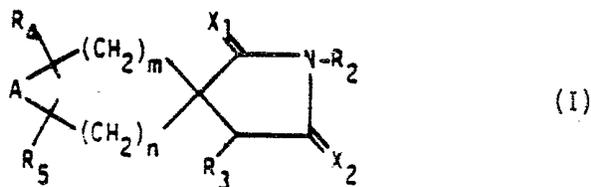
15

dans laquelle R_2 à R_5 , m et n sont tels que définis plus haut
 pour la formule Id,

20 et la récupération des composés de formule I sous forme de base
 libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

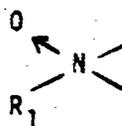
10. L'utilisation des spirosuccinimides de formule I

25



dans laquelle

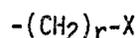
A représente $H-N<$, $R_1-N<$ ou



30

R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 éventuellement substitué
 par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35,

un groupe alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe (cycloalkyl en C₃-C₇)-alkyle en C₁-C₂ éventuellement substitué par un groupe hydroxy, alcoxy en C₁-C₄ ou alcanoyloxy en C₂-C₅, un groupe benzyle, un groupe tétrahydrobenzocycloheptényle ou un reste de formule



10 dans lequel

r signifie 1, 2 ou 3 ou également 0 lorsque A représente R₁-N < , et X représente un groupe hydroxy, mercapto, amino, alcoxy en C₁-C₄, phénoxy, benzoxy, alkylthio en C₁-C₄, phénylthio, benzylthio, alkylamino en C₁-C₄, phénylamino, benzylamino, cyano, formyle, carbamoyloxy éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-

15.

substitué par un groupe phényle ou alkyle en C₁-C₄, $-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, sulfamoyloxy éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-

substitué par un groupe phényle ou alkyle en C₁-C₄, guanyle, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array}$, alcanoyloxy en C₂-C₅ éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou par un groupe 2-oxo-pyrrolidinyle, benzoyle, cinnamoyloxy, nicotinoyloxy, dihydronicotinoyloxy, N-(alkyl en C₁-C₄) dihydronicotinoyloxy, alcoxycarbonyloxy en C₂-C₅, benzoxycarbonyloxy, (alcoxy en C₁-C₄)-oxalyle, alcanoyloxy en C₁-C₄ ou benzyloxy,

20

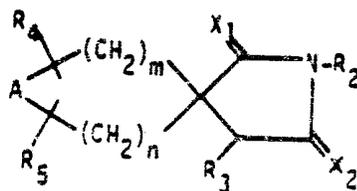
25 R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, hydroxyalkyle en C₁-C₄, (alcoxy en C₁-C₄)-alkyle en C₁-C₄, mercaptoalkyle en C₁-C₄, (alkylthio en C₁-C₄)-alkyle en C₁-C₄, amino(alkyle en C₁-C₄), mono- ou indépendamment di-

30 (alkyl en C₁-C₄)-aminoalkyle en C₁-C₄, alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, cycloalkyle en C₃-C₇, (cycloalkyl en C₃-C₇)-alkyle en C₁-C₂, phényle ou benzyle,

- R_3 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , benzyle ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et le groupe méthoxy,
- 5 R_4 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
- X_1 et X_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'oxygène ou le soufre,
- m et n signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre 1, 2, 3 ou
- 10 4, la somme $m + n$ ne devant pas être supérieure à 6,
- A devant avoir une autre signification que $CH_2-N <$ lorsque R_2 représente un groupe éthyle, R_3 , R_4 et R_5 représentent l'hydrogène, X_1 et X_2 représentent chacun l'oxygène et m et n signifient chacun 2, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, pour
- 15 le traitement thérapeutique de la démence sénile, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, de la diskinésie tardive, de l'hyperkinésie et de la manie.

11. Les spirosuccinimides de formule I

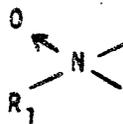
20



(I)

dans laquelle

25 A représente $H-N <$, $R_1-N <$ ou



R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, un groupe alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à l'atome d'azote, un groupe
 5 cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe (cycloalkyl en C₃-C₇)-alkyle en C₁-C₂ éventuellement substitué par un groupe hydroxy, alcoxy en C₁-C₄ ou alcanoyle en C₂-C₅, un groupe benzyle, un groupe tétrahydrobenzocycloheptényle ou un reste de formule

10 $-(CH_2)_r-X$

dans lequel

r signifie 1, 2 ou 3 ou également 0 lorsque A représente R₁-N < , et

X représente un groupe hydroxy, mercapto, amino, alcoxy en C₁-C₄,

15 phénoxy, benzoxy, alkylthio en C₁-C₄, phénylthio, benzylthio, alkylamino en C₁-C₄, phénylamino, benzylamino, cyano, formyle, carbamoyle éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-
 20 substitué par un groupe phényle ou alkyle en C₁-C₄, $-CO-N$ , sulfamoyle éventuellement monosubstitué ou indépendamment di-
 substitué par un groupe phényle ou alkyle en C₁-C₄, guanyle,



, alcanoyle en C₂-C₅ éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou par un groupe 2-oxo-pyrrolidinyle, benzoyle, cinnamoyle, nicotinoyle, dihydronicotinoyle, N-(alkyl en C₁-C₄) dihydronicotinoyle,
 25 alcoxycarbonyle en C₂-C₅, benzoxycarbonyle, (alcoxy en C₁-C₄)-oxalyle, alcanoyloxy en C₁-C₄ ou benzoyloxy,

R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 6 atomes d'halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, hydroxyalkyle en C₁-C₄, (alcoxy en C₁-C₄)-alkyle en
 30 C₁-C₄, mercaptoalkyle en C₁-C₄, (alkylthio en C₁-C₄)-alkyle en C₁-C₄, amino(alkyle en C₁-C₄), mono- ou indépendamment di-(alkyl en C₁-C₄)-aminoalkyle en C₁-C₄, alcényle ou alcynyle en C₃-C₆ dans lesquels la liaison multiple n'est pas adjacente à

l'atome d'azote, cycloalkyle en C₃-C₇, (cycloalkyl en C₃-C₇)-
alkyle en C₁-C₂, phényle ou benzyle,

- 5 R₃ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, benzyle ou
benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les
halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et le groupe
méthoxy,
- R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- 10 X₁ et X₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
l'oxygène ou le soufre,
- m et n signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre 1, 2, 3 ou
4, la somme m + n ne devant pas être supérieure à 6,

X₁ et X₂ ne devant pas signifier tous les deux l'oxygène

lorsque m et n signifient chacun 2, A signifie

- 15 HN < ou R₁-N < où R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ non
substitué, allyle, benzyle ou benzoylalkyle et R₂ signifie l'hydro-
gène, un groupe alkyle en C₁-C₆ non substitué, allyle, phényle ou
benzyle, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement
acceptables, pour l'utilisation comme médicaments.

- 20 12. Les spirosuccinimides spécifiés à l'une
quelconque des revendications 1 à 8, et leurs sels d'addition d'acides
pharmaceutiquement acceptables, pour l'utilisation comme médicaments.

- 25 13. Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient,
comme principe actif, un spirosuccinimide tel que spécifié à la
revendication 11, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel
d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

- 30 14. Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient,
comme principe actif, un spirosuccinimide tel que spécifié à l'une
quelconque des revendications 1 à 8, sous forme de base libre ou
sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement
acceptable.

15. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un spirosuccinimide tel que spécifié à la revendication 11, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.
- 5