

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27 janvier 1988.

③0 Priorité : DE, 31 janvier 1987, n° P 37 02 940.1.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 31 du 5 août 1988.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ S.A., Société par
actions. — CH.

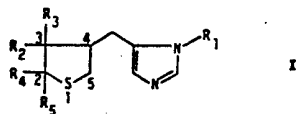
⑦2 Inventeur(s) : René Amstutz ; Georg Bolliger ; Gideon
Shapiro.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Sandoz Huningue S.A.

⑤4 Nouveaux dérivés de la pilocarpine, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

⑤7 L'invention a pour objet les dérivés de la pilocarpine
répondant à la formule :



dans laquelle R₁ signifie un groupe alkyle, R₂ et R₃ signifient H
ou un groupe alkyle, R₄ et R₅ signifient ensemble =O, =S ou
=NR, ou bien R₄ signifie H et R₅ H, OH ou OR.

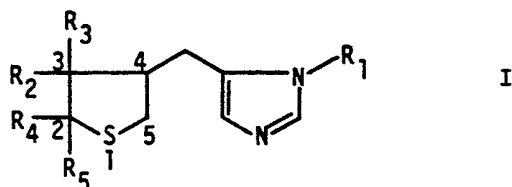
Ces composés sont utiles pour le traitement de la démence
sénile, de la maladie de Alzheimer, des états de confusion chez
les personnes âgées, de la myasthénie grave, de la schizophré-
nie, de la manie et du glaucome.

FR 2 610 322 - A1

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la pilocarpine, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

La pilocarpine ou (3S,cis)-3-éthylidihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-furannone est connue dans la littérature comme agent cholinergique. La Demanderesse a maintenant trouvé de façon surprenante que le composé résultant du remplacement du cycle furanne par un cycle thiophène, ainsi que les dérivés de ce composé, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

L'invention concerne en particulier les composés de formule I



dans laquelle

- R_1 signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R_2 et R_3 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R_4 et R_5 signifient ensemble =O, =S ou =NR, R étant un groupe mono- ou di(alkyl en C_1-C_4)carbamoyloxy, ou bien
 R_4 signifie l'hydrogène et
 R_5 signifie l'hydrogène ou un groupe hydroxy ou -OR', R' signifiant un groupe alkyle en C_1-C_4 ou mono- ou di-(alkyl en C_1-C_4)carbamoyle,

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

En fonction des substituants, les nouveaux composés peuvent avoir des atomes de carbone asymétri-

ques aux positions 2, 3 et 4. L'invention concerne tous les isomères cis/trans résultants, plus généralement tous les stéréoisomères ainsi que leurs mélanges, par exemple les mélanges racémiques des énantiomères.

Les groupes alkyle ont de préférence 1 ou 2 atomes de carbone.

R_1 signifie de préférence un groupe méthyle.

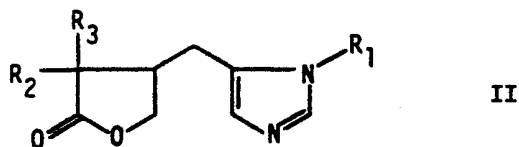
L'un des substituants R_2 et R_3 signifie de préférence l'hydrogène et l'autre un groupe éthyle.

R_4 et R_5 signifient ensemble de préférence un groupe oxo.

Dans un groupe de composés de formule I, R_1 a la signification indiquée plus haut, R_2 signifie l'hydrogène, R_3 signifie un groupe éthyle et R_4 et R_5 signifient ensemble =O ou =S.

Les significations préférées sont les suivantes: R_1 signifie un groupe méthyle; l'un des substituants R_2 et R_3 signifie l'hydrogène et l'autre signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 , en particulier un groupe éthyle; R_4 et R_5 signifient ensemble =O ou =S, en particulier =O.

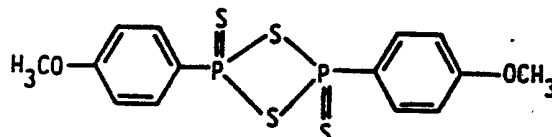
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels d'addition d'acides, lequel procédé comprend la réaction d'un composé de formule II



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis plus haut, avec un sulfure du phosphore, et éventuellement la transformation du composé ainsi obtenu de formule I, dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble =O ou =S, en un autre composé de formule I, et la récupération du composé résultant de formule I sous forme de base libre

ou d'un sel d'addition d'acide.

La réaction du composé de formule II avec le sulfure du phosphore peut être effectuée selon les méthodes connues, en utilisant par exemple P_4S_{10} comme sulfure du phosphore ou de préférence le réactif de Lawesson de formule



Le traitement ultérieur du mélange réactionnel peut être effectué selon les méthodes connues. On obtient un mélange du composé de formule I dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble $=O$, et du composé de formule I dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble $=S$. La séparation de ces composés peut être effectuée selon les méthodes connues, par exemple par chromatographie.

On peut également préparer les composés de formule I dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble $=O$, en faisant réagir selon les méthodes connues un composé de formule II avec le thioacétate de potassium, par exemple comme décrit à l'exemple 2 ci-après.

La transformation des composés de formule I dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble $=O$ ou $=S$, en d'autres composés de formule I peut être effectuée selon les méthodes connues, par exemple comme suit:

On obtient les composés de formule I dans laquelle R_4 signifie l'hydrogène et R_5 signifie un groupe hydroxy, par réduction des composés de formule I dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble $=O$, en utilisant par exemple l'hydruure de diisobutylaluminium, comme décrit à l'exemple 4 ci-après. Les composés ainsi obtenus peuvent être transformés en composés de formule I dans laquelle R_4 signifie l'hydrogène et R_5 signifie

-OR', par réaction avec un composé de formule R'OH (lorsque R' signifie un groupe alkyle tel que défini plus haut) ou de formule R'Cl (lorsque R' signifie un groupe alkylcarbamoyle tel que défini plus haut), comme décrit aux exemples 5 et 6 ci-après.

On obtient les composés de formule I dans laquelle R₄ et R₅ signifient ensemble -NR, par réaction d'un composé dans lequel R₄ et R₅ signifient ensemble -S, avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, comme décrit à l'exemple 7, et réaction du composé résultant avec le chlorure d'un acide mono- ou dialkylaminocarboxylique en procédant comme décrit à l'exemple 6.

On peut isoler les composés de formule I sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide. On peut préparer selon des méthodes connues les sels d'addition d'acides à partir des bases libres et vice versa.

Les produits de départ de formule II sont connus ou peuvent être préparés selon des procédés connus ou de manière analogue aux procédés connus. La (3S-cis)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-méthyl]-2(3H)-furannone [(+)-pilocarpine] est par exemple décrite dans la littérature comme médicament et est disponible sur le marché.

Les composés de l'invention et leurs sels d'addition d'acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

En particulier, les composés de l'invention augmentent l'activité cholinergique comme le montrent les résultats des essais suivants:

Libération d'acétylcholine provoquée électriquement, à partir de coupes d'hippocampe (chez le rat)

A des concentrations comprises entre 10⁻⁶M et environ 10⁻⁴M, les composés de l'invention neutra-

lisent les effets inhibiteurs des agonistes muscariniques tels que l'oxotrémorine sur les récepteurs muscariniques présynaptiques, ce qui met en évidence l'action des composés comme antagonistes muscariniques présynaptiques. En outre, les composés neutralisent l'effet inhibiteur de l'acétylcholine endogène qui s'accumule après sa libération à partir des terminaisons nerveuses en présence de physostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholine estérase.

Effets sur l'activité électrique de cultures de cellules pyramidales d'hippocampe

A des concentrations comprises entre environ 10^{-6} M et environ 10^{-4} M, les composés de l'invention n'influencent pas l'activité des cellules pyramidales sous des conditions d'essai en l'absence de cellules cholinergiques, alors qu'ils exercent des effets d'excitation sur les autres cultures qui contiennent des connections cholinergiques fonctionnelles (autres cultures préparées à partir de septum et d'hippocampe). Les résultats démontrent que la présence de cellules cholinergiques est nécessaire pour que les composés de l'invention puissent exercer leur effet d'excitation. Ces données sont compatibles avec le fait que les composés de l'invention favorisent la libération d'acétylcholine à partir des terminaisons cholinergiques, sans bloquer les récepteurs muscariniques postsynaptiques.

Effets sur la concentration d'acétylcholine dans le cerveau du rat

Après administration par voie orale à des doses comprises entre environ 1 mg/kg et environ 10 mg/kg, les composés de l'invention provoquent une réduction dépendante de la dose et de longue durée de la teneur en acétylcholine du striatum, de l'hippocampe et du cortex. Cet effet est similaire mais 10 fois plus

faible que celui produit par la scopolamine, un antagoniste muscarinique pré- et postsynaptique. L'application concomitante des composés de l'invention avec un inhibiteur de l'acétylcholine estérase montre des effets différents sur les taux d'acétylcholine de ceux obtenus en combinaison avec l'antagoniste classique, la scopolamine. Ceci indique que les composés de l'invention sont des antagonistes présynaptiques sélectifs dépourvus d'activité antagoniste postsynaptique. En plus de l'antagonisme présynaptique indiqué ci-dessus, les composés de l'invention ayant la configuration cis au C3/C4, agissent comme agonistes avec les récepteurs muscariniques situés dans la région postsynaptique. Ceci est mis en évidence par les effets obtenus dans les essais pharmacologiques classiques:

- a) Ileum isolé du cobaye: on mesure isotoniquement les effets des composés sur la contraction du muscle en comparaison avec les effets obtenus avec la muscarine.
- b) Ganglion cervical isolé du rat: les agonistes muscariniques provoquent une dépolarisation de ce ganglion isolé; les effets sont comparés à ceux obtenus avec la muscarine.

Les protocoles utilisés sont décrits par J.M. Palacios et coll., dans *Europ. J. Pharmacol.* 125, 45-62 (1986).

Les substances mentionnées ont des valeurs PD_2 comprises entre 5 et 6,5 dans ces essais et elles peuvent agir comme agonistes complets ou partiels.

Les résultats ci-dessus indiquent que les composés de l'invention agissent essentiellement comme antagonistes muscariniques présynaptiques et certains d'entre eux comme agonistes muscariniques postsynaptiques. Leur aptitude à améliorer les fonctions de la mémoire qui ont été affaiblies par la scopolamine,

indique que les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique dans le cas de troubles mentaux séniles, de la démence sénile et de la maladie de Alzheimer, spécialement dans les stades précoces de ces maladies, lorsqu'une partie des terminaisons nerveuses cholinergiques est encore intacte. En outre, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des états de confusion chez les personnes âgées, de la myasthénie grave, de la schizophrénie, de la manie et du glaucome.

Pour les indications ci-dessus, la dose quotidienne appropriée est comprise entre environ 1 et environ 250 mg, par exemple entre environ 1 et environ 50 mg de substance active, en association avec des véhicules ou diluants solides ou liquides.

L'invention concerne donc les composés selon l'invention pour l'utilisation comme médicaments, par exemple pour le traitement des troubles mentaux séniles, de la démence sénile, de la maladie de Alzheimer, des états de confusion chez les personnes âgées, de la myasthénie grave, de la schizophrénie, de la manie et du glaucome.

L'invention concerne en outre une composition pharmaceutique comprenant un composé de l'invention en association avec au moins un véhicule ou diluant pharmaceutique. De telles compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles.

Pour le traitement du glaucome, le mode d'administration spécialement approprié est une composition ophtalmique contenant le composé de l'invention en association avec un véhicule ophtalmique.

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

Exemple 1: (+)-(3R-trans)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophénone
et (-)-(3R-trans)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-
thiophène-thione

Dans un ballon de 1,5 litre équipé d'un tube d'admission de gaz et d'un condenseur à reflux, on met en suspension 10 g de chlorhydrate de (+)-pilocarpine dans 600 ml de xylène avec 24,8 g de réactif de Lawesson et on agite le mélange pendant 7 heures à 135° sous atmosphère d'azote. Après refroidissement à la température ambiante, on élimine le xylène par décantation, on dissout le résidu résineux brunâtre dans 400 ml d'un mélange chlorure de méthylène/méthanol (95:5) et on l'extraie 2 fois avec 150 ml d'une solution de carbonate de sodium 2N. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on filtre le mélange et on l'évapore.

On chromatographie le résidu avec 100 fois la quantité de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange chlorure de méthylène/méthanol/ammoniac (93:7:0,7).

Le dihydrogénophosphate de (+)-(3R-trans)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-méthyl]-2-(3H)-thiophénone fond à 189-192°(éthanol); $[\alpha]_D^{20} = + 20,2^\circ$ (c = 1,0 dans l'eau).

Le chlorhydrate de (-)-(3R-trans)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophène-thione fond à 158-161°(méthanol/éther); $[\alpha]_D^{20} = - 23,6^\circ$ (c = 0,5 dans l'éthanol).

Exemple 2: (+)-(3S,cis)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophénone

On agite pendant 6 heures à 150° 39,7 g de thioacétate de potassium avec 42,5 g de (+)-pilocarpine dans 500 ml de diméthylformamide. Après refroidissement

et évaporation du solvant, on dissout le résidu brun dans 1,5 litre de chlorure de méthylène à 5% de méthanol, on le lave 2 fois avec à chaque fois 200 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 fois avec 200 ml d'eau. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, on filtre le mélange et on l'évapore.

On chromatographie le résidu avec 100 fois la quantité de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange chlorure de méthylène/méthanol/ammoniac (97,5:2,5:0,3).

L'huile est constituée d'un mélange 20:80 d'isomères cis:trans.

Sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte à 0° 26,3 ml de butyllithium (1,6 N dans l'hexane) à une solution de 6,55 ml de diisopropylamine dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute ensuite goutte à goutte 7 g du mélange cis/trans, dissous dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre, au diisopropylamidure de lithium refroidi à -70°. On agite le mélange pendant 1/2 heure à -70°, et on ajoute goutte à goutte 15,6 g de di-t-butyl-hydroxy-toluène, dissous dans 70 ml de tétrahydrofurane. On verse la solution froide dans 300 ml de HCl 2N et on extrait la phase aqueuse 2 fois avec 500 ml de chlorure de méthylène. On ajuste le pH de la phase aqueuse à 8 avec une solution 2N de carbonate de sodium et on l'extrait 3 fois avec 250 ml de chlorure de méthylène. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore. On obtient l'isomère cis à l'état pur par recristallisation du D(+)-toluyl-tartrate dans de l'éthanol.

Le dihydrogénophosphate de (+)-(3S-cis)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-méthyl]-2(3H)-thiophénone fond à 193-196° (décomp.)(éthanol);

$[\alpha]_D^{20} = + 37,4^\circ$ ($c = 0,65$ dans l'eau).

Exemple 3:

On prépare les composés suivants de formule I en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 ou 2:

3a. (-)-dihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophénone

$F = 142-145^\circ$ (décomp.); $[\alpha]_D^{20} = -20,8^\circ$ ($c = 0,73$ dans H_2O).

3b. ($\pm$)-3-éthyl-dihydro-3-méthyl-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophénone

$F = 195-196^\circ$ (décomp.).

Exemple 4: (+)-(3R-trans)-3-éthyl-2-hydroxy-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-tétrahydro-thiophène

Sous argon, on ajoute à -70° 17ml (17mmoles) d'hydrure de diisobutylaluminium (1,0M dans l'hexane) à une solution de 2,7 g (12 mmoles) de trans-thiopilocarpine dans 30 ml de chlorure de méthylène. On laisse la solution se réchauffer à 0° et on ajoute 2 ml d'une solution saturée de sulfate de sodium, ce qui donne un précipité blanc. On essore la solution et on la concentre jusqu'à l'obtention d'une huile orange. On chromatographie l'huile sur 50 fois la quantité de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange chlorure de méthylène/méthanol/ammoniac (89:10:1). On fait réagir le produit avec 1 équivalent d'acide fumarique et on recristallise le fumarate résultant dans un mélange éthanol/éther. Le spectre RMN 1H (360 Mhz) montre que le produit est présent sous forme d'un mélange 2:1 de diastéréoisomères au C2.

Le fumarate du composé du titre fond à $125-127^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = + 85,2^\circ$ ($c = 0,43$ dans H_2O).

Exemple 4a: (+)-(3S-cis)-3-éthyl-2-hydroxy-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-tétrahydrothiophène

On procède de manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, en utilisant la cis-thiopilocarpine. L'hydrogéo-fumarate du composé du titre fond à 110-112° (décomp.); $[\alpha]_D^{20} = +38,3^\circ$ (c = 0,35 dans H₂O).

Exemple 5: (+)-(3S-cis)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2-méthoxy-tétrahydrothiophène

On ajoute à 60° 1,1 ml d'éthanol à une solution de 3,0 g (13,3 mmoles) de cis-thiopilocarpine-lactol dans 40 ml de chlorure de méthylène. On ajoute ensuite 3,4 ml (27 mmoles) d'éthérate de trifluorure de bore, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante et on l'agite pendant la nuit. On ajoute une solution 2N de carbonate de sodium et on extrait le mélange avec du chlorure de méthylène. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre jusqu'à l'obtention d'un produit résineux jaune. On chromatographie le produit sur gel de silice avec comme éluant un mélange chlorure de méthylène/-méthanol/ammoniac (90:9:1). On fait réagir le produit résultant (2,8 g, 11,6 mmoles) avec 1 équivalent d'acide oxalique et on recristallise le sel résultant dans un mélange éthanol/éther. L'analyse RMN montre que le produit est présent sous forme d'un mélange 90:10 de diastéréoisomères au C2. L'hydrogéo-oxalate du composé du titre fond à 144-148° (dans un mélange éthanol/-éther); $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (c = 0,47 dans l'éthanol).

Exemple 5a: (+)-(3R-trans)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2-méthoxy-tétrahydrothiophène

On procède de manière analogue à celle

décrite à l'exemple 5, en utilisant le trans-thiopilocarpine-lactol. L'hydrogéo-oxalate du composé du titre fond à 87-89°; $[\alpha]_D^{20} = + 19,7^\circ$ (c = 0,33 dans l'éthanol).

Exemple 6: (+)-(3R-trans)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2-(N,N-diméthyl-carbamoyloxy)-tétrahydrotiophène

A la température ambiante, on ajoute goutte à goutte 2,7 ml de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle à une solution de 2,7 g (12 mmoles) du composé de l'exemple 4, de 0,4 ml (30 mmoles) de triéthylamine et de 270 mg de diméthylaminopyridine dans 25 ml de chlorure de méthylène. On agite la solution pendant la nuit et on l'extrait avec du bicarbonate de sodium. On sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre. On chromatographie l'huile obtenue sur gel de silice avec comme éluant un mélange chlorure de méthylène/méthanol (97:3). Selon les spectres RMN, le produit résultant (1,4 g; 4,7 mmoles) se présente sous forme d'un mélange 70:30 de diastéréoisomères au C2.

L'hydrogéo-fumarate du composé du titre fond à 134-137° (éthanol/acétate d'éthyle); $[\alpha]_D^{20} = + 43,0^\circ$ (c = 0,5 dans H₂O).

Exemple 7: (-)-(3R-trans)-3-éthyldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2-(N,N-diméthyl-carbamoyloximino)-3H-thiophène

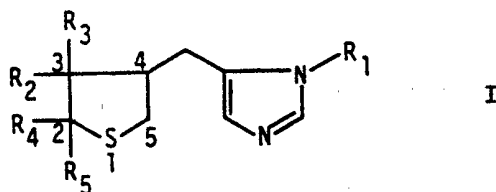
- a) A une solution de 1,0 g (4,2 mmoles) de (+)-(3R-trans)-3-éthyldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophène-thione et 420 mg (6,0 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 13 ml de méthanol, on ajoute 5 ml d'une solution 2N de soude, on agite le mélange pendant la nuit et on ajoute du chlorure de méthylène et du bicarbonate de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate

de sodium et on la concentre. On chromatographie l'huile résultante sur gel de silice avec comme éluant un mélange chlorure de méthylène/méthanol/ammoniac (90:9:1).

- b) On transforme le (+)-(3R-trans)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2-oximino-3H-thiophène obtenu sous a) en composé du titre en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 6. L'hydrogéo-fumarate fond à 123-127° (décomp.); $[\alpha]_D^{20} = -3,0^\circ$ (c = 1,0 dans H₂O).

REVENDICATIONS

1. Les composés de formule I



dans laquelle

- R_1 signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R_2 et R_3 signifient chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R_4 et R_5 signifient ensemble =O, =S ou =NR, R étant un groupe mono- ou di(alkyl en C_1-C_4)carbamoyloxy, ou bien
 R_4 signifie l'hydrogène et
 R_5 signifie l'hydrogène ou un groupe hydroxy ou -OR', R' signifiant un groupe alkyle en C_1-C_4 ou mono- ou di-(alkyl en C_1-C_4)carbamoyle,

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

2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

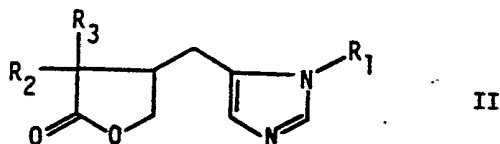
- R_1 signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R_2 signifie l'hydrogène,
 R_3 signifie un groupe éthyle, et
 R_4 et R_5 signifient ensemble =O ou =S.

3. La (+)-(3S-cis)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophénone, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

4. La (+)-(3R-trans)-3-éthylldihydro-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-2(3H)-thiophénone, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

5. Un procédé de préparation des composés

de formule I selon la revendication 1, et de leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule II



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis à la revendication 1, avec un sulfure du phosphore, et éventuellement la transformation du composé ainsi obtenu de formule I, dans laquelle R_4 et R_5 signifient ensemble =O ou =S, en un autre composé de formule I, et la récupération du composé résultant de formule I sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

6. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicament.

7. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement des troubles mentaux séniles, de la démence sénile, de la maladie de Alzheimer, des états de confusion chez les personnes âgées, de la myasthénie grave, de la schizophrénie, de la manie et du glaucome.

8. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutique.