

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 20.03.97.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 25.09.98 Bulletin 98/39.

56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT —
FR.

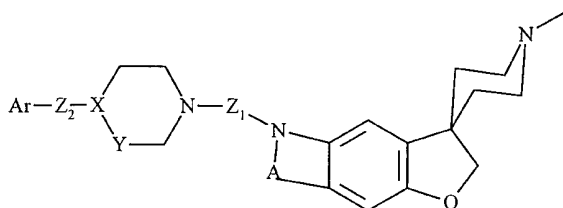
72) Inventeur(s) : HALAZY SERGE, LAMOTHE MARIE
et JORAND LEBRUN CATHERINE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54) SPIROAMINES DERIVÉES DE DIHYDROBENZOFURANES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION
COMME MÉDICAMENTS.

57) L'invention concerne des dérivés de formule (I) :



(I)

dans laquelle notamment :

A représente H, H, ou CH₂CH₂ ou CH=CH,
Z₁ représente CO, SO₂, (CH₂)_{m+1}, CO(CH₂)_m,
SO₂(CH₂)_m(CH₂)_mCO, CO(CH₂)_mSO₂, SO₂(CH₂)_mSO₂,
(CH₂)_mSO₂, CO(CH₂)_nCOX, SO₂(CH₂)_mCO; dans les-
quels m représente un nombre entier compris entre 1 et 6,
X-Y représente NCH₂, NCH₂CH₂, C=CH, CR, -CH₂ ou
R₁ représente H ou un halogène, OH, NH₂, CN, NO₂,

Z₂ est omis ou représente (CH₂)_n, (CH₂)_nCO, CO, CO
(CH₂)_n, O(CH₂)_n, O(CH₂)_nCO, OCO, NH(CH₂)_n, NH
(CH₂)_nCO, NHCO, NHCO(CH₂)_n, NHSO₂(CH₂)_n,
CH=CHCO, ou C≡C-CO, SO₂, SO₂(CH₂)_n, NH(CH₂)_n,
nSO₂, NHSO₂(CH₂)_nSO₂, O(CH₂)_nSO₂
; n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,
Ar représente un reste phényle, naphtyle ou pyridyle
pouvant être diversement substitué.

Application comme médicaments, notamment comme
antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B}
humains.



**« Spiroamines dérivées de dihydrobenzofuranes,
leur préparation et leur application comme médicaments »**

La présente invention se rapporte à de nouvelles spiroamines dérivées de dihydro-
5 benzofuranes, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions
pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un
neuromodulateur du système nerveux central impliquée dans de nombreux processus
physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau
10 du système nerveux qu'au niveau des systèmes cardiovasculaires et
gastrointestinaux. Au niveau central, la sérotonine contrôle des fonctions aussi
variées que le sommeil, la locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la
mémoire, les modulations endocriniennes, le comportement sexuel, la
thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les
15 systèmes de contrôle des afférentes nociceptives périphériques (cf. A. Moulignier,
Rev. Neurol. (Paris), 150, 3-15, 1994).

La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions
pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression,
20 agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs obsessionnels, schizophrénie,
tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type
Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les
troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la
migraine ou encore les céphalées diverses (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral
25 Reviews, 14, 35, 1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la diversité
des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses divers
modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44, 401, 1992 ; S. Langer, N.
30 Brunello, G. Racagni, J. Mendlecvicz, "Serotonin receptor subtypes:
pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E.
Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7, 13-21 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin.

Psychiatry, **53**, 36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, **6**, suppl.4, 6-13, (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes. Les récepteurs 5-HT₁ par exemple sont divisés
5 principalement en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (ancien 5-HT_{1Db}), 5-HT_{1D} (ancien 5-HT_{1Da}) (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, Neuropharmacol., **33**, 261, 1994 ; P.R. Saxena, Exp. Opin. Invest. Drugs, **3**(5), 513, 1994 et Hartig P.R., Hoyer D., Humphrey P.P.A., Martin G.R.: TIPS, **17**: 103-105, 1996). Les récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT_{1B} ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., Mol.
10 Pharmacol., **44**, 242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**, 3666, 1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les auto-récepteurs 5-HT_{1B} étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, Cl. Neuropharm. 16, 387, 1993 ; B.E. Léonard, Int. Clin. Psychopharmacol., **9**, 7, 1994) ainsi que la libération d'autres
15 neurotransmetteurs tels que la norépinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, J. Clin. Psychiatry, **53**, 10, 1992).

Par leur habileté à contrôler la libération de neurotransmetteurs, les récepteurs 5-HT_{1B} présynaptiques jouent un rôle dans les mécanismes de neurotransmission, en particulier liée à la sérotonine, et de ce fait, les antagonistes de ces récepteurs
20 peuvent exercer un effet bénéfique chez des patients dont la transmission sérotoninergique est altérée, comme par exemple les patients souffrant de dépression, anxiété, désordres compulsifs obsessionnels (Cf. S. Halazy, M. Lamothe, C. Jorand-Lebrun, Exp. Op. Ther. Patents, sous presse, 1997).

25 Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5-HT_{1D/1B} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le
30 traitement des troubles de la locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de l'appétit, les

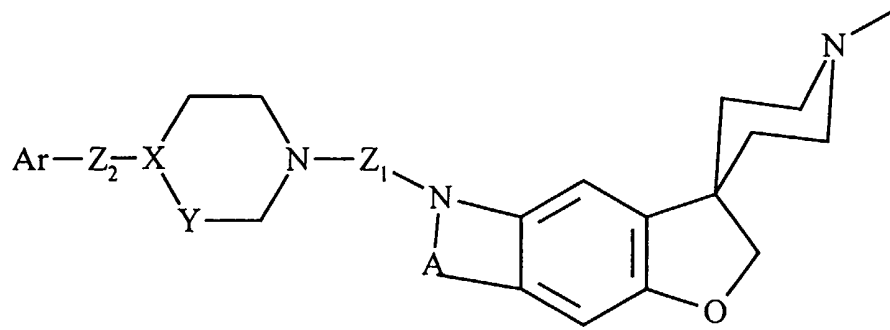
dysfonctionnements sexuels, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les antagonistes 5-HT_{1D/1B} trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

Les composés selon la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B} humains et de ce fait trouvent leur utilité, seuls ou en association avec d'autres molécules, comme médicaments et plus particulièrement comme moyens thérapeutiques pour le traitement tant curatif que préventif de désordres liés à la sérotonine.

L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par les brevets EP-0533266, EP-0533267 et EP-0533268, GB-2273930, WO-9415920, GB-2276160, GB-2276161, GB-2276162, GB-2276163, GB-2276164, GB-2276165, WO-9504729, WO-9506044, WO-9506637, WO-9511243, WO-9611934, WO-9619477, WO-9631508 et FR-9408981, FR-9512218, FR-9601273, FR-9601275 qui décrivent des dérivés aromatiques comme antagonistes 5-HT_{1B/1D} et les publications récentes qui décrivent le GR127,935 comme un antagoniste 5-HT_{1B/1D} (cf. M. Skingle et coll., J. of Psychopharm. **8**(1), 14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle, Neuropharmacol., **33**, 393, 1994).

Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique nouvelle qui les différencie sans ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs de la sérotonine et en ce qui concerne leur activité antagoniste en particulier au niveau des récepteurs connus sous le nom de 5-HT_{1D_b} ou 5-HT_{1B} humains.

La présente invention concerne des produits de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle

5

A représente H,H, ou CH₂CH₂ ou CH=CH;

Z₁ représente CO, SO₂, (CH₂)_{m+1}, CO(CH₂)_m, SO₂(CH₂)_m, (CH₂)_mCO, CO(CH₂)_mSO₂,
 SO₂(CH₂)_mSO₂, (CH₂)_mSO₂, CO(CH₂)_mCO, SO₂(CH₂)_mCO; dans lesquels m
 10 représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

X-Y représente NCH₂, NCH₂CH₂, C=CH, CR₁-CH₂ où R₁ représente H ou un
 halogène (Cl, F, Br), OH, NH₂, CN, NO₂, R₂, OR₂, SR₂, NHR₂, COR₂, CHOHR₂,
 COOR₂, NHCOR₂, NHCOOR₂, NHSO₂R₂, OCONHR₂, dans lesquels R₂ représente
 15 une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un
 aryle ou un alkylaryle dans lesquels le reste aryle est choisi parmi un phényle, un
 naphthyle ou un pyridyle pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs
 groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de
 carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR₃, SR₃, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, CN, COR₃,
 20 COOR₃, NHR₃, NHCOR₃, NHCOOR₃, NHSO₂R₃, SO₂R₃, dans lesquels R₃ représente
 un hydrogène ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes
 de carbone ;

Z₂ est omis ou représente (CH₂)_n, (CH₂)_nCO, CO, CO(CH₂)_n, O(CH₂)_n, O(CH₂)_nCO,
 25 OCO, NH(CH₂)_n, NH(CH₂)_nCO, NHCO, NHCO(CH₂)_n, NHSO₂(CH₂)_n, CH=CHCO,
 ou C≡C-CO, SO₂, SO₂(CH₂)_n, NH(CH₂)_nSO₂, NHSO₂(CH₂)_nSO₂, O(CH₂)_nSO₂ ;

dans le cas particulier où X-Y représente CHCH_2 , Z_2 peut également représenter O, NH, CONH, SO_2NH , OCONH, NHCOO, NHCONH, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}$,
 5 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}$, $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}$;

dans le cas particulier où X-Y représente $\text{CR}_1\text{-CH}_2$ ou C=CH , Z_2 peut également représenter $-\text{CH=CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

n représente un nombre entier compris entre 1 et 6

10

Ar représente un reste aromatique (phényle, naphtyle ou pyridyle) pouvant être diversement substitué

par exemple par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle
 15 comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, un hydroxyle, un thiol, un alcoxy (OR_4), thioéther (SR_4), un nitro (NO_2), un nitrile (CN), une amine (NH_2 ou $\text{NR}_4\text{R}_4'$), un dérivé d'amine (NHCOR_4 , NHSO_2R_4 , $\text{NHCONR}_4\text{R}_4'$, NHCO_2R_4 , $\text{NHSO}_2\text{NR}_4\text{R}_4'$), un halogène (fluor, chlore, brome ou iode), un carbonyle (COH , COR_4 , COOR_4 ,
 20 $\text{CONR}_4\text{R}_4'$)

ou par un hétérocycle pouvant éventuellement être substitué tel qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote ou par deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le reste aromatique auquel ils sont attachés,

25 ou encore, le reste Ar-Z_2 représente un tétrahydronaphtyle dont la liaison avec X met en oeuvre un carbone saturé,

R_4 représente un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, R_4' représente un hydrogène ou un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone;

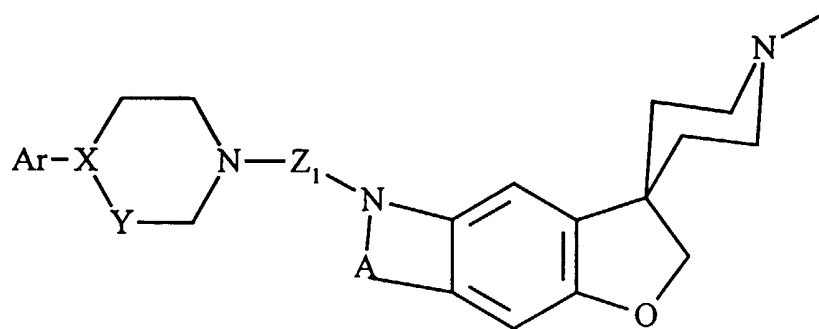
30

et leurs sels hydrates, solvates physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.

Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange sous forme racémique.

- 5 Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, benzoates, acétates, naphtoates, p-toluènesulfonates, méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates, maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, 10 glutarates, glutaconates.

Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ia)

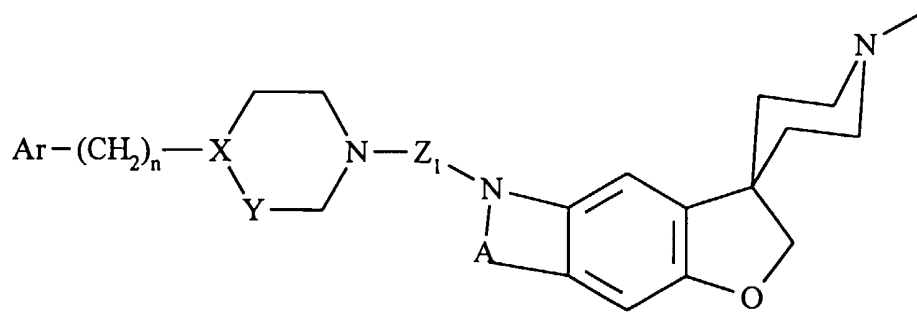


15

(Ia)

- dans laquelle Z_1 représente CO , COCH_2 , CH_2CO et Ar , X-Y , A sont définis comme dans la formule (I). Parmi les composés de formule (Ia), une sous-classe de composés plus particulièrement appréciée correspond aux produits (Ia) dans lesquels 20 A représente H,H ou CH_2CH_2 et X-Y représente NCH_2 ou CH_2CH_2 .

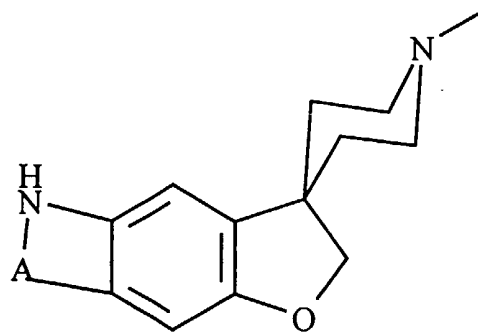
Une autre classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ib) :



(Ib)

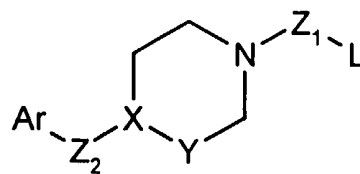
- dans laquelle Z_1 représente CO , COCH_2 , CH_2CO et Ar , X-Y , A sont définis comme
- 5 dans la formule (I) et n est un entier compris entre 1 et 6. Parmi les composés de formule (Ib), une sous-classe de composés plus particulièrement appréciée correspond aux produits (Ib) dans lesquels A représente H,H ou CH_2CH_2 et X-Y représente NCH_2 ou CH_2CH_2 .

- 10 Les dérivés de formule générale (I) faisant partie de la présente invention, sont préparés, d'une manière générale, par condensation d'une amine aromatique de formule générale (II)



(II)

- 15 dans laquelle A représente CH=CH , $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ou H,H avec un électrophile de formule générale (III)



(III)

dans laquelle Ar, Z_1 , Z_2 et X-Y sont définis comme dans la formule générale (I) et L représente un groupe partant dont le choix dépendra de la nature de Z_1 .

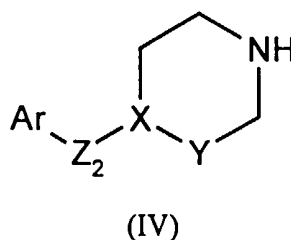
C'est ainsi que la condensation d'une amine aromatique de formule générale (II) avec
5 un électrophile de formule générale (III) pour préparer un composé de formule (I)
dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_{m+1}$, $CO(CH_2)_m$ ou $SO_2(CH_2)_m$, sera réalisée avec un
dérivé de formule (III) dans laquelle L sera choisi parmi un chlore, un brome, un
iode, un O-mésylate, un O-triflate, un O-tosylate, en présence d'une base organique
(tel que par exemple une amine tertiaire 'BuOK, DBU, un amidure) ou inorganique
10 (NaH, KH, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3) dans un solvant aprotique polaire tel que le
THF, la méthyléthylcétone, le DMSO, le DMF, le DME, à une température comprise
entre - 10°C et 100°C.

La préparation des dérivés de formule générale (I) dans laquelle Z_1 représente
15 $(CH_2)_mCO$, $CO(CH_2)_mCO$ ou $SO_2(CH_2)_mCO$ est réalisée par condensation d'un
intermédiaire de formule (II) avec un agent électrophile dérivé d'acide carboxylique
de formule (III) dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_mCO$, $CO(CH_2)_mCO$ ou
 $SO_2(CH_2)_mCO$ et L représente préférentiellement un chlore ou un hydroxyle, ou
encore, le groupe "COL" des intermédiaires de formule (III) représente une forme
20 activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'une amide par condensation
avec une amine. Cette condensation sera réalisée par les méthodes et techniques bien
connues de l'homme de l'art pour préparer une amide à partir d'une amine et d'un
dérivé d'acide carboxylique. Le choix des méthodes parmi les très nombreuses
préalablement décrites sera orienté par la nature des réactifs (II) et (III) en présence.
25 C'est ainsi, que, à titre d'exemple, cette réaction peut être réalisée par condensation
d'une amine de formule (II) avec un dérivé d'acide carboxylique de formule (III)
dans laquelle L représente un chlore, en présence d'une base organique ou
inorganique telle que la pyridine, la DIPEA, la 4-DMAP, le DBU, K_2CO_3 , Cs_2CO_3
dans un solvant anhydre aprotique polaire tel que le THF, le DME, le
30 dichlorométhane à une température comprise entre - 20°C et 40°C. Une autre
méthode particulièrement appréciée de préparation des composés de formule (I) dans
laquelle Z_1 représente $(CH_2)_mCO$, $CO(CH_2)_mCO$ ou $SO_2(CH_2)_mCO$ consiste à

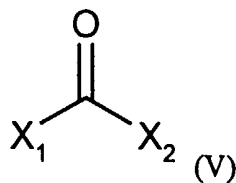
condenser une amine de formule (II) avec un acide carboxylique de formule (III) dans laquelle L représente OH en mettant en oeuvre des réactifs bien connus pour ce type de condensation tels que par exemple DCC, EDCI, PyBOP, BOP, dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le dichlorométhane, le DME, le dichloroéthane, en présence d'une base en quantités stoechiométriques telle que par exemple la triéthylamine éventuellement en présence d'une base en quantité catalytique telle que par exemple la 4-DMAP.

Les dérivés de formule (I) de la présente invention dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_mSO_2$, $CO(CH_2)_mSO_2$ ou $SO_2(CH_2)_mSO_2$ sont préparés par condensation d'une amine de formule générale (II) avec un chlorure de sulfonyle de formule générale (III) dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_mSO_2$, $CO(CH_2)_mSO_2$ ou $SO_2(CH_2)_mSO_2$ et L représente un chlore, dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO, le DME, en présence d'une base organique (par exemple une amine tertiaire) ou inorganique (K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou NaH) à une température comprise entre $-20^\circ C$ et $80^\circ C$.

Dans le cas particulier des composés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO, une méthode de préparation particulièrement appréciée consiste à condenser une amine de formule générale (II) définie comme précédemment et un dérivé d'amine cyclique de formule générale (IV)



dans laquelle Ar, Z_2 et X-Y sont définis comme dans la formule générale (I), avec un électrophile de formule générale (V)



dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe $OCCl_3$), un groupe O-aryle (en particulier les groupes O-pyridyle ou O-phényle substitué par exemple par un reste nitro), un groupe
5 succinimide, phtalimide ou imidazolyle.

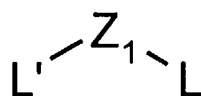
Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO par condensation des amines aromatiques de formule générale (II) et des amines cycliques de formule
10 générale (IV) avec un électrophile de formule générale (V) telles que le choix de l'ordre de la mise en contact des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la température des réactions à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique comme par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine) ou
15 des catalyseurs et le choix du réactif (V) (nature de X_1 et X_2) seront déterminés essentiellement par la nature de (II).

C'est ainsi que, une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO consiste à faire réagir une
20 amine cyclique de formule (IV) dans laquelle Ar, X-Y et Z_2 sont définis comme précédemment avec du triphosgène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine dans un solvant anhydre aprotique tel que le dichlorométhane, et à ajouter ensuite un composé de formule (II).

25 Les amines cycliques aromatiques de formule générale (II) sont obtenues par les méthodes préalablement décrites comme dans les demandes de brevet WO-9611934 et WO-9619477.

Les électrophiles de formule générale (III) sont préparés à partir d'amines cycliques
30 de formule générale (IV) par différentes méthodes et techniques dont le choix dépendra essentiellement de la nature de Z_1 . C'est ainsi que les intermédiaires de formule générale (III) dans laquelle Z_1 représente $(CH_2)_{m+1}$, $CO(CH_2)_m$ ou $SO_2(CH_2)_m$

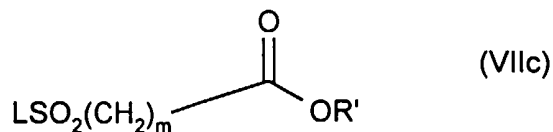
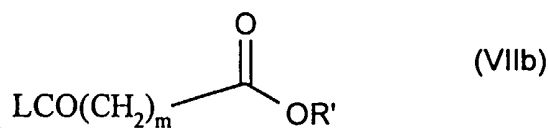
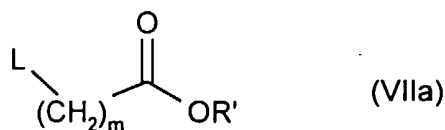
sont préparés par condensation d'une amine cyclique de formule générale (IV) avec un électrophile ambident de formule générale (VI)



(VI)

- 5 dans laquelle L' représente un halogène (brome, iode ou préférentiellement Cl si Z₁ représente CO(CH₂)_m ou SO₂(CH₂)_m) et L sera choisi parmi un chlore, un brome, un iode, un O-mésylate, un O-triflate, un O-tosylate, en présence d'une base organique (telle que par exemple une amine tertiaire, 'BuOK, DBU, un amidure) ou inorganique (NaH, KH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, CaCO₃) dans un solvant aprotique polaire
- 10 tel que le THF, le DMF, le DMSO, la DME, la méthyléthylcétone, à une température comprise entre - 10°C et 100°C dépendant de la nature de Z₁.

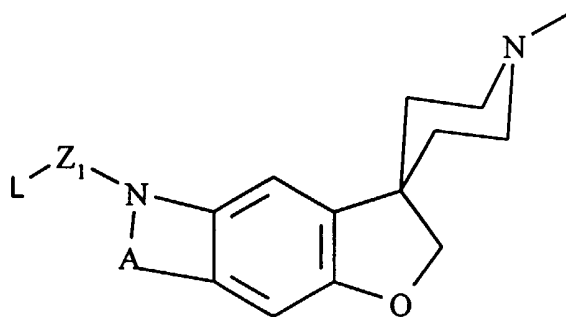
- Dans le cas particulier où Z₁ représente (CH₂)_mCO, CO(CH₂)_mCO ou SO₂(CH₂)_mCO, les intermédiaires de formule générale (III) qui sont alors des acides carboxyliques
- 15 ou des dérivés d'acide carboxylique (tels que des chlorures d'acides) sont préparés par condensation d'une amine cyclique de formule générale (IV) avec un ester dérivé d'acide carboxylique de formule (VIIa), (VIIb) ou (VIIc)



- 20 dans lesquels L représente un groupe partant tel qu' un halogène (chlore ,brome, iode) ou encore un O-mésylate, un O-triflate, un O-tosylate lorsque Z₁ représente (CH₂)_mCO, m représente un nombre entier compris entre 1 et 6 et R' représente un reste alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou

un phényle ou un benzyle, suivi de l'hydrolyse de la fonction ester par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour transformer un ester en acide carboxylique telles que par exemple l'utilisation de LiOH ou du KOH. Les chlorures d'acide dérivés de ces acides carboxyliques sont si nécessaires, obtenus après
 5 réaction par exemple avec SOCl_2 , POCl_3 , le chlorure d'oxalyle en présence éventuelle d'une base organique telle qu'une amine tertiaire.

Dans le cas des dérivés de formule générale (I) dans laquelle Z_1 représente $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ ou $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, une méthode de synthèse
 10 alternative mais particulièrement appréciée consiste à condenser un intermédiaire de formule générale (VIII)

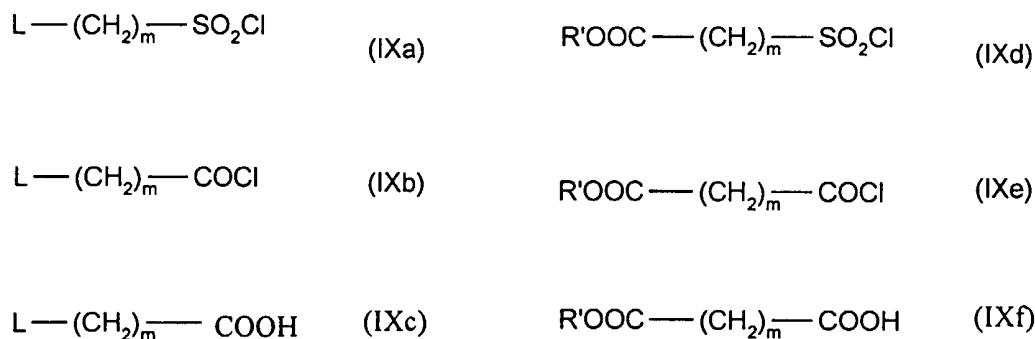


(VIII)

dans laquelle L représente un groupe partant tel qu'un halogène (brome, iode ou
 15 chlore, le chlore étant préféré si Z_1 représente $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$ ou $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$) ou encore un O-mésylate, un O-triflate, un O-tosylate lorsque Z_1 représente $(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ ou $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$,

Z_1 représente $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$ ou $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ et A représente
 20 H, H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ou CH=CH avec un nucléophile de formule générale (IV) dans laquelle Ar, Z_2 et X-Y sont définis comme précédemment par les méthodes et techniques décrites préalablement pour ce type de condensation.

Les intermédiaires de formule générale (VIII) dans laquelle Z_1 représente
 25 $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$ ou $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ sont préparés par condensation d'une amine aromatique de formule (II) avec un électrophile choisi respectivement parmi un des composés (IXa) à (IXf)



dans lesquels m, R' et L sont définis comme précédemment, étant entendu que les esters intermédiaires obtenus dans le cas de la condensation avec les dérivés (IXd) et (IXf) seront ensuite transformés en acides carboxyliques ou en chlorures d'acide par les méthodes décrites précédemment.

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans laquelle au moins une des définitions de Ar, Z₂, X-Y, Z₁ ou A est différente, par les techniques et méthodes bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi et à titre d'exemple que les dérivés de formule générale (I) dans laquelle X-Y représente CH-CH₂ peuvent également être préparés par hydrogénation des pipéridines insaturées de formule (I) dans laquelle X-Y représente C=CH, en utilisant l'hydrogène à pression atmosphérique en présence de palladium ou platine sur charbon. De même, une méthode particulièrement appréciée dans le cadre de cette invention pour la préparation de composés de formule (I) dans laquelle A représente CH=CH consiste à effectuer une déhydrogénation à partir d'un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente CH₂-CH₂, à l'aide d'agents bien connus pour ce type de préparation tel que par exemple la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (cf J. Bermudez, S. Dabbs, K.A. Joiner, F.D. King, J. Med. Chem., **33**, 1929-1932, 1990).

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé

par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (+)-di-*p*-toluoyl-1-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Dans les spectres RMN du proton, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les abréviations suivantes ont été utilisées : "s" pour singulet; "se" pour

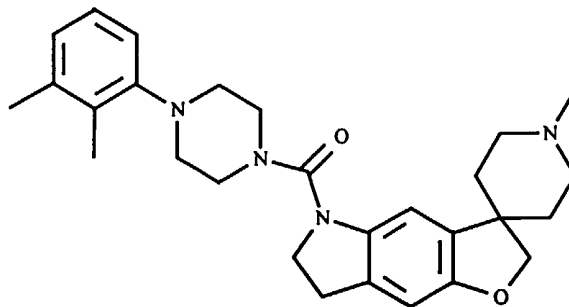
singulet élargi, "d" pour doublet, "dd" pour doublet de doublet, "t" pour triplet, "q" pour quadruplet, "sx" pour sextuplet, "m" pour multiplet, "M" pour massif.

Dans les spectres infrarouge, les bandes d'absorption sont données en cm^{-1} .

5

EXEMPLE 1

1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-carbonyl]-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]



10

1

Une solution de 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine] pouvant être préparé selon la méthode décrite dans le brevet WO96/19477 (361mg, 1.4mmol) et de pyridine (113 μ l, 1.4mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est canulée lentement sur une solution de 1-chlorocarbonyl-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazine pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet FR 9408981 (351mg, 1.4mmol) dans le dichlorométhane (15ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 4h. Après ce temps, le mélange est dilué avec de l'eau et la phase aqueuse est amenée à un pH de 10-11 avec de la soude. Elle est ensuite extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

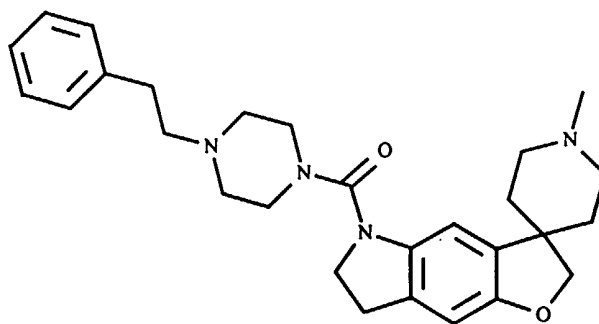
Masse obtenue : 523mg (Rdt : 81%)

RMN 1H (CDCl3) : 1.79 (M,2H); 2.08 (M,4H); 2.25 (s,3H); 2.28 (s,3H); 2.38 (s,3H);
 2.96 (M,8H); 3.53 (M,4H); 3.94 (t,8Hz,2H); 4.36 (s,2H); 6.64 (s,1H); 6.93 (m,3H);
 5 7.09 (t,8.7Hz,1H);

EXEMPLE 2

**dichlorhydrate du 1'-méthyl-[1-(4-phénéthylpipérazin-1-carbonyl)-2,3,6,7-
 tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]**

10



2

Une solution de phénéthylpipérazine (359mg, 1.9mmol) et de pyridine (155μl,
 15 1.9mmol) dans le dichlorométhane (15ml) est canulée lentement sur une solution de
 triphosgène (198mg, 0.62mmol) dans le dichlorométhane (40ml) sous atmosphère
 d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de
 glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20min avant l'ajout du
 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine] (492mg,
 20 1.89mmol) et la pyridine (155μl, 1.9mmol) dilués dans le dichlorométhane (15ml).
 Après 2 h à température ambiante, le dichlorométhane est évaporé et remplacé par du
 diméthylformamide (30ml). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé pendant 48h
 à 70°C . Il est ensuite versé sur une solution de soude 1M et extrait trois fois avec du
 dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors lavées trois fois avec
 25 une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et
 concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1)
 de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 574mg (Rdt : 66%)

Rf : 0.32 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 90/9/1)

- 5 Le dichlorhydrate est préparé en ajoutant de l'éther/HCl sur une solution de la base dans le dichlorométhane. Le précipité obtenu est filtré puis séché.

Analyse Élémentaire pour: $C_{28}H_{36}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$

Calculées: C 61.78 ; H 7.26 ; N 10.29; Cl 13.03 ; Expérimentales: C 62.02 ; H 7.66 ;
10 N 10.31; Cl 12.46

IR (KBr): 3425,2950,2691,2572,2448,1651,1486,1403

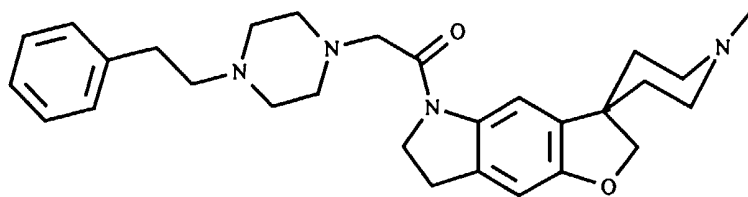
RMN 1H (DMSO) : 1.82 (d,13.6Hz,2H); 2.49 (m,4H); 2.73 (d,4.4Hz,3H); 2.95
15 (t,8.0Hz,2H); 3.08 (m,4H); 3.30 (m,4H); 3.60 (m,4H); 3.72 (d,11.6Hz,2H); 3.86
(t,8.0Hz,2H); 4.47 (s,2H); 6.73 (s,1H); 6.95 (s,1H); 7.33 (m,5H); 10.99 (se,1H);
11.13 (se,1H).

Point de fusion : 252 °C(déc.)

20

EXEMPLE 3

2-(4-phénéthylpipérazin-1-yl)-1-(1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-
f]indole-7,4'-pipéridine]-1-yl)éthanone



25

3

Composé 3a : 2-chloro-1-(1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-
pipéridine]-1-yl)éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (170 μ l;2.1mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution contenant le 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine] (505mg;2.1mmol) et du carbonate de calcium (620mg;6.2mmol) dans la méthyléthylcétone (30ml) à 0°C. Dix minutes après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Celle-ci est rincée abondamment avec de l'acétate d'éthyle puis de la soude 1M. Les phases sont ensuite séparées. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut réactionnel est engagé tel quel dans l'étape suivante.

5

Masse obtenue : 620mg (Rdt : 93%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.74 (m,2H); 2.05 (m,4H); 2.32 (s,3H); 2.84 (m,2H); 3.17 (t,8.4Hz,2H); 4.13 (s,2H); 4.17 (t,8.4Hz,2H); 4.38 (s,2H); 6.63 (s,1H); 8.11 (s,1H).

10

Composé 3 : Une solution contenant la 2-chloro-1-(1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]-1-yl)éthanone (composé **3a**) (617mg;1.9mmol), la phénéthylpipérazine (430mg,2.2mmol), du carbonate de potassium (800mg,5.8mmol) et de l'iodure de potassium (32mg,0.2mmol) dans le diméthylformamide (20ml) est chauffée à 80°C pendant 5h. Après ce temps, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont rassemblées puis lavées trois fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Masse obtenue : 650mg (Rdt : 72%)

Rf: 0.32 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 90/9/1)

20

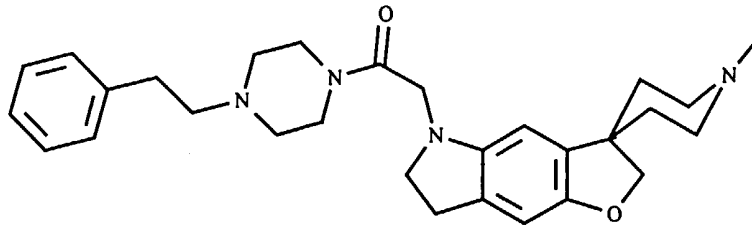
30

RMN 1H (CDCl₃) : 1.75 (m,2H); 2.04 (m,4H); 2.31 (s,3H); 2.63 (M,10H); 2.83 (m,4H); 3.11 (t,8.4Hz,2H); 3.23 (s,2H); 4.18 (t,8.4Hz,2H); 4.36 (s,2H); 6.62 (s,1H); 7.20 (m,3H); 7.30 (m,2H); 8.14 (s,1H).

5

EXEMPLE 4

1-(4-phénéthylpipérazin-1-yl)-2-(1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]-1-yl)éthanone



10

4

Le composé **4** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **3** à partir des réactifs suivants : 2-chloro-1-(4-phénéthylpipérazin-1-yl)éthanone (530mg;2.0mmol) pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet F 9601274; 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine] (402mg;1.7mmol); carbonate de potassium (692mg;4.9mmol); iodure de potassium (50mg;0.3mmol); diméthylformamide (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 *Masse obtenue* :195 mg (Rdt :25 %)

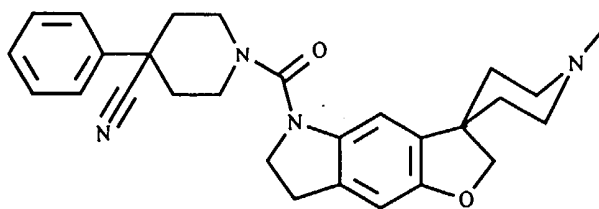
Rf : 0.36 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 90/9/1)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.70 (M,2H); 2.00 (M,4H); 2.30 (s,3H); 2.55 (M,4H); 2.65 (m,2H); 2.82 (m,4H); 3.07 (m,2H); 3.46 (M,2H); 3.72 (M,2H); 4.11 (m,2H); 4.35 (s,2H); 4.82 (s,2H); 6.60 (s,1H); 7.21 (m,3H); 7.27 (m,2H); 7.71 (s,1H).

25

EXEMPLE 5

1-(4-cyano-4-phénylpipéridin-1-carbonyl)-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]



5

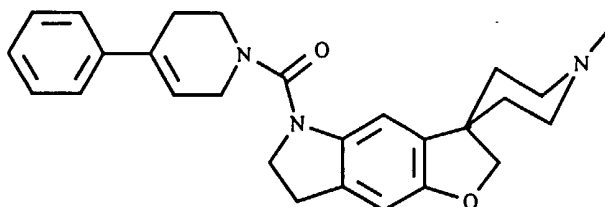
5

Le composé 5 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 2 à partir de la 4-phényl-4-cyanopipéridine et du 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

10

EXEMPLE 6

1-(4-phényltétrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-carbonyl)-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]



15

6

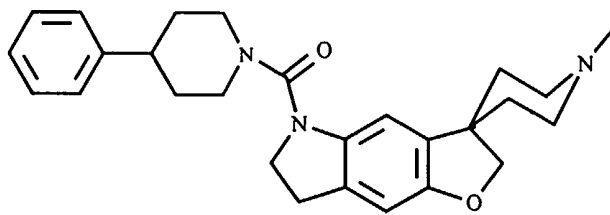
Le composé 6 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 2 à partir de la 4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine et du 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

20

EXEMPLE 7

1-(4-phénylpipéridin-1-carbonyl)-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

5

7

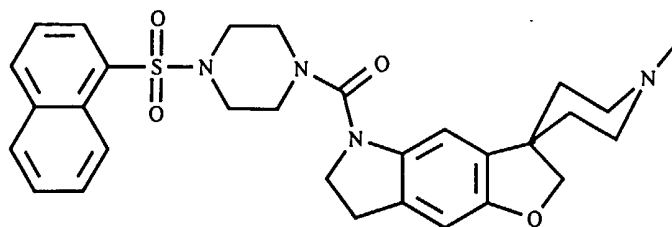
Le composé 7 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 2 à partir de la 4-phénylpipéridine et du 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine].

10

EXEMPLE 8

1-(4-[naphtalèn-1-ylsulfonyl]pipérazin-1-carbonyl)-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

15

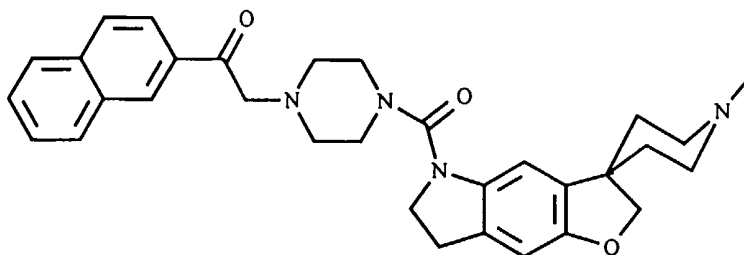
8

Le composé 8 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 2 à partir de la 1-(naphtalèn-1-ylsulfonyl)pipérazine pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet F 9601273 et du 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

20

EXEMPLE 9

1-[4-(2-naphtalèn-2-yl-2-oxoéthan-1-yl)pipérazin-1-carbonyl]-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]



5

9

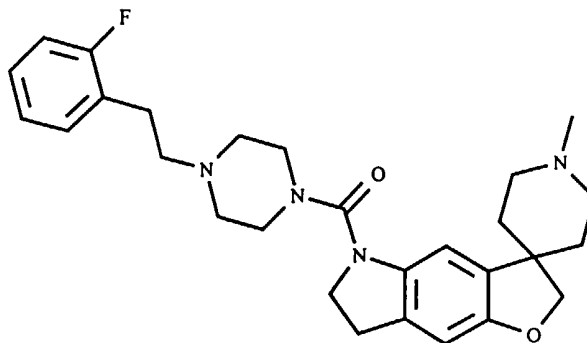
Le composé 9 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 2 à partir de la 1-(2-naphtalèn-2-yl-2-oxoéthan-1-yl)pipérazine pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet F 9601273 et du 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

10

EXEMPLE 10

1-[4-(2-fluorophénéthyl)pipérazin-1-carbonyl]-1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

15

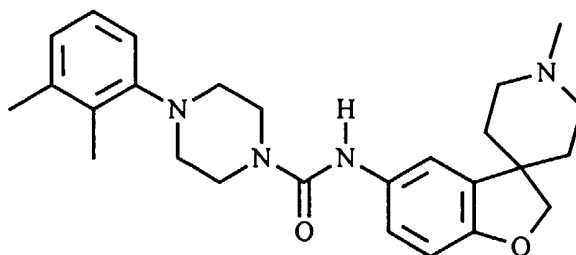
10

20 Le composé 10 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 2 à partir de la 1-(2-fluorophénéthyl)pipérazine pouvant être préparée selon la méthode décrite

dans le brevet FR-9601273 et du 1'-méthyl-2,3,6,7-tétrahydrospiro[furo[2,3-f]indole-7,4'-pipéridine]

EXEMPLE 11

5 **N-(1'-méthyl-2,3-dihydrospiro[benzofuran-3,4'-pipéridine])-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide**



11

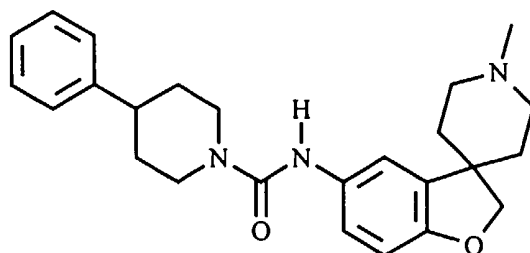
10

Le composé **11** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **2** à partir de la 1-(2,3-diméthylphényl)pipérazine et du 5-amino-2,3-dihydro-1'-méthylspiro [benzofuran-3,4'-pipéridine] dont la synthèse est décrite dans le brevet WO-96/11934.

15

EXEMPLE 12

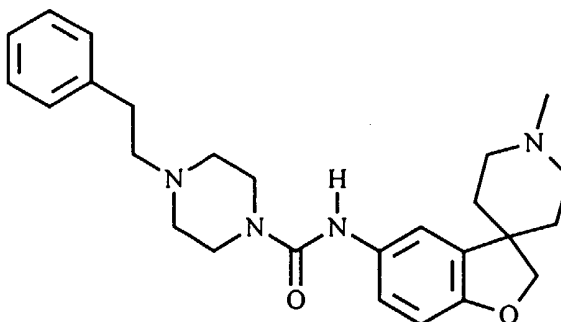
N-(1'-méthyl-2,3-dihydrospiro[benzofuran-3,4'-pipéridine])-4-phénylpipéridin-1-ylamide



12

20

Le composé **12** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **2** à partir de la 1-phénylpipéridine et du 5-amino-2,3-dihydro-1'-méthylspiro[benzofuran-3,4'-pipéridine] dont la synthèse est décrite dans le brevet WO 96/11934.

EXEMPLE 13**N-(1'-méthyl-2,3-dihydrospiro[benzofuran-3,4'-pipéridine])-4-phénéthylpipérazin-1-ylamide**

5

13

Le composé **11** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **2** à partir de la 1-phénéthylpipérazine et du 5-amino-2,3-dihydro-1'-méthylspiro[benzofuran-3,4'-pipéridine] dont la synthèse est décrite dans le brevet WO 96/11934.

10

Les dérivés de la présente invention sont des antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} comme le montrent les études de liaison et les études d'antagonisme de l'inhibition de l'adénylate cyclase (stimulée par la forskoline) par un agoniste tel que la sérotonine, le sumatriptan ou la 5-CT, études qui ont été réalisées au niveau des récepteurs humains clonés 5-HT_{1B/1D}. Ces récepteurs humains ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., **40**,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci **89**,3630 (1992).

15

20

La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K₁ en utilisant un électroporateur.

25

L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, **33**,67,1994).

L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} humains a été réalisée dans des cellules transfectées par le récepteur selon une technique décrite préalablement (P. Pauwels et C. Palmier, *Neuropharmacology*, **33**,67,1994; *Cell. Pharmacol.* **2**,183,1995; *Cell. Pharmacol.* **2**,49,1995; *Eur. J. of Pharmacol. (Mol. Pharm.)* **290**,95,1995).

Les nouveaux composés faisant partie de la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B/1D} et présentent l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} humains en particulier par rapport aux récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂, α_1 , α_2 et D₂.

Les dérivés de la présente invention sont en outre capables d'inhiber la contraction induite par la 5-hydroxytryptamine dans les anneaux de veine saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-carboxamidotryptamine (SCT) au niveau de la libération de sérotonine dans les tranches de cerveau de cobaye. Ces deux modèles pharmacologiques sont généralement reconnus comme particulièrement pertinents dans la caractérisation fonctionnelle des récepteurs 5-HT_{1D/1B} et, dans le cas des produits de la présente invention, permettent de mettre en évidence leur activité antagoniste au niveau de ces récepteurs.

Ces propriétés des antagonistes 5-HT_{1D/1B} revendiqués dans la présente invention les rendent particulièrement intéressants et utiles pour le traitement des patients souffrant de désordres au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose active d'un composé répondant à la formule générale (I).

Par ailleurs, les dérivés de la présente invention sont également capables de contrôler la croissance et la prolifération de cellules gliales de type C₆ transfectées par le gène du récepteur 5-HT_{1D} et par le gène du récepteur 5-HT_{1B} stimulées par un médiateur hormonal tel que la sérotonine. A titre d'exemple, les exemples de la présente invention inhibent l'incorporation de thymidine marquée (stimulée par 0.1 μ M de sumatriptan) avec une CI₅₀ de 10 à 1000 nM (méthode décrite par P. Pauwels et coll., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **354**,136,1996). A ce titre, les dérivés de la présente invention trouvent donc également leur utilité dans le traitement de cancers et autres désordres liés à la prolifération cellulaire.

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que, par exemple des agents antidépresseurs comme les antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine), les inhibiteurs de monoamine oxydase (par exemple isocarboxazide, moclobemide, phenelzine ou tranylcyclopramine), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine (par exemple fluvoxamine, sertraline, fluoxetine, paroxetine ou citalopram), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine et nor-adrénaline (par exemple le milnacipran), ou les antagonistes α_2 (par exemple miansérine, mirtazapine, setiptiline, idazoxan, effaroxan, fluparoxan).

Les dérivés de la présente invention ou leurs sels physiologiquement acceptables peuvent également être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques, en association avec un antagoniste du récepteur 5-HT_{1A} (tel que, par exemple le pindolol, le WAY 100135, le UH-301 ou le WAY 100635). Cette association fait également partie de la présente invention.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions

peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

5 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en
10 particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans
15 de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

20

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

25 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

30 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention]:

35

Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas
 5 convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

A - Par compression directe

| | mg pour 1 comprimé |
|-----------------------------------|--------------------|
| 10 composant actif | 10,0 |
| cellulose microcristalline B.P.C. | 89,5 |
| stéarate de magnésium | <u>0,5</u> |
| | 100,0 |

15

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

20

B - Granulation au mouillé

| | mg pour un comprimé |
|-------------------------------------|---------------------|
| composant actif | 10,0 |
| lactose Codex | 74,5 |
| 25 amidon Codex | 10,0 |
| amidon de maïs pré-gélatinisé Codex | 5,0 |
| stéarate de magnésium | <u>0,5</u> |
| Poids à la compression | 100,0 |

30 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis
 35 sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

| | mg pour une capsule |
|--|--|
| composant actif | 10,0 |
| 5 *amidon 1500 | 89,5 |
| stéarate de magnésium Codex | <u>0,5</u> |
| Poids de remplissage | 100,0 |
| *une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni. | |
| 10 | |
| On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est | |
| 15 | nécessaire, en changeant la dimension de la capsule. |

Sirop

| | mg par dose de 5 ml |
|---------------------|---------------------|
| composant actif | 10,0 |
| 20 saccharose Codex | 2750,0 |
| glycérine Codex | 500,0 |
| tampon |) |
| arôme |) |
| colorant |) q.s. |
| 25 préservateur |) |
| eau distillée | 5,0 |

30 On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

Suppositoires

| | |
|---|---------|
| 35 Composant actif | 10,0 mg |
| *Witepsol H15 complément à | 1,0 g |
| *Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne. | |

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

| | | |
|---|--|--------|
| 5 | | g/l |
| | composant actif | 2,0 |
| | eau pour injection Codex complément à | 1000,0 |

10 On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut

15 également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

| | | |
|----|---------------------------|-------------|
| 20 | | g/cartouche |
| | composant actif micronisé | 1,0 |
| | lactose Codex | 39,0 |

25 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

30 Aérosol sous pression à valve doseuse

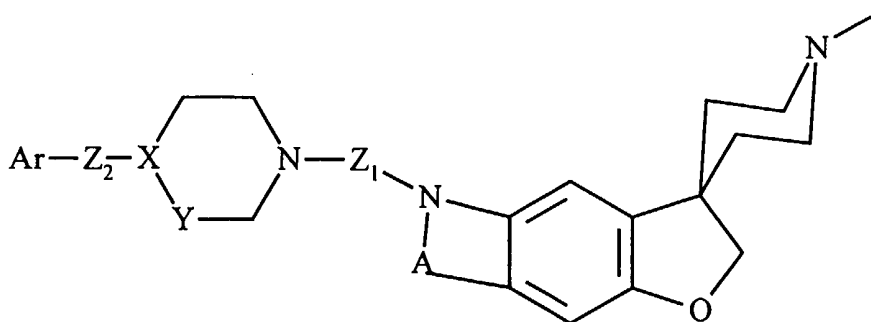
| | | | |
|----|-----------------------------------|---------|--------------|
| | | mg/dose | pour 1 boîte |
| | composant actif micronisé | 0,500 | 120 mg |
| | acide oléique Codex | 0,050 | 12 mg |
| | trichlorofluorométhane pour usage | | |
| 35 | pharmaceutique | 22,25 | 5,34 g |
| | dichlorodifluorométhane | | |
| | pour usage pharmaceutique | 60,90 | 14,62 g |

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en

5 quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

REVENDEICATIONS

1. Dérivés de formule générale (I) :



5

(I)

dans laquelle

10 A représente H,H, ou CH₂CH₂ ou CH=CH;

Z₁ représente CO, SO₂, (CH₂)_{m+1}, CO(CH₂)_m, SO₂(CH₂)_m, (CH₂)_mCO, CO(CH₂)_mSO₂, SO₂(CH₂)_mSO₂, (CH₂)_mSO₂, CO(CH₂)_mCO, SO₂(CH₂)_mCO; dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

15

X-Y représente NCH₂, NCH₂CH₂, C=CH, CR₁-CH₂ où R₁ représente H ou un halogène (Cl, F, Br), OH, NH₂, CN, NO₂, R₂, OR₂, SR₂, NHR₂, COR₂, CHOHR₂, COOR₂, NHCOR₂, NHCOOR₂, NHSO₂R₂, OCONHR₂, dans lesquels R₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un aryle ou un alkylaryle dans lesquels le reste aryle est choisi parmi un phényle, un naphthyle ou un pyridyle pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un halogène (Cl, F, Br ou I), OH, OR₃, SR₃, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, CN, COR₃, COOR₃, NHR₃, NHCOR₃, NHCOOR₃, NHSO₂R₃, SO₂R₃, dans lesquels R₃ représente un hydrogène ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 5 atomes de carbone;

25

- Z_2 est omis ou représente $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nCO$, CO , $CO(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $O(CH_2)_nCO$, OCO , $NH(CH_2)_n$, $NH(CH_2)_nCO$, $NHCO$, $NHCO(CH_2)_n$, $NHSO_2(CH_2)_n$, $CH=CHCO$, ou $C\equiv C-CO$, SO_2 , $SO_2(CH_2)_n$, $NH(CH_2)_nSO_2$, $NHSO_2(CH_2)_nSO_2$, $O(CH_2)_nSO_2$;
- dans le cas particulier où X-Y représente $CHCH_2$, Z_2 peut également représenter O,
- 5 NH , $CONH$, SO_2NH , $CONH$, $NHCOO$, $NHCONH$, $(CH_2)_nNH$, $(CH_2)_nO$, $CO(CH_2)_nNH$, $NH(CH_2)_nO$, $NH(CH_2)_nNH$, $O(CH_2)_nNH$, $O(CH_2)_nO$, $CO(CH_2)_nO$, $SO_2(CH_2)_nNH$, $SO_2(CH_2)_nO$, $(CH_2)_nSO_2NH$, $(CH_2)_nCONH$, $O(CH_2)_nSO_2NH$, $O(CH_2)_nCONH$, $NH(CH_2)_nSO_2NH$, $NH(CH_2)_nCONH$, $NHCO(CH_2)_nNH$, $NHSO_2(CH_2)_nNH$;
- 10 dans le cas particulier où X-Y représente CR_1-CH_2 ou $C=CH$, Z_2 peut également représenter $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$,
- n représente un nombre entier compris entre 1 et 6

- Ar représente un reste aromatique (phényle, naphtyle ou pyridyle) pouvant être
- 15 diversement substitué

par exemple par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, un hydroxyle, un thiol, un alcoxy (OR_4),

20 thioéther (SR_4), un nitro (NO_2), un nitrile (CN), une amine (NH_2 ou NR_4R_4'), un dérivé d'amine ($NHCOR_4$, $NHSO_2R_4$, $NHCONR_4R_4'$, $NHCO_2R_4$, $NHSO_2NR_4R_4'$), un halogène (fluor, chlore, brome ou iode), un carbonyle (COH , COR_4 , $COOR_4$, $CONR_4R_4'$)

ou par un hétérocycle pouvant éventuellement être substitué tel qu'un

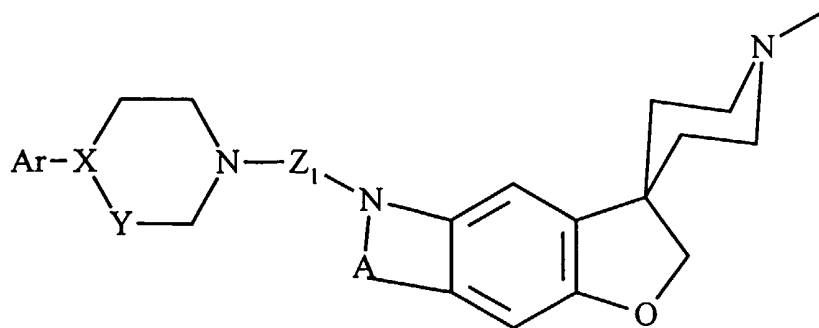
25 hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote ou par deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le reste aromatique auquel ils sont attachés,

ou encore, le reste Ar- Z_2 représente un tétrahydronaphtyle dont la liaison avec X met en oeuvre un carbone saturé,

30 R_4 représente un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, R_4' représente un hydrogène ou un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone;

et leurs sels hydrates, solvates physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils correspondent à la
5 formule (Ia)

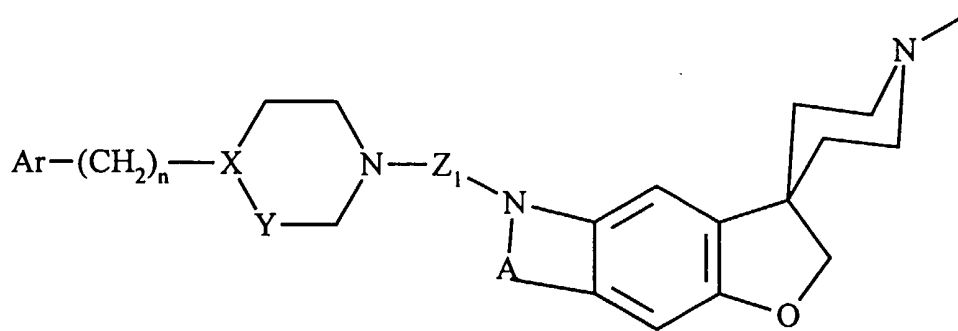


(Ia)

dans laquelle Z₁ représente CO, COCH₂ ou CH₂CO, et Ar, X-Y et A sont définis
comme dans la formule générale (I).

10

3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils correspondent à la
formule (Ib)



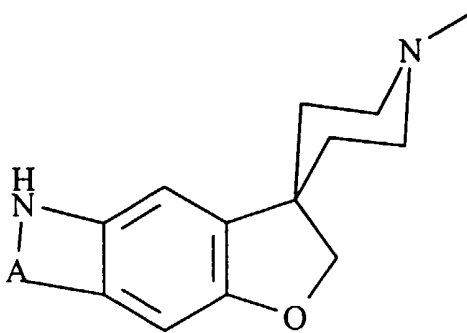
(Ib)

15

dans laquelle Z₁ représente CO, COCH₂ ou CH₂CO, et Ar, n, X-Y et A sont
définis comme dans la formule générale (I).

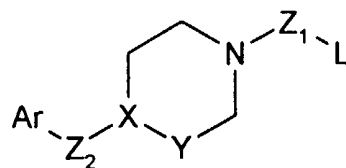
4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A
20 représente CH₂CH₂.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que A représente H, H.
6. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que X-Y
5 représente CH-CH₂ ou N-CH₂.
7. Composés selon l'une des revendications de 1 à 6 à l'état de sels acceptables pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, méthanesulfonates, fumarates, maléates, succinates,
10 phosphates, acétates, benzoates, naphthoates, p-toluènesulfonates, sulfamates, ascorbates, tartrates, citrates, salicylates, lactates, glutarates ou glutaconates.
8. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il consiste en la condensation d'une amine
15 aromatique de formule générale (II)



(II)

dans laquelle A représente CH=CH, CH₂-CH₂ ou H,H avec un électrophile de formule générale (III)

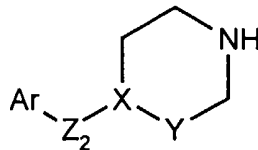


(III)

20

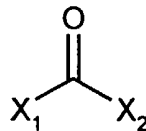
dans laquelle Ar, Z₁, Z₂ et X-Y sont définis comme dans la formule générale (I) et L représente un groupe partant dont le choix dépendra de la nature de Z₁.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle Z_1 représente CO caractérisé en ce que l'on condense une amine aromatique de formule (II) définie comme dans la revendication 8 et une amine cyclique de formule générale (IV)



(IV)

dans laquelle Ar, Z_2 et X-Y sont définis comme dans la formule générale (I), avec un électrophile de formule générale (V)



(V)

dans laquelle X_1 , et X_2 identiques ou différents représentent un groupe partant tel que par exemple Cl ou OCCl_3 , en présence éventuelle d'une base organique ou inorganique, telle qu'une amine tertiaire, dans un solvant aprotique polaire.

- 15 10. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, comme médicaments.
- 20 11. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres ou troubles compulsifs obsessionnels.
- 25 12. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie, de l'agressivité, de la

boulimie, de l'alcoolisme, de la douleur et des maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer.

- 5 13. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des cancers.
- 10 14. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 10 à 13 caractérisées en ce qu'elles contiennent, en outre, au moins un second principe actif associé, doté de propriétés antidépressives, en particulier, le MILNACIPRAN et/ou un antagoniste 5-HT_{1A}.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 541422
FR 9703410

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--|--|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| A | W0 96 11934 A (SMITHKLINE BEECHAM) 25 avril 1996 * page 4, ligne 22 - ligne 36; revendication 1 * --- | 1,10 |
| A | W0 96 19477 A (SMITHKLINE BEECHAM) 27 juin 1996 * page 8, ligne 13 - ligne 27; revendication 1 * ----- | 1,10 |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6) |
| | | C07D A61K |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 8 décembre 1997 | | Alfaro Faus, I |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> | | <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> |

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)