

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

① N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 471 373**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②

**N° 79 30200**

---

⑤④ Nouveaux dérivés de la benzindolamine, leurs sels, procédé de préparation, application à titre de médicaments et compositions les renfermant.

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

②② Date de dépôt..... 10 décembre 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 19-6-1981.

---

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

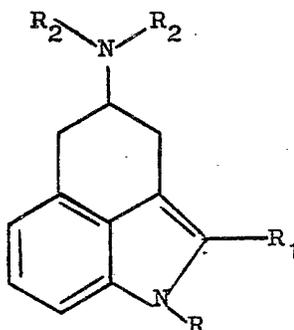
⑦② Invention de : Lucien Nedelec, André Pierdet et Claude Dumont.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

La présente invention à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs NEDELEC Lucien, PIERDET André et DUMONT Claude, concerne de nouveaux dérivés de la benzindolamine ainsi que leurs sels, le procédé de préparation, 5 l'application à titre de médicaments de ces nouveaux dérivés et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de la benzindolamine ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répon- 10 dent à la formule générale I :



I

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, R<sub>1</sub> repré- 15 sente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 20 pas représenter en même temps un atome d'hydrogène.

Dans la formule générale I, et dans ce qui suit, le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthyle, éthyle ou propyle, mais de préférence, un radical méthyle; le terme radical aralcoyle 25 renfermant de 7 à 12 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical benzyle ou phénéthyle; le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle ou pentyle, mais de préférence, un radical n-propyle; 30 le terme radical cycloalcoylalcoyle représente, par exemple, un radical cyclopropylméthyle ou un radical cyclobutylméthyle, mais de préférence, un radical cyclopropylméthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organi-

ques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique,

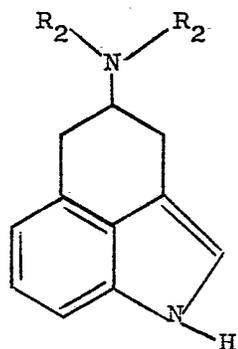
5 oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques, mais de préférence, les sels formés avec les acides organiques.

10 Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule I, R représente un atome d'hydrogène.

15 Parmi ceux-ci, on peut citer particulièrement les dérivés caractérisés en ce que, dans ladite formule I,  $R_1$  représente un atome de brome et plus particulièrement ceux, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

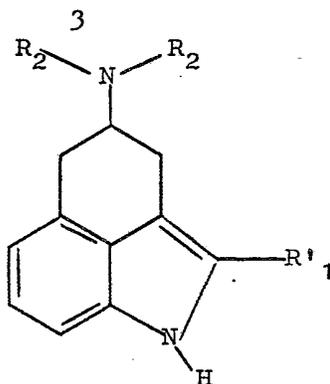
20 On retient tout particulièrement l'oxalate du 2-bromo N,N-dipropyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine et, l'oxalate du 2-bromo N,N-diméthyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine.

L'invention a également pour objet un procédé de prépara-  
25 tion des dérivés, tels que définis par la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, dans laquelle R,  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification déjà indiquée, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule II :



II

30 dans laquelle  $R_2$  a la signification déjà indiquée,  
- soit à l'action d'un agent d'halogénéation, pour obtenir un produit de formule I<sub>A</sub> :



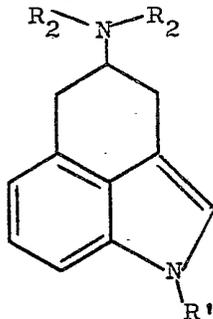
dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un atome de chlore ou de brome et R<sub>2</sub> a la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie, si désiré,

- soit à l'action d'un amidure de métal alcalin puis d'un  
5 halogénure de formule III :



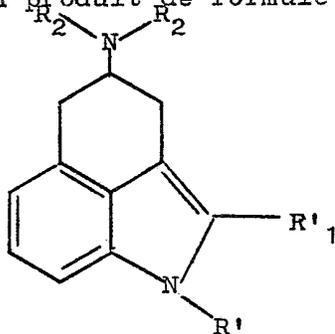
III

dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, et R' représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule I<sub>B</sub> :



10

dans laquelle R' et R<sub>2</sub> ont la signification déjà énoncée, que soit l'on isole et salifie, si désiré, soit l'on soumet ledit produit de formule I<sub>B</sub> à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un produit de formule I<sub>C</sub> :



15

dans laquelle R', R'<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie, si désiré.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que l'agent d'halogénéation est l'hydrotribromure de pyrrolidone. L'agent d'halogénéation peut aussi être, par exemple, le perbromure de pyridinium, le tribromure de phényltriméthylammonium, le N-bromosuccinimide ou le dérivé chloré correspondant.

On opère dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, l'hexamétopol ou leurs mélanges, mais de préférence dans le dioxanne.

Le métal alcalin est de préférence le sodium, on le fait avantageusement réagir avec le dérivé de formule II dans l'ammoniac, à une température d'environ 30°C.

Dans les produits de formule III, Hal représente de préférence un atome de chlore.

Les dérivés de formule I présentent un caractère basique. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des dérivés de formule I, en faisant réagir, en proportions sensiblement stoechiométriques, un acide minéral ou organique avec ledit dérivé de formule I. Les sels peuvent être préparés sans isoler les bases correspondantes.

Les dérivés, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués notamment de remarquables propriétés agonistes dopaminergiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés de la benzindolamine, ainsi que de leurs sels, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application à titre de médicaments, des dérivés de la benzindolamine tels que définis par la formule I ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient, de préférence, les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de la benzindolamine répondant à la formule I, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ainsi que par leurs sels d'addition avec

les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ceux-ci, on retient notamment ceux répondant à la formule I, dans laquelle  $R_1$  représente un atome de brome, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient également ceux répondant à la formule I, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

10 Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient tout particulièrement les dérivés dont les noms suivent :

- l'oxalate du 2-bromo N,N-dipropyl 1,3,4,5-tétrahydrobenz /c,d/indol-4-amine,

- l'oxalate du 2-bromo N,N-diméthyl 1,3,4,5-tétrahydrobenz  
15 /c,d/indol-4-amine.

Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi, par exemple, dans le traitement des syndromes d'origine extrapyramidale, par exemple, dans le traitement de la maladie de Parkinson et dans le traitement des syndromes parkinson-  
20 niens post encéphalitiques ; ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'hypersecretion de prolactine par l'antéhypophyse, par exemple, dans le traitement de l'hypogonadisme de la femme ou de l'homme.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le  
25 sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 5 mg à 100 mg par jour par voie orale chez l'homme du dérivé de l'exemple 1 pour le traitement de la maladie de Parkinson.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule I et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement  
35 acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme,  
40 par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules

les granulés, les suppositoires, les préparations injectables elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les dérivés de formule II lorsqu'ils ne sont pas connus, peuvent être préparés selon le procédé décrit dans le brevet français 2.409.984.

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

Exemple 1 : Oxalate du 2-bromo N,N-dipropyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine

On ajoute lentement à 4,2 g de N,N-dipropyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine décrite dans le brevet français n° 2.409.984, dans 150 cm<sup>3</sup> de dioxanne, une solution de 11,41 g d'hydrotribromure de pyrrolidone dans 2500 cm<sup>3</sup> de dioxanne. Après la fin de l'introduction, on agite encore pendant 15 minutes, évapore le dioxanne sous pression réduite, reprend le résidu huileux par du chlorure de méthylène, lave deux fois au bicarbonate de sodium, une fois à l'eau, sèche sur déshydratant, filtre, amène à sec sous pression réduite et récupère 5,6 g d'une huile brune que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme-méthanol 95/5) et obtient 4,2 g de résine jaune.

30 Préparation de l'oxalate

On ajoute aux 4,2 g de résine obtenus ci-dessus dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, 1,58 g d'acide oxalique dihydrate dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, laisse précipiter, ajoute quelques cm<sup>3</sup> d'éther, agite 15 minutes, essore et récupère 4,65 g du produit attendu fondant à 213°C.

On redissout le produit dans 30 volumes d'éthanol à chaud, filtre, concentre de moitié, laisse cristalliser une nuit, essore, lave à l'éthanol, sèche sous pression réduite et obtient 3,52 g puis 0,3 g du produit pur attendu fondant à 40 215°C.

Analyse :  $C_{17}H_{23}BrN_2$ ,  $C_2H_2O_4$  = 425,33

Calculé : C % 53,65    H % 5,92    N % 6,59    Br % 18,79

Trouvé :    53,7            5,9            6,6            18,5.

Exemple 2 : Oxalate de 2-bromo N,N-diméthyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine

On ajoute lentement à 4,715 g de N,N-diméthyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine décrite dans Helv.Chim. Acta 35 148 (1952) dans 210 cm<sup>3</sup> de dioxanne, une solution de 16,400 g d'hydrotribromure de pyrrolidone dans 3600 cm<sup>3</sup> de dioxanne. Après la fin de l'introduction, on agite encore pendant 15 minutes, évapore le dioxanne sous pression réduite, reprend le résidu au chlorure de méthylène, lave au bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche, filtre, amène à sec sous pression réduite et récupère 8,500 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-méthanol 95/5) et obtient 3,8 g de résine.

Préparation de l'oxalate

On ajoute aux 3,8 g de résine obtenus ci-dessus en solution dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, 1,71 g d'acide oxalique dihydraté dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, laisse précipiter, glace, essore, lave à l'isopropanol, récupère 4,611 g de cristaux fondant à 215°C.

On recristallise dans 200 cm<sup>3</sup> de méthanol, et obtient 3,070 g puis 1,070 g du produit pur attendu, fondant à 240°C avec décomposition.

Analyse :  $C_{15}H_{17}BrN_2O_4$  = 369,23

Calculé : C % 48,79    H % 4,64    N % 7,58    Br % 21,64

Trouvé :    49,0            4,7            7,7            21,7.

Exemple 3 : On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- oxalate du 2-bromo N,N-dipropyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine..... 10 mg  
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à..... 100 mg  
 (détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Exemple 4 : On a préparé des comprimés répondant à la formule

- oxalate du 2-bromo N,N-diméthyl 1,3,4,5-tétrahydro benz /c,d/indol-4-amine..... 15 mg  
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à..... 100 mg

(détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

#### Etude pharmacologique

#### 1) Comportement de rotation après lésion unilatérale du faisceau nigrostriatal par la 6-hydroxydopamine

##### Technique

La lésion est effectuée chez des rats mâles de 220 g environ par injection unilatérale dans le faisceau dopaminergique nigrostrié, de 8 µg de 6-hydroxydopamine en solution à 2 µg/µl (U.Ungerstedt, Acta Physiol. Scand. 1971, 82, suppl. 367, 69-93).

Chez de tels animaux, les agonistes dopaminergiques directs, tels que l'apomorphine, administrée par voie générale entraînent un comportement de rotation dans la direction controlatérale au côté lésé.

Le composé étudié est administré au moins 5 semaines après la lésion. Les animaux sont placés dans un rotomètre automatisé qui permet de compter le nombre de rotations effectuées par chaque animal dans les deux sens.

Le produit de l'exemple 1 administré par voie orale, à la dose de 20 mg/kg sur un lot de 8 rats a entraîné de nombreuses rotations controlatérales ( $2257 \pm 388$ ). Le score obtenu avec l'apomorphine dans les mêmes conditions n'a été que de  $852 \pm 79$  rotations.

#### 2) Affinités pour les récepteurs dopaminergiques

On homogénéise au vingtième (poids/volume) dans le sucrose 0,32M, les corps striés prélevés des cerveaux de 6 rats mâles pesant 150 g en moyenne. Après centrifugation de l'homogénat à 1000 g pendant 10 mn à 0°C, le surnageant obtenu est centrifugé à 30 000 g pendant 15 mn à +4°C. Le culot est repris dans 25 ml de tampon 50mM Tris HCl pH 7,7 et centrifugé à 30 000 g pendant 15 mn à +4°C. Le culot est repris dans 50 ml de tampon Krebs Tris HCl pH 7,3 et la suspension est préincubée pendant 10 mn à 37°C. On fait incuber pendant 20 mn au bain-marie à +37°C en présence de spiropéridol <sup>3</sup>H avec ou sans halopéridol ou produit à tester. Les incubats sont filtrés sur Whatman GF/C et les filtres sont lavés par trois fois 5 ml de tampon Tris HCl 50mM. La radioactivité des filtres est mesurée par scintillation liquide.

La fixation non spécifique est déterminée parallèlement par

incubation de spiropéridol  $^3\text{H}$  en présence d'un excès d'halopéridol.

L'affinité du produit testé pour les récepteurs dopaminergiques est donnée relativement à l'halopéridol comme produit de référence.

CD = Concentration d'halopéridol froid inhibant 50 % de la fixation spécifique du spiropéridol  $^3\text{H}$ ,

CX = Concentration du produit à tester inhibant 50 % de la fixation spécifique du spiropéridol  $^3\text{H}$ .

10 L'affinité relative est donnée par la relation :

$$\text{ARL} = 100 \frac{\text{CD}}{\text{CX}}$$

On a obtenu le résultat suivant :

PRODUIT TESTE	:	AFFINITE RELATIVE (HALOPERIDOL = 100)
Exemple 1	:	16

### 3) Etude de la toxicité aiguë

15 On a évalué la dose létale  $\text{DL}_0$  du dérivé de l'exemple 1 testé après administration par voie orale chez la souris.

On appelle  $\text{DL}_0$  la dose maximale ne provoquant aucune mortalité.

Le résultat obtenu est le suivant :

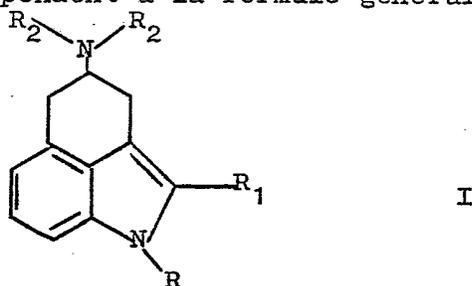
20 Produit de l'exemple 1 :  $\text{DL}_0 = 400 \text{ mg/kg}$

Le produit de l'exemple 1 est donc assez peu toxique par voie orale.

REVENDEICATIONS

1) Nouveaux dérivés de la benzindolamine ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :

5



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome,

10 R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone ou un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, étant entendu que R et R<sub>1</sub> ne peuvent pas représenter en même temps un atome d'hydrogène.

15 2) Nouveaux dérivés de la benzindolamine, selon la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène.

20 3) Nouveaux dérivés de la benzindolamine selon la revendication 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R<sub>1</sub> représente un atome de brome.

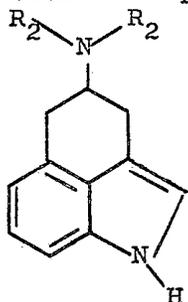
25 4) Nouveaux dérivés de la benzindolamine selon la revendication 1, 2 ou 3, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

5) L'oxalate du 2-bromo N,N-dipropyl 1,3,4,5-tétrahydro benz/c,d/indol-4-amine.

30 6) L'oxalate du 2-bromo N,N-diméthyl 1,3,4,5-tétrahydro benz/c,d/indol-4-amine.

7) Procédé de préparation des produits de formule I, tels que définis à la revendication 1, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :

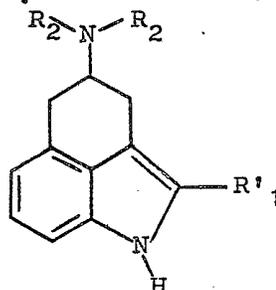
térisé en ce que l'on soumet un produit de formule II :



II

dans laquelle  $R_2$  a la signification déjà indiquée,

- soit à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un  
5 produit de formule  $I_A$  :

 $I_A$ 

dans laquelle  $R'_1$  représente un atome de chlore ou de brome  
et  $R_2$  a la signification déjà indiquée, que l'on isole et  
salifie, si désiré,

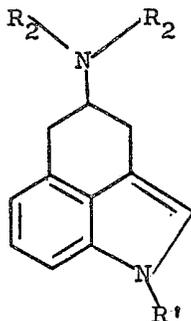
10 - soit à l'action d'un amidure de métal alcalin puis d'un  
halogénure de formule III :

Hal- $R'$ 

III

dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou  
d'iode et  $R'$  représente un radical alcoyle renfermant de 1

15 à 3 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule  $I_B$  :

 $I_B$

