

22) Date de dépôt : 19.06.06.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.05.08 Bulletin 08/21.

56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : FOURTILLAN Société en nom collectif — FR.

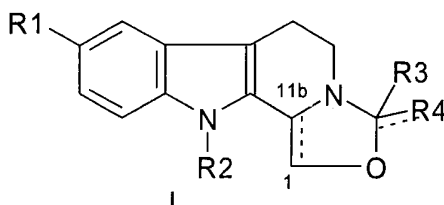
72) Inventeur(s) : FOURTILLAN JEAN BERNARD et FOURTILLAN MARIANNE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54) DERIVES DE 3H, 11H-OXAZOLO[3',4':1,2]PYRIDO[3,4-b]INDOLE ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

57) La présente invention concerne un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole de formule générale (I) suivante:



dans laquelle R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆; R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆; le trait en pointillés entre les positions 1 et 11b du cycle est absent ou représente une liaison; R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆ et

---R 4

représente -R4 dans lequel R4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆ ou R3 est absent et

---R 4

représente =O; ou leurs mélanges, ou leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ou leurs mélanges.

Elle concerne également un procédé de préparation de ce composé, une composition pharmaceutique ou cosmétique le comprenant et son utilisation en thérapie, en particulier en tant qu'hypnotique.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole, ainsi que leur utilisation en thérapeutique, 5
avantageusement en tant qu'agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, par modulation allostérique, de façon avantageuse dans le traitement des troubles du sommeil.

10 La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone provenant de la glande pinéale, isolée par Lerner et al. (J. Am. Chem. Soc., 80, 1958, 2587). La mélatonine a fait l'objet de nombreuses études pour son activité circadienne, particulièrement dans le rythme du sommeil, pour ses effets sur la production de 15
testostérone, pour son activité au niveau de l'hypothalamus et dans les désordres psychiatriques.

Il a ainsi été envisagé d'employer la mélatonine et ses analogues, notamment pour le traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses, l'épilepsie, mais également pour le traitement des troubles du sommeil liés aux 20
voyages ("jet lag"), des maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, pour le traitement de cancers, ou encore comme contraceptif, ou comme analgésique.

Toutefois, l'utilisation directe de la mélatonine in vivo ne s'est pas montrée très satisfaisante, compte tenu d'un premier passage hépatique qui extrait plus de 90 % 25
du principe actif.

Différents analogues de la mélatonine ont été décrits, mettant en évidence deux voies de recherche qui portent soit sur les substituants de la mélatonine (WO-A-89/01472, US-A-5 283 343, US-A-5 093 352 ou WO-A-93/11761), soit sur le noyau aromatique en remplaçant le groupe indolyloyle par un naphthyle (FR-A-2 658 30
818, FR-A-2 689 124).

La présente demande de brevet concerne donc la préparation et l'utilisation à titre de médicament, de nouveaux dérivés de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

Par ailleurs, les inventeurs ont démontré que la mélatonine, à l'exception de ses propriétés antioxydantes et de neutralisation des radicaux libres, qui font de la mélatonine un agent pharmacologique extrêmement efficace contre les dommages dus aux radicaux libres et contre les pertes neuronales, dans le but de prévenir les processus de neurodégénérescence, ne régule pas directement le cycle circadien veille-sommeil, mais n'est qu'un précurseur biologique de deux métabolites qui présentent des activités pharmacologiques.

Il a ainsi été découvert de façon surprenante par les inventeurs que, pendant le temps de sommeil nocturne, et quelle que soit la saison, la mélatonine produite dans la glande pinéale, suite à une première acétylation de la sérotonine, facilitée par des N-acétyltransférases, subit, dès sa production, une seconde étape d'acétylation enzymatique par des N-acétyltransférases, donnant successivement deux dérivés de bêta-carboline, à savoir le 6-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-bêta-carboline, appelée 6-méthoxy harmalan (6-MH), et la 2-acétyl-6-méthoxy-1-méthylène-3,4-dihydro-bêta-carboline, appelée valentonine (VLT (figure 1)).

La production de 6-méthoxy harmalan (6-MH) dans la glande pinéale a été mise en évidence par Farrell et Mc Isaac (Farrell, G., et al., Arch.Bioch.Bioph., 94, 1961, 543-544 – Mc Isaac, W.M., et al., Science, 134, 1961, 674-675), en 1961, à partir de glandes pinéales de bœufs tués tôt le matin dans les abattoirs de Chicago.

Comme indiqué ci-dessus, le 6-MH, qui est donc produit conjointement à la VLT, est un antagoniste de la sérotonine vis à vis des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, qui sont neuro-inhibiteurs (leur activation par la sérotonine entraîne une diminution de la vigilance et de l'humeur). En les bloquant, le 6-MH inhibe leur activation par la sérotonine. De ce fait, l'augmentation de la vigilance maintient l'état d'éveil ; il en résulte une augmentation de la vigilance qui confère au 6-MH une activité psycho-stimulante. De plus, dans les essais que les inventeurs ont effectués sur des poussins, contrairement à la VLT, laquelle présente une importante activité hypnotique, comme le montre le tableau III ci-dessous, le 6-

MH augmente la locomotricité, ce qui correspond à l'activité psycho-stimulante. Son activité psycho-stimulante, légèrement plus faible que celle du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), un autre antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, permet à l'organisme de passer de l'état d'inconscience du sommeil à un
5 état de conscience de veille, en augmentant la vigilance. Pour cette raison, le 6-MH peut être considéré comme « l'hormone de la veille ».

Par ailleurs, comme le montre le tableau IV ci-dessous, la VLT présente d'importantes propriétés hypnotiques, à la fois d'un point de vue qualitatif (architecture EEG du sommeil physiologique) et d'un point de vue quantitatif ; et,
10 compte tenu du fait que la biosynthèse de la VLT et le sommeil nocturne sont associés dans le temps, il peut être considéré que la VLT, impliquée dans l'induction et le maintien de l'état de sommeil nocturne, est « l'hormone du sommeil ».

Comme la plupart des composés endogènes, la VLT ne peut pas être administrée
15 par voie orale, en raison de son hydrolyse dans le milieu gastrique acide ; Différents analogues stables en milieu acide appelés « valentnergiques » qui sont, le plus souvent, des dérivés de bêta-carboline, et donc de la mélatonine ont été synthétisés. Ainsi, toutes les études menées par les inventeurs montrent que la VLT et les valentnergiques (WO 96/08490, WO 97/06140, WO 97/11056,
20 US 6 048 868 6, WO 99/47521, WO 00/64897, WO 02/092598), révèlent d'importantes propriétés hypnotiques, jamais observées, en ce qui concerne la structure électro encéphalographique du sommeil, avec les médicaments hypnotiques disponibles sur le marché, comme, par exemple, les benzodiazépines et le zolpidem. En effet, les benzodiazépines et le zolpidem produisent un sommeil
25 non physiologique, caractérisé par la prédominance du sommeil léger S1 et très peu de sommeil paradoxal (voir tableau IV ci -après), qualifié de sommeil dit « anesthésique », car il est moins « réparateur » pour l'organisme, et donne des amnésies. Au contraire, la VLT et les valentnergiques produisent un sommeil, dont l'architecture EEG est similaire à celle du sommeil physiologique, caractérisé
30 par la prédominance de sommeil lent profond (SLP) (S2 + S3) et de forts pourcentages de sommeil paradoxal. La VLT et les valentnergiques induisent le

sommeil en diminuant la vigilance, en conséquence de l'activation, par modulation allostérique, des récepteurs sérotonergiques 5-HT₂. Pour ces raisons, les valentoneergiques peuvent être utilisés dans le traitement des troubles du sommeil. La VLT et les valentoneergiques sont donc des activateurs du récepteur 5HT₂ par modulation allostérique. La présente invention concerne donc de nouveaux valentoneergiques : les dérivés de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

Le rôle du système [(valentone)- (6-méthoxy harmalan)] dans la régulation du cycle circadien veille-sommeil peut être résumé comme suit :

1 - La VLT, hormone du sommeil, produite dans le corps pinéal, pendant la période de sommeil, entre 20 heures et 4 heures GMT, par l'acétylation enzymatique de la MLT, induit et maintient l'état de sommeil en conséquence de sa capacité à diminuer la vigilance après l'activation des récepteurs 5-HT₂ par modulation allostérique, à l'aide de son ligand allostérique. La VLT reste prévalente pendant la période de sommeil, ce qui signifie que les concentrations dans le voisinage des récepteurs 5-HT₂ sont supérieures à celles du 6-MH.

2 - Tôt le matin, à 4 heures GMT, la biosynthèse à la fois de la VLT et du 6-MH s'arrête, car la NAT diminue dans le corps pinéal ; alors, puisque la vitesse d'élimination de la VLT est plus grande que celle du 6-MH (figure 2), l'hormone de la veille devient prévalente. Par conséquent, entre 4 heures et 20 heures GMT, le 6-MH exerce son action antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ en les bloquant, ce qui inhibe leur activation par la sérotonine. De ce fait, la vigilance augmente, et l'état de veille est maintenu jusqu'à 20 heures GMT.

Ainsi, la combinaison de la VLT et du 6-MH dans le système [(valentone)- (6-méthoxy harmalan)] permet de réguler le cycle circadien veille-sommeil. En effet, la capacité de la VLT à se lier puis à activer, par modulation allostérique, les récepteurs adrénergiques α_2 , ainsi que les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, explique comment la tension artérielle et le tonus musculaire diminuent pendant la période de sommeil nocturne. Au contraire, le 6-MH, lorsque ses concentrations sont supérieures à celles de la VLT, pendant la période d'activité (veille), en bloquant les récepteurs 5-HT₂, adrénergiques α_2 et dopaminergiques D₁ et D₂,

induit des activités pharmacologiques qui sont opposées à celles, précédemment décrites, de la VLT. Par conséquent, le mécanisme de la régulation du cycle circadien veille-sommeil est contrôlé par le système [(VLT)-(6-MH)].

5 Les dysfonctionnements du système [(VLT)-(6-MH)] permettent d'expliquer les mécanismes biologiques, inconnus à ce jour, de l'insomnie, de la dépression et des troubles de l'humeur, des états psychotiques, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Une diminution de la biosynthèse de la VLT, et simultanément du 6-MH, est observée dans les insomnies « primaires », dans la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Dans les dépressions la biosynthèse de la VLT est normale, mais insuffisante pour abaisser la vigilance accrue par le stress à l'origine
10 de l'état dépressif. Dans ces affections caractérisées par des troubles du sommeil, il semble nécessaire de traiter de tels troubles en administrant un valentoneergique. De plus, le traitement de la maladie de Parkinson par des valentoneergiques est justifié par leurs propriétés d'agonistes dopaminergiques.

15 Par ailleurs, les auteurs ont découvert que les états psychotiques étaient dus à une biosynthèse excessive du 6-MH, ayant pour conséquence une exaltation de la vigilance et de l'humeur due à un blocage excessif des récepteurs sérotonergiques 5-HT₂. Ces affections pourraient être traitées par administration de valentoneergiques, susceptibles de déplacer le 6-MH en excès de ses sites de
20 fixation aux récepteurs 5-HT₂, ce qui devraient provoquer une baisse de la vigilance.

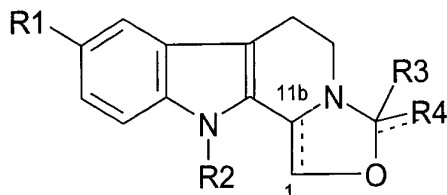
Par ailleurs, lorsque le dysfonctionnement du système [(VLT)-(6-MH)] correspond à une diminution de la biosynthèse de la VLT conjointement à celle du 6-MH, il semble nécessaire de traiter de tels troubles en donnant une combinaison d'un
25 valentoneergique et de 6-méthoxy harmalan. En effet, en tenant compte du fait que le cycle circadien veille-sommeil est contrôlé par le système [(valentonine)-(6-méthoxy harmalan)], la VLT, hormone du sommeil, ou les analogues valentoneergiques de synthèse, doivent être donnés conjointement à une quantité appropriée de 6-MH, hormone de la veille, pour une bonne régulation du cycle
30 circadien veille-sommeil.

En outre, les inventeurs ont également découvert que la combinaison de la VLT ou des valentnergique avec le 6-MH ou ses analogues permet de traiter la maladie d'Alzheimer. En effet, le dysfonctionnement cognitif est l'un des troubles liés à l'âge les plus frappants chez les êtres humains et les animaux. Ce trouble est probablement dû à la vulnérabilité des cellules du cerveau au stress oxydant croissant pendant le processus du vieillissement. L'hormone sécrétée par la glande pinéale, la mélatonine (MLT), a été décrite comme étant un antioxydant endogène, dont la concentration plasmatique maximale décline au cours du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer (MA). La sécrétion de MLT est significativement plus faible chez les patients atteints d'Alzheimer, en comparaison avec des sujets sains de même âge. Un trouble du rythme veille-sommeil est courant chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et est corrélé avec une réduction des concentrations en MLT et un rythme circadien de sécrétion de MLT perturbé. Les conséquences directes de la diminution de la sécrétion de MLT par la glande pinéale, chez les patients atteints de MA, sont l'insomnie et un dysfonctionnement cognitif, liés aux diminutions des voies de biosynthèse de la VLT, hormone du sommeil, et du 6-MH, hormone de la veille, respectivement.

Par ailleurs, la maladie de Parkinson pourrait provenir d'une insuffisance de la biosynthèse de la VLT pendant la période de sommeil. Les malades atteints de la maladie de Parkinson, ont des troubles du sommeil. Il est intéressant de remarquer que 30 % des malades atteints de la maladie de Parkinson contractent par la suite la maladie d'Alzheimer. Dans ces conditions, un traitement de la maladie de Parkinson par la VLT ou un valentnergique, administré pour ses propriétés d'agoniste dopaminergique, ne peut se faire qu'en administrant la combinaison de la VLT ou des valentnergiques avec le 6-MH ou ses analogues, afin de réguler harmonieusement le cycle veille-sommeil.

La présente invention a donc pour objet la synthèse de nouveaux valentnergiques dérivés de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole ainsi que leur utilisation seul ou en association à titre de médicament.

La présente invention concerne donc un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole de formule générale (I) suivante :



I

dans laquelle

- 5 R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆, avantageusement un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ;
- R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆,
 10 avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- le trait en pointillés entre les positions 1 et 11b du cycle est absent ou représente
 une liaison ;
- R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe
 phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un atome
 d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆,
 15 avantageusement en position para, de façon avantageuse par un groupe alkoxy en
 C₁-C₆, de façon encore plus avantageuse par un groupe méthoxy, et
 ---R^4 représente ---R^4 dans lequel R4 représente un atome d'hydrogène, un
 groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe phényle, le groupe phényle étant
 éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou
 20 un groupe alkoxy en C₁-C₆, avantageusement en position para, de façon
 avantageuse par un groupe alkoxy en C₁-C₆, de façon encore plus avantageuse par
 un groupe méthoxy,
 ou R3 est absent et ---R^4 représente =O
 ou leurs mélanges, ou leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ou
 25 leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ou leurs mélanges.

De façon avantageuse lorsque $\overset{\text{---}}{\text{---}}\text{R}^4$ représente $\text{---}\text{R}^4$, au moins l'un des groupes R3 ou R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, de façon encore plus avantageuse un atome d'hydrogène.

5 Par le terme « groupe alkyle en C₁-C₆ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés, en particulier, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, sec-butyle, t-butyle, n-pentyle, n-hexyle. Avantageusement il s'agit d'un groupe méthyle, éthyle, isopropyle ou n-propyle.

10 Par le terme « groupe alkoxy en C₁-C₆ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkoxy de 1 à 6 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés, en particulier, le groupe OCH₃.

Par le terme « atome d'halogène » on entend au sens de la présente invention tout atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl, Br, I ou F.

15 Dans la présente invention, on entend désigner par « isomères » des composés qui ont des formules moléculaires identiques mais qui diffèrent par l'agencement de leurs atomes dans l'espace. Les isomères qui diffèrent dans l'agencement de leurs atomes dans l'espace sont désignés par « stéréoisomères ». Les stéréoisomères qui ne sont pas des images dans un miroir l'un de l'autre sont désignés par « diastéréoisomères », et les stéréoisomères qui sont des images dans un miroir non superposables sont désignés par « énantiomères », ou quelquefois isomères optiques. Un atome de carbone lié à quatre substituants non identiques est appelé un « centre chiral ».

20 « Isomère chiral » signifie un composé avec un centre chiral. Il comporte deux formes énantiomères de chiralité opposée et peut exister soit sous forme d'énantiomère individuel, soit sous forme de mélange d'énantiomères. Un mélange contenant des quantités égales de formes énantiomères individuelles de chiralité opposée est désigné par « mélange racémique ».

25 Dans la présente invention, on entend désigner par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non

souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

On entend désigner par «sels pharmaceutiquement acceptables» d'un composé des sels qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :

5 l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent : (1) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide benzène-sulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphre-sulfonique, l'acide citrique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide éthane-sulfonique

10 l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique,

15 l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; ou

(2) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin, un ion de

20 métal alcalino-terreux ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le

25 carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.

Les sels pharmaceutiquement acceptables préférés sont les sels formés à partir d'acide chlorhydrique, d'acide trifluoroacétique, d'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide méthane-sulfonique et d'acide phosphorique.

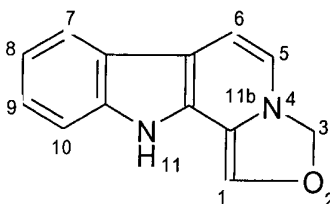
Il devrait être compris que toutes les références aux sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les formes d'addition de solvants (solvates) ou les formes

30 cristallines (polymorphes) tels que définis ici, du même sel d'addition d'acide.

«Formes cristallines» (ou polymorphes) signifient les structures cristallines dans lesquelles un composé peut cristalliser sous différents agencements d'empilements cristallins, dont tous ont la même composition élémentaire. Différentes formes cristallines ont habituellement différents diagrammes de diffraction des rayons X, spectres infrarouge, points de fusion, dureté, masse volumique, forme de cristal, propriétés optiques et électriques, stabilité et solubilité. Le solvant de recristallisation, le taux de cristallisation, la température de stockage et d'autres facteurs peuvent amener une forme cristalline à dominer.

«Solvates» signifient des formes d'addition de solvants qui contiennent des quantités soit stœchiométriques, soit non stœchiométriques de solvant. Certains composés ont une tendance à piéger un rapport molaire fixe de molécules de solvant dans l'état solide cristallin, formant ainsi un solvate. Si le solvant est l'eau, le solvate formé est un hydrate, lorsque le solvant est un alcool, le solvate formé est un alcoolate. Les hydrates sont formés par la combinaison d'une ou plusieurs molécules d'eau avec l'une des substances dans lesquelles l'eau garde son état moléculaire sous forme de H₂O, une telle combinaison étant capable de former un ou plusieurs hydrates.

Ces nouveaux composés selon l'invention sont des structures hétérocycliques tricycliques se rattachant à un hétérocycle fondamental, le 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole I.

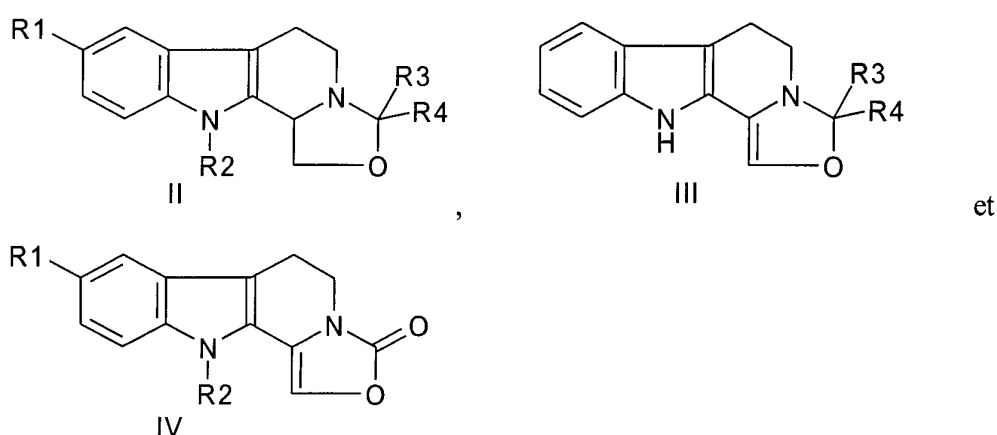


Ces nouveaux composés sont à la fois utiles du fait de leur activité thérapeutique et des intermédiaires précieux pour l'élaboration d'autres structures 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indoliques

Avantageusement, ces composés se rattachent à l'une des trois structures hétérocycliques suivantes II, III ou IV.

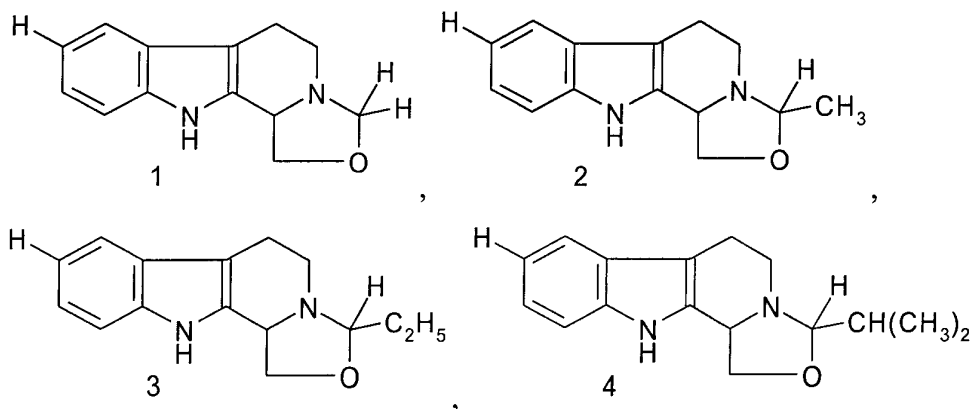
- 1) 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indoles III.
- 2) 5,6-dihydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indoles II.
- 3) 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3-ones IV.

Ainsi la présente invention a également pour objet un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formules générales (II), (III) et (IV) suivantes :

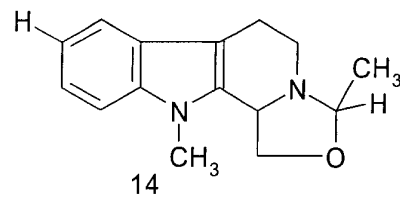
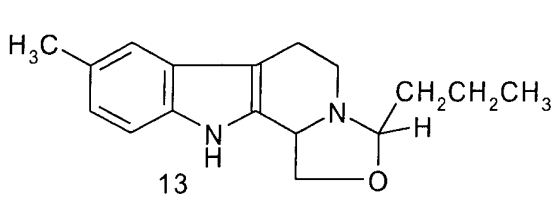
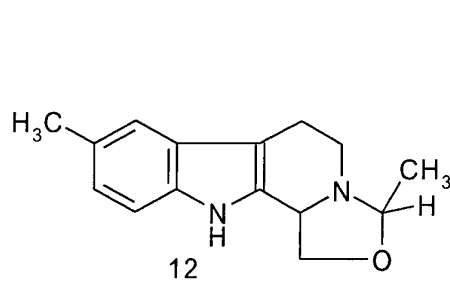
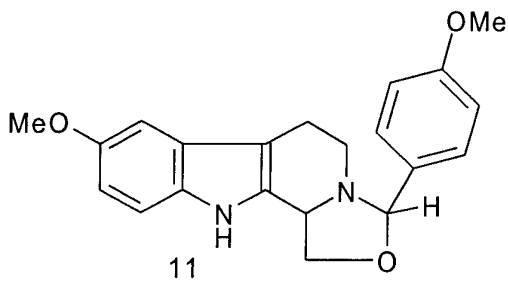
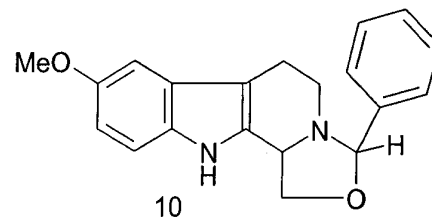
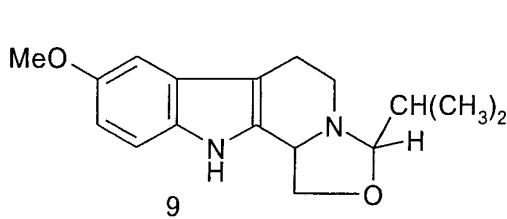
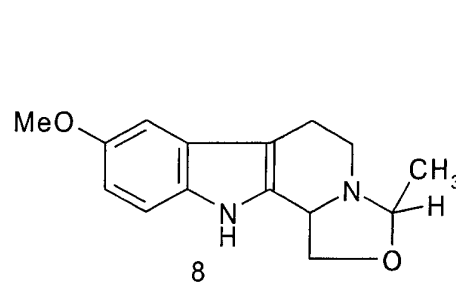
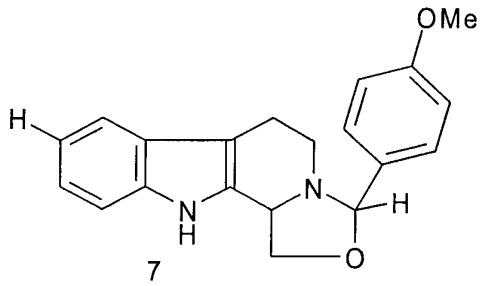
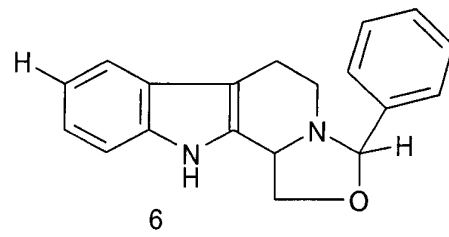
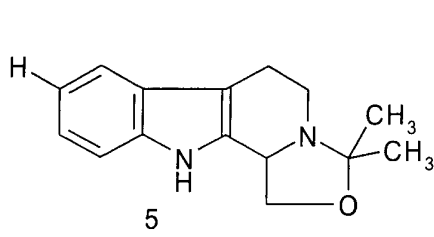


- 10 dans lesquelles R1 à R4 sont tels que définis dans la revendication 1, ou leurs mélanges, ou leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ou leurs mélanges.

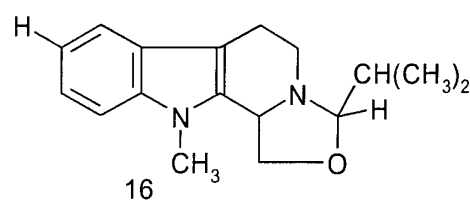
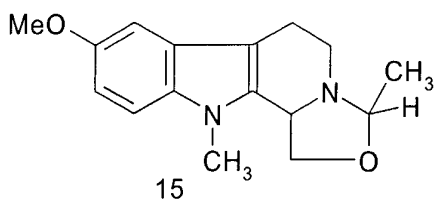
Avantageusement, le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formules 1 à 25 suivants :



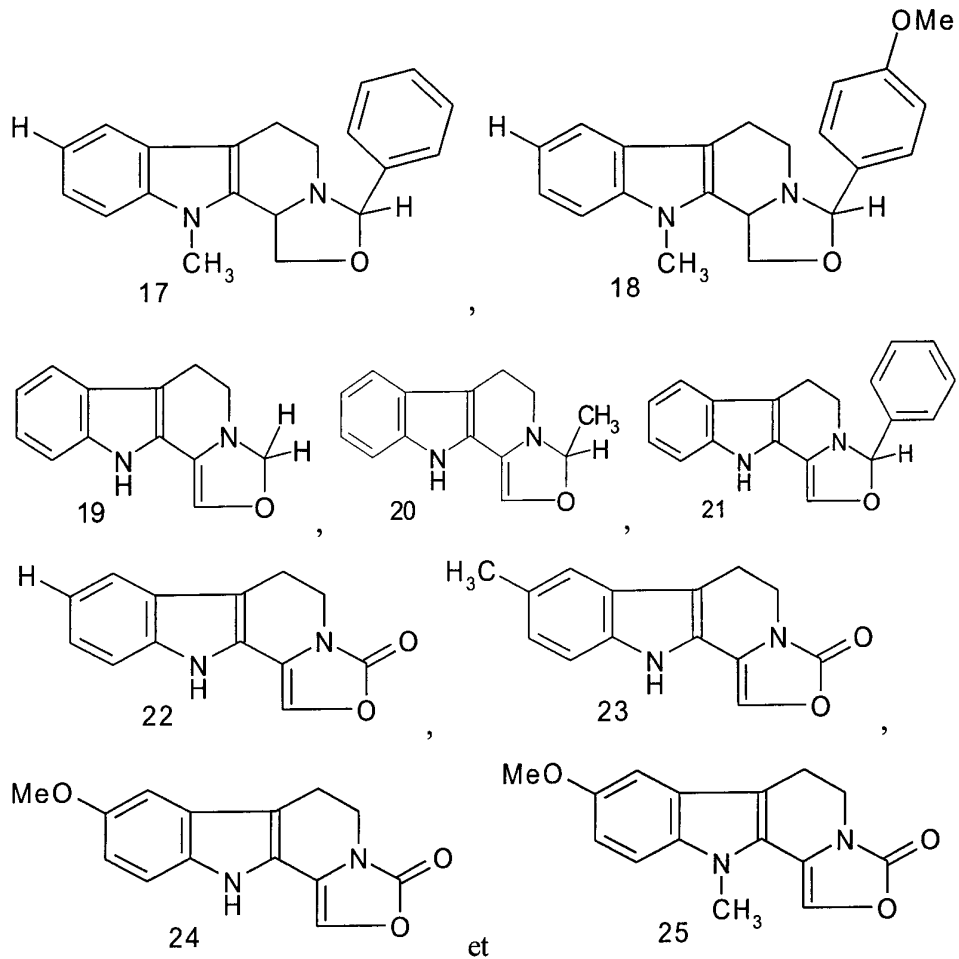
12



5

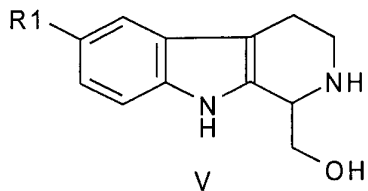


13



5

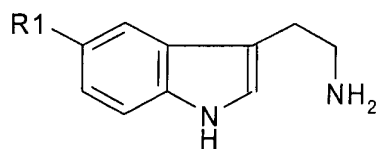
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale (II) selon la présente invention dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène par cyclisation de la tryptamine de formule générale (V) suivante



10

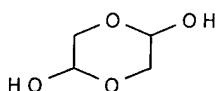
dans laquelle R1 est tel que défini dans la formule générale (II) à l'aide de réactifs choisis parmi les acétals, les aldéhydes, les cétales ou les orthoesters méthylique ou éthyliques.

Avantageusement, le composé de formule générale (V) est obtenu par cyclisation de la tryptamine de formule générale (VI) suivante



VI

5 dans laquelle R1 est tel que défini dans la dans la formule générale (II) par le glycolaldéhyde dimère de formule suivante :



La présente invention concerne de plus un procédé de préparation d'un composé de formule générale (II) selon la présente invention dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène par alkylation du composé de formule (II) selon la présente invention dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, 10 avantageusement à l'aide d'un halogénure d'alkyle de formule R2X dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène et est tel que défini dans la formule générale (II) et X représente un atome d'halogène, de façon avantageuse en présence de bromure de N-benzyl-tri-n-butyl-ammonium.

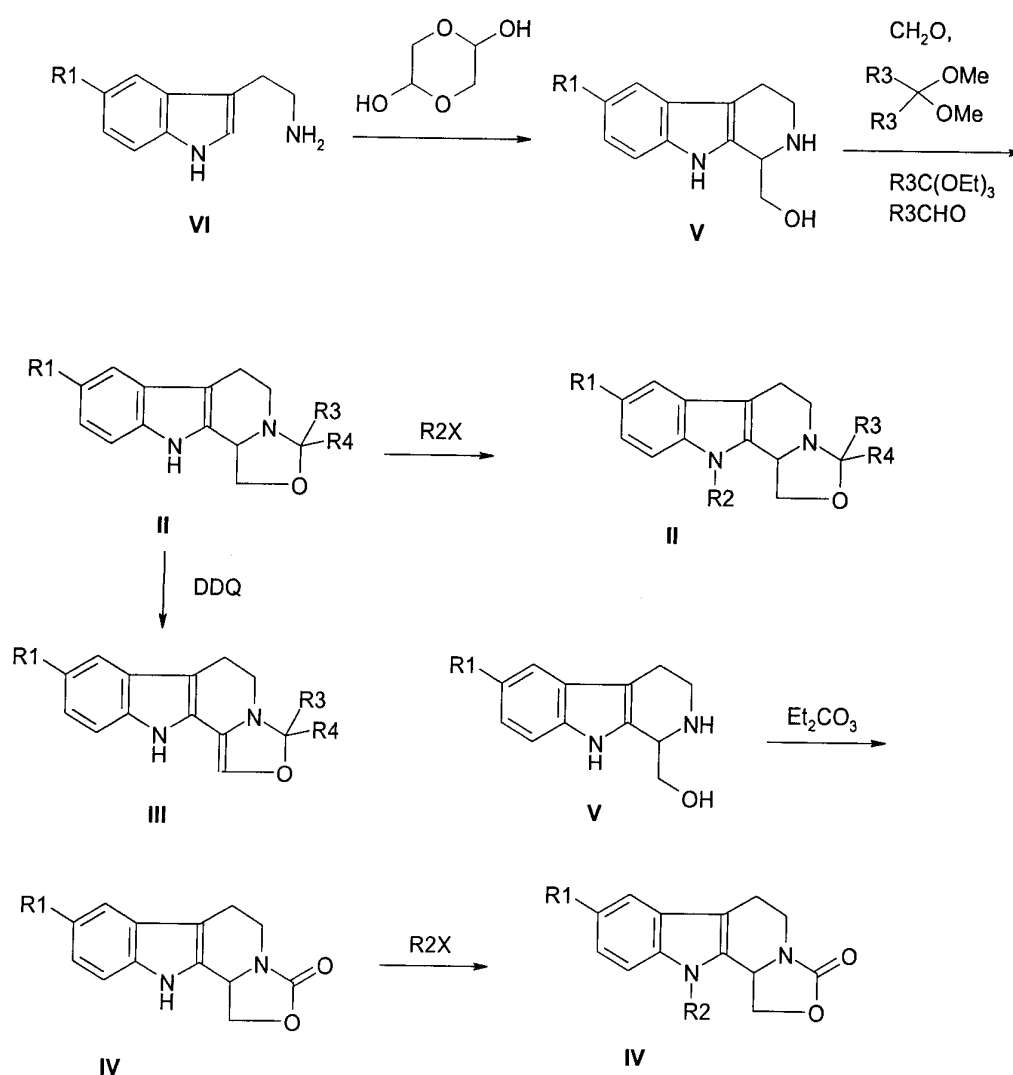
15 Elle concerne en outre un procédé de préparation d'un composé de formule générale (III) selon la présente invention par déshydrogénation du composé de formule générale (II) selon la présente invention dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, avantageusement à l'aide de la 5,6-dicyano-2,3-dichlorobenzoquinone, de façon avantageuse en solution dans un solvant choisi 20 parmi le benzène ou le toluène.

La présente invention concerne de plus un procédé de préparation d'un composé de formule générale (IV) selon la présente invention dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène par cyclisation du composé de formule générale (V) à l'aide du carbonate de diéthyle.

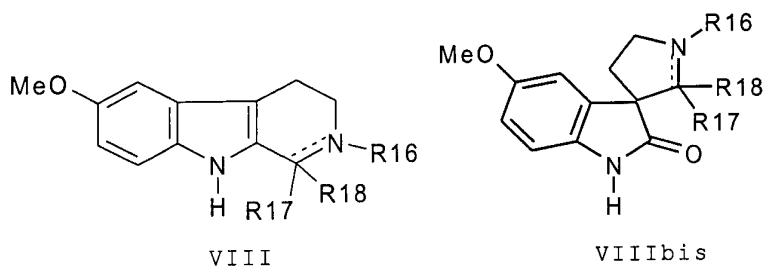
25 La présente invention concerne en outre un procédé de préparation d'un composé de formule générale (IV) selon la présente invention dans laquelle R2 ne

représente pas un atome d'hydrogène par alkylation du composé de formule (IV) selon la présente invention dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, avantageusement à l'aide d'un halogénure d'alkyle de formule R2X dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène et est tel que défini dans la formule générale (IV) et X représente un atome d'halogène, de façon avantageuse en présence de bromure de N-benzyl-tri-n-butyl-ammonium.

Ainsi ces procédés peuvent être représentés par le schéma de synthèse suivant :



10 Un autre objet de la présente invention est l'association d'un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la présente invention et d'un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) suivante



dans lesquelles

R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou une amine secondaire, avantageusement un groupe méthyle ou éthyle ;

R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent.

Par le terme « groupe phényle(alkyle en C₁-C₆) », on entend au sens de la présente invention tout groupe phényle lié par l'intermédiaire d'un groupe alkyle en C₁-C₆ tel que défini ci-dessus. Les exemples de groupes phényle(alkyle en C₁-C₆) comprennent, mais ne sont pas limités aux groupes phényléthyle, 3-phénylpropyle, benzyle et similaires.

Les quantités de dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention, activateurs du récepteur 5HT₂ par modulation allostérique, dans l'association sont avantageusement supérieures à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de façon à ce que l'effet de l'activateur prédomine sur l'effet de l'antagoniste pendant toute la période de sommeil.

Ainsi, dans une telle association, le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et l'antagoniste du récepteur 5HT₂ devraient avoir des profils pharmacocinétiques appropriés de manière que, administrés le soir, ils produisent des courbes de concentrations versus temps similaires à la courbe de concentrations versus temps de la VLT et du 6-MH (figure 2).

Ainsi les paramètres pharmacocinétiques du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ doivent être en accord, de telle sorte que la concentration du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention soit prévalent

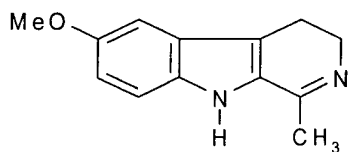
pendant la période de sommeil nocturne, et que, au contraire, la concentration de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ dans le corps soit plus élevée que celle du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention, pendant la période diurne d'activité, après l'éveil. De ce fait, avantageusement, l'élimination du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention doit être plus rapide que celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ (demi-vie d'élimination T_{1/2 z} = 2,5 heures pour le 6-MH, chez le chien Beagle) c'est à dire que la demi-vie d'élimination du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention doit être inférieure à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂; cela signifie qu'il est possible de combiner, conjointement au 6-MH, un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention qui a une demi-vie d'élimination (T_{1/2 z}) inférieure à 2 heures.

Il est également possible d'administrer un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention ayant une demi-vie d'élimination supérieure ou égale à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, c'est à dire dont l'élimination est moins rapide que celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, mais pour cela il est nécessaire également d'administrer au réveil une dose d'antagoniste du récepteur 5HT₂ afin que l'effet de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ soit prévalent sur celui du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et ce jusqu'à ce que le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention s'élimine.

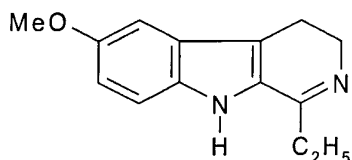
Avantageusement le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole le selon la présente invention est présent dans l'association en une quantité en poids supérieure à celle de l'antagoniste.

De façon avantageuse le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la présente invention a une durée d'élimination dans le sang inférieure à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, avantageusement inférieure à 2 heures.

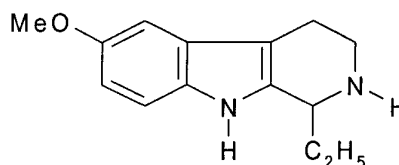
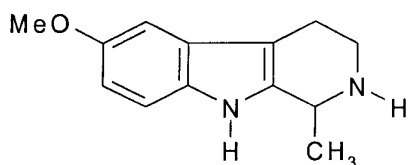
Avantageusement l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de formule générale (VIII) ou (VIIIbis) est choisi parmi le 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



ou l'analogue éthylyé du 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



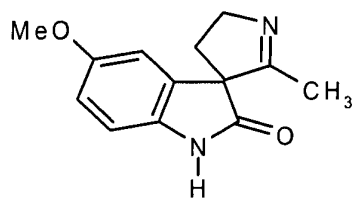
ou leurs analogues hydrogénés, de formules :



5

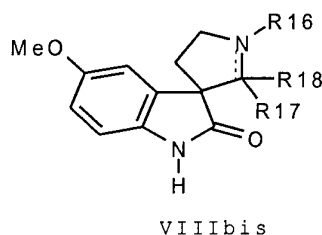
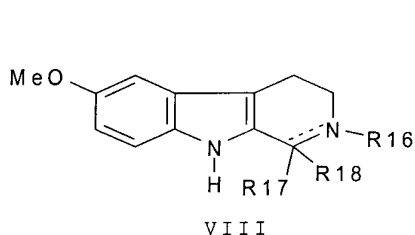
et

ou le composé de formule 1bis



(1bis).

La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique
 10 comprenant l'association la présente invention et un antagoniste du récepteur 5HT₂
 de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) :



dans laquelle

R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆),
 15 le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome
 d'halogène ou une amine secondaire,

R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent, en tant que produit de combinaison pour une utilisation séparée dans le temps destinée à réguler le cycle circadien veille-sommeil.

5 Avantageusement l'association selon la présente invention est administrée le soir et l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales VIII ou VIIIbis est administré le matin.

La présente invention concerne aussi une composition pharmaceutique comprenant un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la présente invention ou une association selon la présente invention et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être formulées pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause. Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, topique, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale. Dans ce cas l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, topique, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

25 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

30

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

5 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs du goût ou des édulcorants.

10 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylène glycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

20 Avantageusement, la composition pharmaceutique selon la présente invention est destinée à une administration par voie orale ou intraveineuse, de façon avantageuse par voie orale.

La présente invention a de plus pour objet une composition cosmétique comprenant un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la présente invention et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

25 La composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'invention peut également être formulée pour une administration par voie topique. Elle pourra se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour ce type d'administration, c'est à dire notamment les lotions, les mousses, les gels, les dispersions, les sprays, 30 les shampoings, les sérums, les masques, les laits corporels ou les crèmes par exemple, avec des excipients permettant notamment une pénétration cutanée afin

d'améliorer les propriétés et l'accessibilité du principe actif. cette composition contient généralement outre le principe actif selon la présente invention, un milieu physiologiquement acceptable, en général à base d'eau ou de solvant, par exemple des alcools, des éthers ou des glycols. Elle peut également contenir des agents

5 tensioactifs, des conservateurs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique, des oligo-éléments, des huiles essentielles, des parfums, des colorants, du collagène, des filtres chimiques ou minéraux, des agents hydratants ou des eaux thermales etc.

10 La présente invention concerne également l'association selon la présente invention ou la composition selon la présente invention contenant l'association selon la présente invention pour son utilisation en tant que médicament, avantageusement destiné à réguler le cycle circadien veille-sommeil et/ou au traitement de l'insomnie, des troubles de l'humeur telles que la dépression ou l'anxiété, de la

15 maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer et des maladies ou désordres liés à la dérégulation du cycle circadien veille-sommeil.

Un autre objet de la présente invention est un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention ou la composition selon

20 l'invention pour son utilisation en tant que médicament, avantageusement en tant que médicament ayant une activité myorelaxante, hypnotique, sédative et/ou analgésique, et/ou destiné au traitement de maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine et/ou au traitement de la dépression et des désordres

25 psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses ou l'épilepsie, et/ou au traitement des troubles du sommeil liés au voyages (« jet lag ») ou des maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer et/ou au traitement de cancers tel que le cancer de la peau, et/ou au traitement de

30 l'hyperplasie bénigne de la prostate, des affections de la peau comme le psoriasis, l'acné ou les mycoses, du glaucome et/ou à l'augmentation des résistances immunitaires et/ou à la prévention des symptômes de la ménopause, des

syndromes prémenstruels, des effets du vieillissement ou de la mort subite du nourrisson.

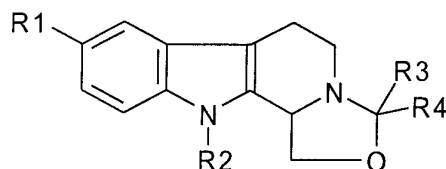
Enfin, la présente invention concerne l'utilisation du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention en tant que contraceptif chez l'homme ou l'animal et/ou pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.

Les exemples de préparations des composés selon la présente invention sont donnés à titre indicatifs, non limitatif. Les matières premières et/ou les différents réactifs mis en œuvre dans ces exemples pour préparer les composés selon la présente invention sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les structures des composés selon la présente invention décrits dans les exemples ainsi que dans les diverses étapes de synthèse ont été déterminées selon les méthodes spectrométriques usuelles : infrarouge, RMN, spectrométrie de masse.

EXEMPLE I: 1,5,6,11b-TETRAHYDRO-3H,11H-OXAZOLO[3',4':1,2]PYRIDO[3,4-b]INDOLES (composés de formule générale II)

Les composés dont la structure est indiquée dans le tableau I suivant ont été synthétisés :

TABLEAU I



II

EXEMPLES	R3	R4	R1	R2
1	H	H	H	H
2	H	CH ₃	H	H
3	H	C ₂ H ₅	H	H
4	H	CH(CH ₃) ₂	H	H
5	CH ₃	CH ₃	H	H
6	C ₆ H ₅	H	H	H
7	-C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)	H	H	H
8	CH ₃	H	OCH ₃	H
9	CH(CH ₃) ₂	H	OCH ₃	H
10	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	H
11	-C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)	H	OCH ₃	H
12	CH ₃	H	CH ₃	H
13	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H
14	CH ₃	H	H	CH ₃
15	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃
16	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
17	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃
18	-C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)	H	H	CH ₃

Exemple 1 : 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole, méthane sulfonate.

A) 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

- 5 Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (4 g, 0,02 mol) dans l'orthoformiate de triéthyle (70 ml) est chauffée à 100°C avec agitation pendant 1 h 30. On évapore à sec sous vide et on lave le résidu avec le diéthyléther. Poudre beige (1,3 g, 60 %). F : 174°C. IR (KBr) : 3277 (NH), 1624 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,59 (1H, NH), 7,31 (2H, H7, H10), 6,92 (2H, H8, H9), 3,99 (1H, H11b), 3,74 et 3,61 (2H, CH₂-3), 3,32 (2H, CH₂-1), 3,15 et 2,88 (2H, CH₂-5), 2,59 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 214 (M⁺), 184, 183, 156.
- 10

B) Méthane sulfonate.

Une solution de 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole (1,3 g, 0,006 mol) et d'acide méthanesulfonique (2,22 g, 0,02 mol) dans 25 ml d'éthanol est agitée pendant 1 h à 20°C. Le précipité formé est essoré et lavé au diéthyléther. Poudre marron (1,3 g, 70 %). F : 237°C. IR (KBr) : 3284 (NH), 1600 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 11,2 (1H, NH), 7,41 (2H, H7, H10), 7,06 (2H, H8, H9), 4,65 (1H, H11b), 4,11 et 3,83 (2H, CH₂-3), 3,53 (2H, CH₂-1), 3,45 (2H, CH₂-5), 2,92 (2H, CH₂-6), 2,31 (3H, CH₃SO₃H).

10 Exemple 2 : 3-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]-pyrido[3,4-b]indole, méthane sulfonate.

A) 3-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (2 g, 0,009 mol) dans l'orthoacétate de triéthyle est chauffée avec agitation à 100°C pendant 2 h. Après refroidissement, on essore l'insoluble et le filtrat est évaporé à sec sous vide. L'huile orange obtenue est chromatographiée sur silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane (95) et de méthanol (5). Poudre blanche (1,85 g, 65 %). F : 192°C. IR (KBr) : 3391 (NH), 1615 (C=C). SM (m/z) : 228 (M⁺), 142.

B) méthane sulfonate.

Une solution de 3-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole (1,8 g, 0,008 mol) et d'acide méthanesulfonique (1,2 g, 0,010 mol) dans 15 ml d'éthanol est agitée 30 min à 20°C. Le précipité formé est essoré et lavé au diéthyléther. Poudre blanche (1,3 g, 75 %). F : 258°C. IR (KBr) : 3262 (NH), 1612 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 11,26 (1H, NH), 7,48 (1H, H7), 7,37 (1H, H10), 7,14 (1H, H9), 7,03 (1H, H8), 4,99 (1H, H11b), 4,79 (1H, H3), 4,36 et 3,64 (2H, CH₂-1), 3,06 (2H, CH₂-5), 2,94 (2H, CH₂-6), 2,30 (3H, SO₃H), 2,08 (3H, CH₃-1).

30 Exemple 3 : 3-éthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido-[3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (3 g, 0,015 mol) et de propionaldéhyde (2,4 g, 0,015 mol) dans 250 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux dans un appareil de Dean-Stark pendant 12 h. Après refroidissement, on filtre l'insoluble et le filtrat est concentré sous vide. L'huile résiduelle est diluée dans 20 ml d'éther de pétrole. On agite pendant 1 h à 20°C, le précipité formé est essoré et lavé avec le diéthyléther. Poudre beige (1,97 g, 55 %) F : 164°C. IR (KBr) : 3370 (NH), 1615 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,86 (1H, NH), 7,40 (1H, H7), 7,29 (1H, H10), 7,02 (1H, H9), 6,99 (1H, H8), 4,47 (1H, H3), 4,42 (1H, H11b), 4,08 (2H, CH₂-1), 3,63 (2H, CH₂-5), 3,03 (2H, CH₂-6), 2,63 (2H, CH₂CH₃), 1,25 (3H, CH₃CH₂). SM (m/z) : 242 (M⁺).

Exemple 4 : 3-isopropyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]-pyrido [3,4-b]indole

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (3 g, 0,015 mol) et d'isobutyraldéhyde (3,16 g, 0,043 mol) dans 250 ml de benzène anhydre est agitée pendant 15 h à 20°C. Le précipité formé est essoré et lavé au diéthyléther. Solide blanc (2,28 g, 60 %). F : 140°C. IR (KBr) : 3391 (NH), 1624 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,62 (1H, NH), 7,32 (2H, H7, H10), 6,95 (2H, H8, H9), 3,97 (1H, H3), 3,75 (1H, H11b), 3,62 (2H, CH₂-1), 3,13 (2H, CH₂-5), 2,86 (2H, CH₂-6), 2,18 (1H, CH(CH₃)₂), 1,24 (6H, CH(CH₃)₂). SM (m/z) : 256 (M⁺).

Exemple 5 : 3,3-diméthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]-pyrido [3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (3 g, 0,015 mol), de 2,2-diméthoxypropane (4,62 g, 0,045 mol) et d'acide trifluoroacétique (1 ml) dans 250 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux pendant 8 h. Après filtration, on évapore la solution sous vide et le résidu est repris dans un mélange de chloroforme (50) et d'éther de pétrole (50). Après concentration, on obtient un solide qui est lavé deux fois au diéthyléther. Poudre jaune (1,07 g, 30 %). F : 150°C. IR (KBr) : 3305 (NH), 1622 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 9,47 (1H, NH), 7,60 (1H, H7), 7,52 (1H, H10), 7,20 (1H, H8), 7,17 (1H,

H9), 4,74 (1H, H11b), 3,84 (2H, CH₂-1), 3,46 (2H, CH₂-6), 1,91 et 1,56 (6H, 2 CH₃). SM (m/z) : 242 (M⁺), 227.

5 Exemple 6 : 3-phényl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]-pyrido [3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (4 g, 0,02 mol) et de benzaldéhyde (6 g, 0,06 mol) dans 500 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux dans un appareil de Dean-Stark pendant 2 h. Après refroidissement et filtration, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est agité dans 50 ml d'éther de pétrole pendant 30 min, le précipité est essoré et lavé au diéthyléther. Solide beige (3,44 g, 60 %). F : 130°C. IR (KBr) : 3376 (NH), 1621 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 9,85 (1H, NH), 7,73 (1H, H7), 7,44 (5H, C₆H₅), 7,23 (1H, H10), 7,03 (2H, H8, H9), 5,36 (1H, H3), 4,30 (1H, H11b), 4,10 et 3,69 (2H, CH₂-1), 3,04 (2H, CH₂-5), 2,67 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 290 (M⁺).

15

Exemple 7 : 3-(4-anisyl)1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]-pyrido [3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (3 g, 0,015 mol) et de 4-anisaldéhyde (6,1 g, 0,045 mol) dans 250 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux dans un appareil de Dean-Stark pendant 12 h. On filtre et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans 50 ml d'éther de pétrole, on filtre et on lave avec le diéthyléther. Solide orange (3,80 g, 84 %). F = 190°C ; IR (KBr) : 3375 (NH), 1609 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,85 (1H, NH), 7,41 et 7,30 (4H, C₆H₄OCH₃), 7,04 (1H, H10), 6,96 (1H, H7), 6,92 (2H, H8, H9), 5,37 (1H, H3), 4,53 (1H, H11b), 4,27 et 3,36 (2H, CH₂-1), 3,76 (3H, CH₃O), 3,16 et 2,90 (2H, CH₂-5), 2,85 et 2,62 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 320 (M⁺), 288,181.

25

Exemple 8 : 3-méthyl-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

30 A) 1-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole.

On ajoute sous agitation 150 ml d'HCl 2N en solution aqueuse à une suspension de 5-méthoxytryptamine (20 g, 0,105 mol) dans 1 l d'eau. Après 20 min, on ajoute le glycolaldéhyde dimère (10 g, 0,083 mol) en solution dans 150 ml d'eau puis on chauffe à 80°C pendant 3 h. Après refroidissement dans un bain de glace, on alcalinise avec une solution aqueuse de soude à 30 %. On agite pendant 1 h, on essore le précipité, sèche et lave au diéthyloxy. Solide beige (19,5 g, 80 %). F : 160°C. IR (KBr) : 3415 (OH), 3280 (NH), 1626 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 10,39 (1H, NH), 7,20 (1H, H8), 6,95 (1H, H5), 6,83 (1H, H7), 4,73 (1H, NH), 4,52 (1H, OH), 4,19 (1H, H1), 3,85 (3H, CH₃O), 3,61 (2H, CH₂OH), 3,18 (2H, CH₂-3), 2,82 (2H, CH₂-4). SM (m/z) : 232 (M⁺), 214.

B) 3-méthyl-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-[3',4':1,2]pyrido [3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole (1 g, 0,004 mol) et d'acétaldéhyde (6,3 g, 0,142 mol) dans 50 ml de benzène est chauffée en autoclave à 80°C pendant 3 h. Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans le chloroforme. Solide beige (0,61 g, 55 %). F : 181°C. IR (KBr) : 3390 (NH), 1626 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 9,99 (1H, NH), 7,16 (1H, H10), 6,93 (1H, H7), 6,78 (1H, H9), 4,50 (1H, H11b), 4,16 (1H, H3), 3,84 (3H, CH₃O), 3,74 (2H, CH₂-1), 3,14 (2H, CH₂-5), 2,77 (2H, CH₂-6), 2,01 (3H, CH₃-1). SM (m/z) : 258 (M⁺).

C) Méthane sulfonate.

Une solution de 3-méthyl-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo [3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole (0,8 g, 0,003 mol) et d'acide méthanesulfonique (0,96 g, 0,01 mol) dans 20 ml d'éthanol est agitée pendant 1 h à 20°C. Le précipité formé est lavé avec le diéthyloxy. Solide beige (0,92 g, 70 %). F. : 250°C. IR (KBr) : 3371 (NH), 1637 (C=C).

Exemple 9 : 3-isopropyl-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo [3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-pyrido[3,4-b]indole (2,32 g, 0,01 mol) et d'isobutyraldéhyde (2,15 g, 0,03 mol) dans 200 ml

de benzène anhydre est chauffée à 70°C pendant 12 h. Après filtration, on concentre la solution sous vide et le résidu est délité dans 50 ml d'éther de pétrole. On essore le précipité et lave avec le diéthyléther. Solide jaune (1,28 g, 45 %). F. : 130°C. IR (KBr) : 3376 (NH), 1625 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,23 (1H, NH), 7,29 (1H, H10), 7,00 (1H, H7), 6,76 (1H, H9), 4,30 (1H, H3), 4,15 (1H, H11b), 3,84 (3H, CH₃O), 3,72 (2H, CH₂-1), 3,11 (2H, CH₂-5), 2,79 (2H, CH₂-6), 1,85 (1H, CH(CH₃)₂), 1,14 (6H, 2 CH₃). SM (m/z) : 286 (M⁺).

10 Exemple 10 : 3-phényl-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-
[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-pyrido[3,4-b]indole (1,82 g, 0,008 mol) et de benzaldéhyde (2,5 g, 0,024 mol) dans 200 ml de toluène anhydre est chauffée au reflux pendant 2 h dans un appareil de Dean-Stark. Après refroidissement et filtration, on évapore sous vide. Le résidu est repris dans 15 50 ml d'éther de pétrole et on agite pendant 30 min. On essore et lave le précipité au diisopropyléther. Solide beige (51,40 g, 55 %). F. : 182°C. IR (KBr) : 3389 (NH), 1625 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 7,56 et 7,37 (5H, C₆H₅), 7,22 (1H, H10), 6,98 (1H, H7), 6,83 (1H, H9), 5,56 (1H, H3), 4,56 (1H, H11b), 4,35 et 3,97 (2H, CH₂-1), 3,86 (3H, CH₃O), 3,27 et 3,19 (2H, CH₂-5), 2,89 et 2,82 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 320 (M⁺).

20 Exemple 11 : 3-(4-anisyl)-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-
[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

25 Une solution de 1-hydroxyméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-pyrido[3,4-b]indole (4 g, 0,017 mol) et de 4-anisaldéhyde (6,93 g, 0,051 mol) dans 300 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux pendant 15 h dans un appareil de Dean-Stark. Après refroidissement, on filtre et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est délité dans un mélange de diéthyléther et d'éther de pétrole. On essore et on lave avec le diéthyléther. Solide orange (3,6 g, 60 %). F. : 150°C. IR (KBr) : 3400 (NH), 1604 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 9,86 (1H, NH), 7,24 (1H, H7), 7,15 (1H, H10), 6,96 (4H, C₆H₄ OCH₃), 6,81 (1H, H9), 5,45 (1H, H3), 4,56 (1H, H11b), 3,91

(2H, CH₂-1), 3,85 (3H, CH₃O), 3,83 (3H, CH₃O), 3,24 et 3,13 (2H, CH₂-5), 2,87 et 2,75 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 350 (M⁺).

5 Exemple 12 : 3,8-diméthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-
[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 2 par chauffage au reflux d'une solution de 1-hydroxyméthyl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-pyrido[3,4-b]indole (1 g, 0,0046 mol) dans 35 ml d'orthoacétate d'éthyle pendant 1 h 30. On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane (90) et de méthanol (10). Poudre jaune (0,49 g, 44 %). F. : 134°C. IR (KBr) : 3384 (NH), 1618 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,70 (1H, NH), 7,21 (1H, H10), 7,15 (1H, H7), 6,85 (1H, H9), 4,72 (1H, H3), 4,95 (1H, H11b), 3,72 (2H, CH₂-1), 3,31 (2H, CH₂-5), 2,66 (2H, CH₂-6), 2,34 (3H, CH₃-8), 2,11 (3H, CH₃-3). SM (m/z) : 242 (M⁺), 241, 240, 227, 199.

15

Exemple 13 : 3-n-propyl-8-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-
[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 4 par chauffage au reflux d'une solution de 1-hydroxyméthyl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-pyrido[3,4-b]indole et de butyraldéhyde dans le benzène anhydre. On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane (80) et d'acétate d'éthyle (20). Solide beige. F. : 178°C. IR (KBr) : 3390 (NH), 1625 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 10,71 (1H, NH), 7,15 (2H, H7, H10), 6,84 (1H, H9), 4,43 (2H, CH₂-1), 4,32 (1H, H11b), 3,92 (1H, H3), 3,64 et 3,40 (2H, CH₂-5), 2,97 (2H, CH₂-6), 2,36 (3H, CH₃-8), 2,28 (2H, CH₂CH₂CH₃), 1,42 (2H, CH₂CH₂CH₃), 0,91 (3H, CH₂CH₂CH₃). SM (m/z) : 270 (M⁺).

25

Exemple 14 : 3,11-diméthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-[3',4':1,2]
pyrido[3,4-b]indole.

30 A une solution de 3-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo [3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole (1,6 g, 0,007 mol) dans 250 ml de dichlorométhane,

on ajoute une solution aqueuse de soude à 50 % (60 ml) et on agite pendant 20 min à 0°C. On ajoute du bromure de N-benzyl-tri-n-butyl-ammonium (0,75 g, 0,002 mol) puis de l'iodure de méthyle (4,37 g, 0,03 mol). On agite pendant 1 h 30 à 0°C puis 4 h à 20°C. Après décantation, on extrait la phase aqueuse deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium. On évapore à sec sous vide et le résidu est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange de chloroforme (85) et d'acétate d'éthyle (15). Cristaux beiges (0,91 g, 30 %). F : 80°C. IR (KBr) : 1616 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 7,48 (1H, H7), 7,24 (1H, H10), 7,15 (1H, H8), 7,05 (1H, H9), 4,85 (1H, H11b), 4,30 et 4,18 (2H, CH₂-1), 3,88 (1H, H3), 3,53 (3H, CH₃N), 3,24 (2H, CH₂-5), 2,85 (2H, CH₂-6), 2,04 (3H, CH₃-3). SM (m/z) : 242 (M⁺), 227, 212.

Exemple 15 : 3,11-diméthyl-8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 14 à partir de 3-méthyl-6-méthoxy-1,5,6,11b-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole et d'iodure de méthyle. Cristaux jaunes. F. : 73°C. IR (KBr) : 1622 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 7,27 (1H, H10), 6,89 (1H, H7), 6,71 (1H, H9), 4,65 (1H, H11b), 3,96 (2H, CH₂-1), 3,99 (1H, H3), 3,82 (3H, CH₃O), 3,57 (3H, CH₃N), 3,18 (2H, CH₂-5), 2,81 (2H, CH₂-6), 2,04 (3H, CH₃-3). SM (m/z) : 272 (M⁺), 257, 242.

Exemple 16 : 3-isopropyl-11-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 14 à partir de 3-isopropyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole et d'iodure de méthyle. Cristaux beiges. F. : 67°C. IR (KBr) : 1616 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) 7,44 (1H, H7), 7,18 (1H, H10), 7,12 (1H, H9), 7,01 (1H, H8), 4,35 (1H, H11b), 4,20 et 4,14 (2H, CH₂-1), 3,58 (1H, H3), 3,04 (2H, CH₂-5), 2,79 (2H, CH₂-6), 1,75 (1H, CH(CH₃)₂), 0,94 (6H, CH(CH₃)₂). SM (m/z) : 270 (M⁺).

Exemple 17 : 3-phényl-11-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 14 à partir de 3-phényl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole et d'iodure de méthyle.

5 Solide blanc. F. : 150°C. IR (KBr) : 1624 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 7,50 (1H, H7), 7,48 (1H, H10), 7,23 (5H, C₆H₅), 7,12 (1H, H9), 7,08 (1H, H8), 5,71 (1H, H11b), 4,12 et 3,68 (2H, CH₂-1), 3,83 (1H, H3), 3,60 (3H, CH₃N), 3,17 (2H, CH₂-5), 2,76 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 304 (M⁺).

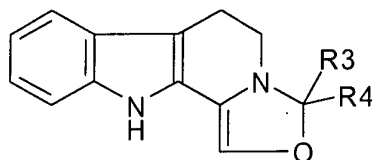
10 Exemple 18 : 3-(4-anisyl)-11-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo-[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 14 à partir de 3-(4-anisyl)-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole et d'iodure de méthyle.

15 Solide jaune. F. : 106°C. IR (KBr) : 1618 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 7,47 (4H, C₆H₄OCH₃), 7,26 (1H, H7), 7,20 (1H, H10), 7,10 (1H, H9), 6,91 (1H, H8), 5,62 (1H, H11b), 4,43 et 4,31 (2H, CH₂-1), 3,81 (1H, H3), 3,77 (3H, CH₃O), 3,50 (3H, CH₃N), 3,13 (2H, CH₂-5), 2,83 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 334 (M⁺), 319.

20 **EXEMPLE 2 : 5,6-DIHYDRO-3H,11H-OXAZOLO[3',4':1,2]PYRIDO[3,4-b]INDOLES (composés de formule générale III)**

Les composés dont la structure est indiquée dans le tableau II suivant ont été synthétisés : TABLEAU II



III

EXEMPLES	R3	R4
19	H	H
20	CH ₃	H
21	C ₆ H ₅	H

Exemple 19 : 5,6-dihydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

Une solution de 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole (0,50 g, 0,0023 mol) et de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (1 g, 0,0046 mol) dans 50 ml de toluène est chauffé avec agitation à 90°C pendant 1 h. Après refroidissement, le précipité recueilli est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane (95) et de méthanol (5). Poudre marron (0,43 g, 87 %). F. : 220°C. IR (KBr) : 3350 (NH), 1565 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 11,11 (1H, NH), 7,45 (1H, H7), 7,34 (1H, H10), 7,11 (1H, H9), 7,01 (1H, H8), 5,69 (1H, H1), 4,67 et 4,09 (2H, CH₂-3), 3,82 et 3,40 (2H, CH₂-5), 2,93 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 212 (M⁺), 182.

Exemple 20 : 3-méthyl-5,6-dihydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas de l'exemple 19 par chauffage d'une solution de 3-méthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido-[3,4-b]indole (1,04 g, 0,0046 mol) et de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2 g, 0,01 mol) dans 100 ml de toluène à 90°C pendant 4 h. Poudre beige (0,61 g, 62 %). F. : 197°C. IR (KBr) : 3271 (NH), 1622 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 11,06 (1H, NH), 7,38 (1H, H7), 7,26 (1H, H10), 7,08 (1H, H9), 6,94 (1H, H8), 5,75 (1H, H1), 4,58 (1H, H3), 3,02 (2H, CH₂-5), 2,86 (2H, CH₂-6), 1,34 (3H, CH₃). SM (m/z) : 226 (M⁺), 211.

Exemple 21 : 3-phényl-5,6-dihydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]-indole.

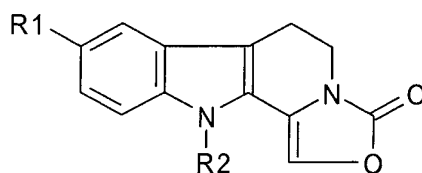
On opère comme dans le cas de l'exemple 19 par chauffage d'une solution de 3-phényl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido-[3,4-b]indole (0,50 g, 0,0017 mol) et de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (0,78 g, 0,0034 mol) dans 60 ml de toluène au reflux pendant 3 h. Solide jaune (0,189 g, 38 %). F. : 134°C. IR (KBr) : 3201 (NH), 1627 (C=C). RMN-¹H (DMSO) : 9,95 (1H, NH), 7,73 (1H, H7), 7,62 (1H, H10), 7,59 (5H, C₆H₅), 7,32 (1H, H9), 6,98

(1H, H8), 5,97 (1H, H1), 4,63 (1H, H3), 2,82 (2H, CH₂-5), 2,66 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 288 (M⁺)

EXEMPLE 3 : 1,5,6,11b-TETRAHYDRO-3H,11H-OXAZOLO[3',4':1,2]PYRIDO[3,4-b]INDOL-3-ONES (composés de formule générale IV)

Les composés dont la structure est indiquée dans le tableau III suivant ont été synthétisés :

TABLEAU III



IV

10

EXEMPLES	R1	R2
22	H	H
23	CH ₃	H
24	CH ₃ O	H
25	CH ₃ O	CH ₃

Exemple 22 : 1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3-one.

Une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-pyrido[3,4-b]indole (2 g, 0,010 mol), 30 ml de carbonate de diéthyle et de soude (2 g, 0,05 mol) dans 90 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on filtre et concentre la solution sous vide. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle (1) et d'éthanol (1). Solide beige (1,35 g, 60 %). F. : 216°C. IR (KBr) : 3373 (NH), 1739 (CO). RMN-¹H (DMSO) : 8,35 (1H, NH), 7,47 (1H, H7), 7,45 (1H, H10), 7,14 (1H, H9), 7,04 (1H, H8), 5,25 (1H, H11b), 4,70 et 4,37 (2H, CH₂-1), 4,01 et 3,80 (2H, CH₂-5), 2,79 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 228 (M⁺), 188.

20

Exemple 23 : 8-méthyl-1,5,6,11b-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3-one.

On opère comme dans le cas de l'exemple 22 par chauffage au reflux d'une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-méthylpyrido[3,4-b]indole (1 g, 0,0046 mol) de soude et de carbonate de diéthyle (13,65 g) dans 50 ml d'éthanol pendant 2 h. On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole (45) et d'acétate d'éthyle. Poudre blanche (0,37 g, 33 %). F. : 216°C. IR (KBr) : 3349 (NH), 1726 (CO). RMN-¹H (DMSO) : 10,89 (1H, NH), 7,22 (1H, H10), 7,19 (1H, H7), 6,90 (1H, H9), 5,18 (1H, H11b), 4,63 et 4,29 (2H, CH₂-1), 3,28 (2H, CH₂-5), 2,71 (2H, CH₂-6), 2,34 (3H, CH₃-8). SM (m/z) : 242 (M⁺), 198.

Exemple 24 : 8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]-pyrido[3,4-b]indol-3-one.

On opère comme dans le cas de l'exemple 22 par chauffage au reflux pendant 3 h d'une solution de 1-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-méthoxy[3,4-b]indole (2 g, 0,008 mol) de soude (2 g) et de carbonate de diéthyle (30 ml) dans 100 ml d'éthanol. On recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle (1) et de méthanol (1). Solide jaune (1,11 g, 50 %). F. : 196°C. IR (KBr) : 3381 (NH), 1736 (CO). RMN-¹H (DMSO) : 10,89 (1H, NH), 7,23 (1H, H10), 6,91 (1H, H7), 6,72 (1H, H9), 5,17 (1H, H11b), 4,63 et 4,29 (2H, CH₂-1), 3,93 et 3,44 (2H, CH₂-5), 3,73 (3H, CH₃O), 2,67 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 256 (M⁺), 257, 214, 213, 199, 185.

Exemple 25 : 1,5,6,11b-tétrahydro-8-méthoxy-11-méthyl-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole.

On opère comme dans le cas du 3,11-diméthyl-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole (exemple 14), à partir de la 8-méthoxy-1,5,6,11b-tétrahydro-3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3-one (1,2 g, 0,0046 mol) et de l'iodure de méthyle (2,64 g, 0,0046 mol). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane (95) et de méthanol (5). Poudre orange (0,62 g, 46 %). F. :

158°C. IR (KBr) : 1732 (CO), 1625 (C=C). RMN-¹H (CDCl₃) : 7,12 (1H, H10), 6,86 (1H, H7), 6,82 (1H, H9), 5,13 (1H, H11b), 4,16 (2H, CH₂-1), 3,78 (3H, CH₃O), 3,51 (3H, CH₃N), 3,11 (2H, CH₂-5), 2,71 et 2,85 (2H, CH₂-6). SM (m/z) : 288 (M⁺), 244.

5

EXEMPLE 4 : TESTS D'ACTIVITE HYPNOTIQUE CHEZ LE POUSSIN

L'effet sur l'état de vigilance de la valentonine, du 6-méthoxy-harmalan et de certains composés valentoneergiques selon la présente invention a été testé chez des poussins de souche chair label JA657, âgés de 10 à 14 jours. Les animaux sont soumis à des programmes d'éclairage alterné comportant 12h d'obscurité (20h à 8h) et 12h d'éclairage (8h à 20h). La température ambiante est de 25°C pendant la première semaine d'élevage des poussins et de 22°C à partir de la deuxième semaine. Pendant la journée, l'éclairage est assuré par une lampe halogène (300 W), placée à 30 cm au-dessus du plancher du vivarium.

15 Pendant les tests, les poids vifs des poussins ont varié entre 85 et 120 g. Les tests sont réalisés entre 14 et 15h. Les poussins sont allotés par groupes de 3, dans des vivariums identiques de 30 cm x 50 cm x 30 cm. Les produits testés sont administrés par voie intramusculaire (IM) dans le muscle pectoral majeur, soit en solution aqueuse (pour les composés hydrosolubles tels que les mésylates), soit en solution éthanol/PEG 400/eau (25/50/25, V/V/V), à raison de 0,2 ml de solution pour 100 g de poids vif. Les doses administrées pour les produits testés (valentoneergiques et substances de référence) varient de 0,25 μMoles à 5 μMoles pour 100 g de poids vif. Le placebo correspond à 0,2 ml de la solution pour 100 g de poids vif. Lorsque l'éthanol est utilisé dans le solvant, son effet a été comparé préalablement à celui du soluté physiologique (soluté NaCl à 0,9 p.100) ou de l'eau distillée.

Les solutions des produits testés ont été préparées extemporanément par dilution successive d'une solution mère, obtenue à partir de 2,5 à 50 μM de produit exactement pesées, additionnées soit de 2 ml pour préparation injectable (pour les composés hydrosolubles), soit successivement de 0,5 ml d'éthanol pur puis de 1

30

ml de PEG 400, agitées aux ultrasons puis complétées à 2 ml avec 0,5 ml d'eau distillée pour préparation injectable. Dans les tableaux IV à VII ci après sont présentés les résultats obtenus après administration IM de doses comprises entre 0,25 et 5 μ Moles de produits testés, en solution dans 0,2 ml d'eau distillée ou du

5 mélange éthanol/PEG 400/eau, pour 100 g de poids vif. Pour chaque poussin, le volume injecté est ajusté, en fonction du poids vif réel, à 0,2 ml pour 100 g de poids vif, ce qui correspond à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg de poids vif.

Les paramètres observés sont l'activité locomotrice et l'état de veille des poussins pendant 2h, soit l'équivalent des 6 cycles théoriques veille-sommeil du poussin de

10 cet âge. Ils sont enregistrés par caméra vidéo pendant 90 minutes, les 30 premières minutes étant le temps d'adaptation au dispositif. Cinq stades de vigilance ont été définis :

- stade 1 : veille active ;
- 15 - stade 2 : animal couché, maintien de la tête avec tonicité, œil ouvert ;
- stade 3 : sommeil léger, animal assoupi ; œil fermé avec ouverture intermittente, posture immobile non modifiée par la stimulation ;
- stade 4 : sommeil profond couché : relâchement du cou, posture caractéristique tête sous l'aile ou en arrière ;
- 20 - stade 5 : sommeil debout : œil fermé, immobile, tête tombante (catatonique).

Ces cinq stades correspondent approximativement aux stades de vigilance et de sommeil définis à l'examen des tracés électro-encéphalographiques dans cette espèce. La correspondance est la suivante :

- Sommeil profond couché : stade 4 = « slow wave sleep » (SWS)
- 25 ▪ Sommeil debout = « sleep-like state I » (SLSI).

Le stade 3, assoupi, pourrait correspondre à des phases de sommeil paradoxal, avec agitation de la tête, par exemple. L'observation des poussins est réalisée par un observateur entraîné avec un contrôle vidéo continu pendant au moins une

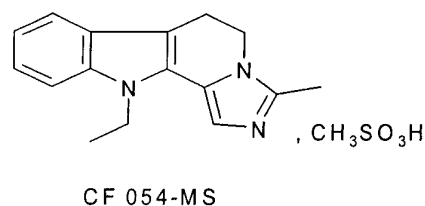
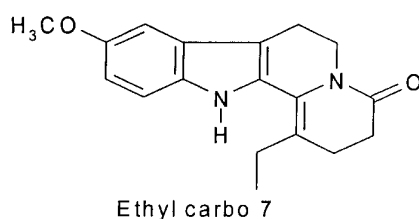
heure après le réveil des animaux. Deux stimuli ont été utilisés pour confirmer les

30 observations du comportement des poussins à intervalles réguliers :

- le bruit causé par le choc d'un objet en plastique sur la vitre du vivarium, comparable à celui du bec d'un poussin sur la vitre, correspond à un stimulus modéré. Il est pratiqué à chaque période d'observation (soit toutes les 5 minutes) ;
- et la présentation d'une mangeoire métallique remplie avec l'aliment habituel, laissée 2 minutes dans le vivarium. Il s'agit d'un stimulus puissant faisant appel à la vision, l'ouïe et l'odorat. Elle est pratiquée toutes les 15 minutes, c'est à dire 6 fois, au moins, à chaque essai.

Le réveil est défini par l'apparition du comportement élaboré conscient de recherche et consommation de nourriture ou de boisson. Le Temps de Sommeil (TS) est défini par la somme des durées des phases de sommeil léger (stade 3), sommeil profond (stade 4) et sommeil debout (stade 5). Le Temps de Sédation, postérieur au réveil, correspond au stade 2. Le Temps d'Assoupissement (TA) est égal (à 1 minute près) au temps nécessaire au passage de l'état de veille active (stade 1) à un état non vigile (stades 3, 4 et 5). Le Temps de Sommeil (TS) est égal à la durée de la période de sommeil allant de l'endormissement au réveil. Il est exprimé en minutes et en différence (minutes) par rapport au placebo (Δ TS vs placebo). Le temps total de sédation sur la période est exprimé en % de la période (Sed).

Les produits de références sont les composés valentnergiques suivants : Ethyl carbo 7 (produit insoluble dans l'eau) et le CF O54 MS (mésylate soluble dans l'eau).



Pour chaque produit testé, plusieurs séries de mesures ont été réalisées sur des lots de 3 animaux, chaque valeur indiquée est la moyenne dans chaque lot de 3 poussins. Lorsque le nombre de lots est supérieur ou égal à 2, les chiffres indiqués sont les valeurs moyennes limites observées.

TABLEAU IV

Composé	Dose (mg/kg)	TA (minutes)	TS (minutes)
Placebo	-	NA	0
Mélatonine	1,16	NA	0
	2,32	NA	0
	4,64	NA	0
Pentobarbital	1,24	NA	0
	2,48	13	36
Diazépam	2,85	2-7	24-70
Zolpidem	3,07	2	33
Valentonine	2,56	2-9	36-65
	5,12	4-11	40-70
Ethyl carbo 7	1,48	9	18
	2,96	9-11	28-101
6-méthoxy harmalan	3	NA	0

Légende :

NA : Non Applicable. Les animaux restent vigiles pendant toute la période d'observation

5 TA : Temps d'Assoupissement est égal au temps nécessaire pour passer de l'état de veille active à un état non vigile.

TS : Temps de Sommeil est égal à la durée de la période de sommeil de l'endormissement au réveil.

Résultats :

10 Chez le poussin de cet âge hors essai, la durée d'un cycle veille sommeil est de 20 à 30 minutes pendant la journée. Il apparaît donc, dès la dose d'1 mg/kg que 4 composés sur 8 testés induisent une diminution très forte de l'activité locomotrice attestée par une durée du premier sommeil supérieure à 20 minutes. Les animaux ne dorment pas après administration du placebo.

Le nombre des produits testés dans ce cas, aux doses plus élevées, passe à 6/7 et à 7/8 aux doses égales à 3 et à 10 mg/kg, respectivement, ainsi qu'en atteste l'examen des Tableaux V à VII .

5 Il existe une relation positive dose-effet nette pour la plupart des composés testés, avec une réduction du délai d'assoupissement lorsque la dose augmente.

Sur 90 minutes, l'écart du temps de sédation, exprimé en pourcentage de la période d'observation, avec celui observé après administration du placebo, est supérieur 50 % pour 7 composés sur 8 dès la dose de 1mg/kg, pour 6 composés sur 7 à 3 mg/kg et pour 6 composés sur 8 à 10 mg/kg.

10 Les composés testés sont sous forme de base, à l'exception des exemples 1 et 2 qui sont des méthane sulfonates.

TABLEAU V (Dose : 1 mg/kg)

Composés	TA (minutes)	TS (minutes)	Sed (% période)	Δ TS/placebo (minutes)
Exemple 1	12,0	26,0	63,0	24,0
Exemple 2	11,0	33,0	59,0	31,0
Exemple 5	9,5	20,0	51,5	20,0
Exemple 6	13,0	16,0	57,0	14,0
Exemple 8	14,0	17,0	62,0	15,0
Exemple 10	14,0	19,0	42,0	17,0
Exemple 19	15,0	13,0	51,0	11,0
Exemple 24	5,5	35,0	56,0	35,0
Ethylcarbo7	15,0	12,5	12,5	38,0
CF 054-MS	10,0	10,0	10,0	27,0

TABLEAU VI (Dose : 3 mg/kg)

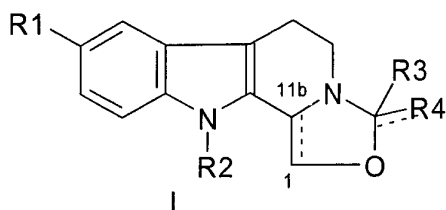
Composés	TA (minutes)	TS (minutes)	Sed (% période)	Δ TS/placebo(minutes)
Exemple 1	7,5	62,0	84,0	60,0
Exemple 2	ND	ND	ND	ND
Exemple 5	12,5	37,5	51,5	37,5
Exemple 6	20,0	12,5	54,0	10,5
Exemple 8	6,0	67,0	80,0	65,0
Exemple 10	10,0	29,0	42,0	27,0
Exemple 19	18,0	24,0	55,0	22,0
Exemple 24	5,0	45,0	64,0	45,0
Ethyl carbo 7	10,0	53,5	57,5	53,5
CF 054-MS	14,0	42,0	55,0	42,0

TABLEAU VII (Dose : 10 mg/kg)

Composés	TA (minutes)	TS (minutes)	Sed (% période)	Δ TS/placebo (minutes)
Exemple 1	5,0	51,0	82,0	49,0
Exemple 2	9,0	64,0	82,0	62,0
Exemple 5	9,5	35,5	57,5	35,5
Exemple 6	5,5	34,0	48,0	32,0
Exemple 8	9,0	53,0	87,0	51,0
Exemple 10	22,5	27,5	54,0	25,5
Exemple 19	16,0	38,0	55,0	36,0
Exemple 24	13,0	16,5	30,0	16,5,0
Ethylcarbo 7	7,0	67,5	76,5	67,5
CF 054-MS	9,5	42,0	55,0	42,0

REVENDEICATIONS

1. Dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole de formule générale (I) suivante :



5

dans laquelle

R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆ ;

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

10 le trait en pointillés entre les positions 1 et 11b du cycle est absent ou représente une liaison ;

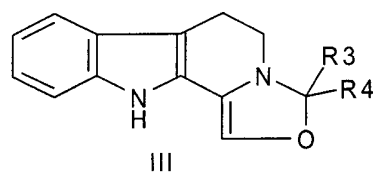
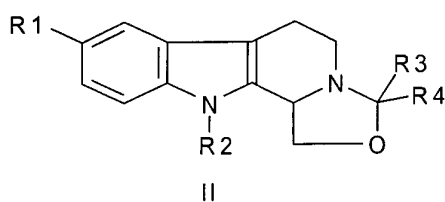
R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆ et

15 $\overset{\text{---}}{\text{R}}4$ représente $\text{---R}4$ dans lequel R4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe alkoxy en C₁-C₆

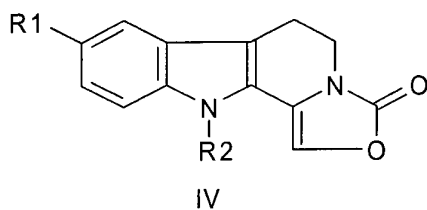
ou R3 est absent et $\overset{\text{---}}{\text{R}}4$ représente =O ;

20 ou leurs mélanges, ou leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ou leurs mélanges.

2. Dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formules
25 générales (II), (III) et (IV) suivantes :

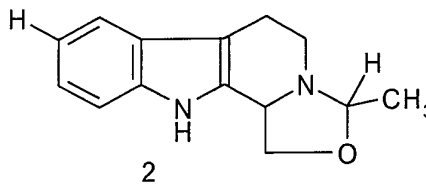
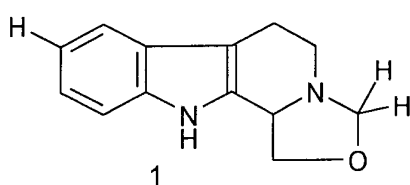


et

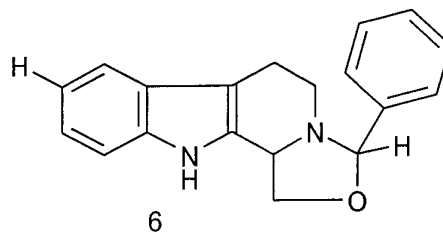
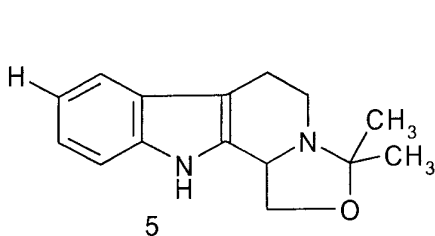
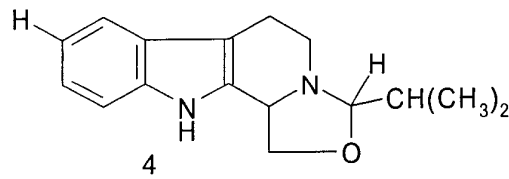
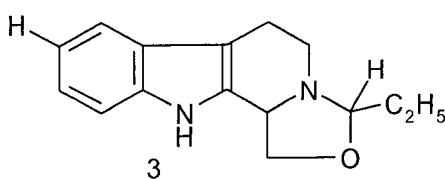


dans lesquelles R1 à R4 sont tels que définis dans la revendication 1,
ou leurs mélanges, ou leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ou
5 leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ou leurs mélanges.

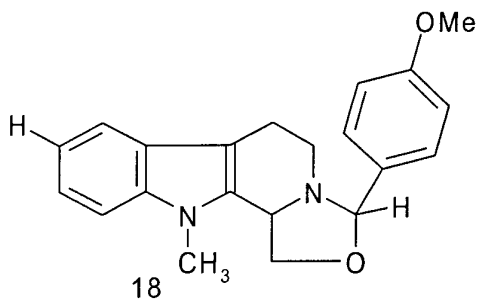
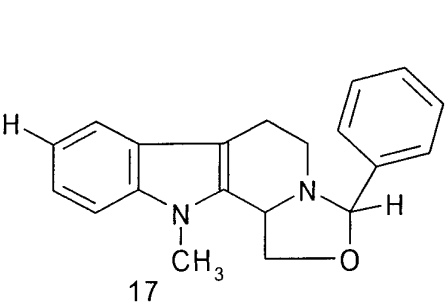
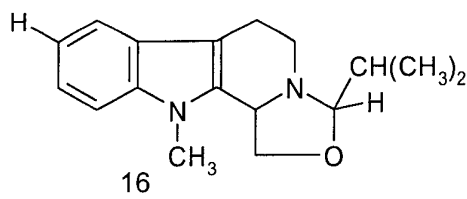
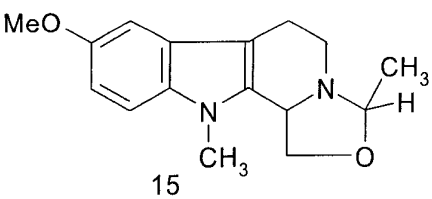
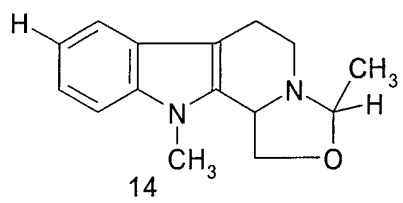
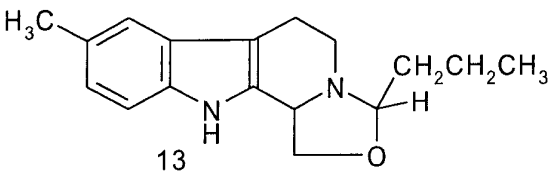
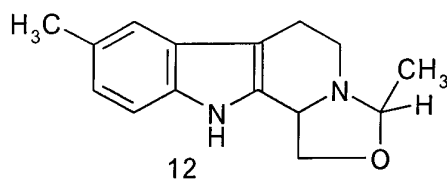
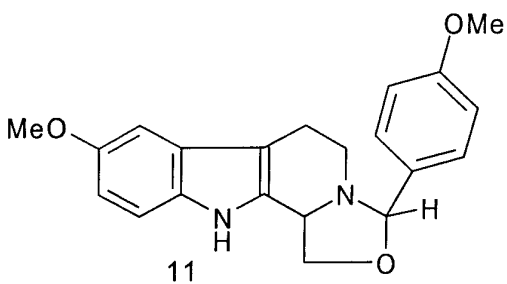
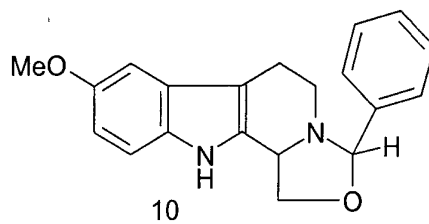
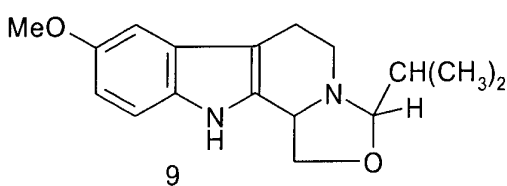
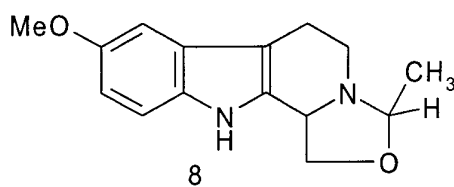
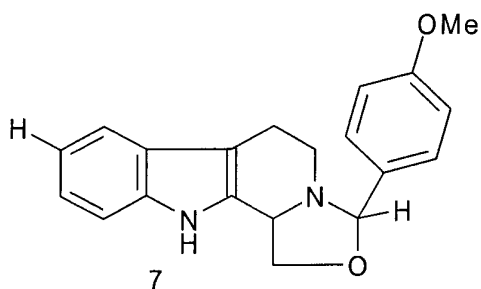
3. Dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon la
revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de
formules 1 à 25 suivants :



10

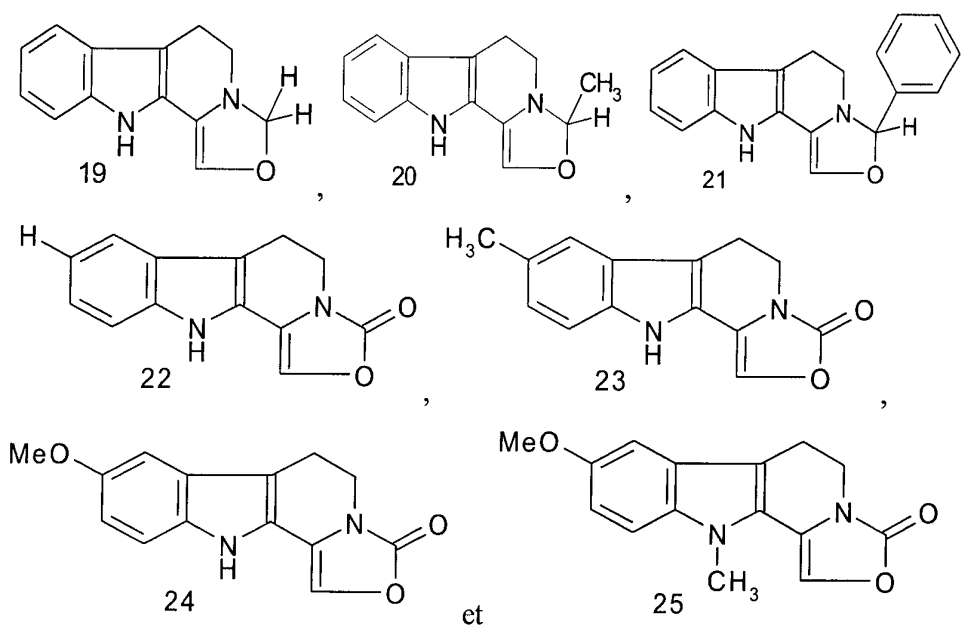


43

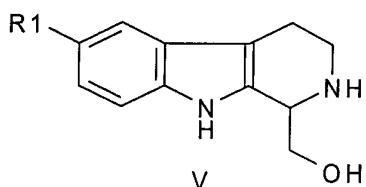


5

44

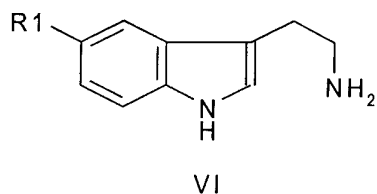


- 5 4. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (II) selon la revendication 2 dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène par cyclisation de la tryptamine de formule générale (V) suivante

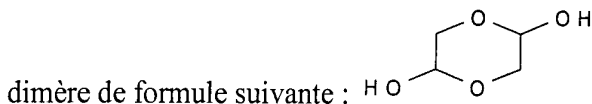


- 10 dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1 à l'aide de réactifs choisis parmi les acétals, les aldéhydes, les cétals ou les orthoesters méthylique ou éthyliques.

- 15 5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le composé de formule générale (V) est obtenu par cyclisation de la tryptamine de formule générale (VI) suivante



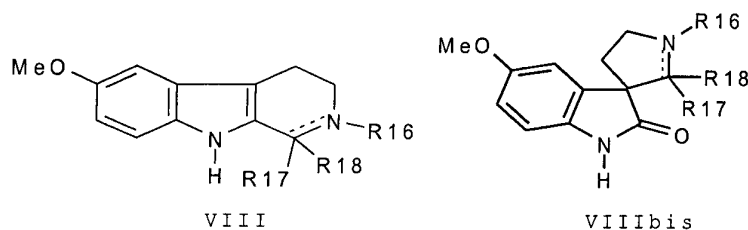
dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1 par le glycolaldéhyde



- 5 6. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (II) selon la revendication 2 dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène par alkylation du composé de formule (II) selon la revendication 2 dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, avantageusement à l'aide d'un halogénure d'alkyle de formule R2X dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène et est tel que défini à la revendication 2 et X représente un atome
- 10 d'halogène, de façon avantageuse en présence de bromure de N-benzyl-tri-n-butyl-ammonium.
7. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (III) selon la revendication 2 par déshydrogénation du composé de formule générale (II) selon
- 15 la revendication 2 dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, avantageusement à l'aide de la 5,6-dicyano-2,3-dichlorobenzoquinone, de façon avantageuse en solution dans un solvant choisi parmi le benzène ou le toluène.
8. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (IV) selon
- 20 la revendication 2 dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène par cyclisation du composé de formule générale (V) à l'aide du carbonate de diéthyle.
9. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (IV) selon la revendication 2 dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène par
- 25 alkylation du composé de formule (IV) selon la revendication 2 dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, avantageusement à l'aide d'un halogénure d'alkyle de formule R2X dans laquelle R2 ne représente pas un atome d'hydrogène et est tel que défini à la revendication 2 et X représente un atome

d'halogène, de façon avantageuse en présence de bromure de N-benzyl-tri-n-butyl-ammonium.

10. Association d'un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et d'un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) suivante



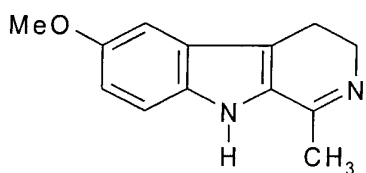
dans laquelle

- R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou une amine secondaire,
- R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent.

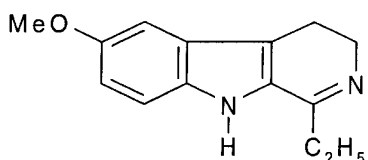
11. Association selon la revendication 9 caractérisé en ce que le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 est présent en une quantité supérieure en poids à celle de l'antagoniste.

12. Association selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que le dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 a une durée d'élimination dans le sang inférieure à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, avantageusement inférieure à 2 heures.

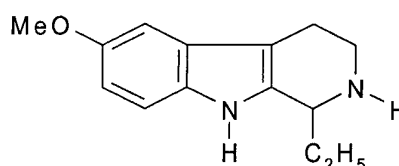
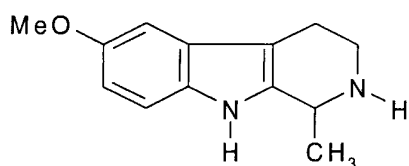
13. Association selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisée en ce que R18 représente un groupe méthyle ou éthyle, avantageusement l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de formule générale (VIII) ou (VIIIbis) est choisi parmi le 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



ou l'analogue éthylique du 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



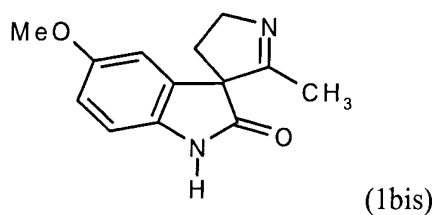
ou leurs analogues hydrogénés, de formules :



5

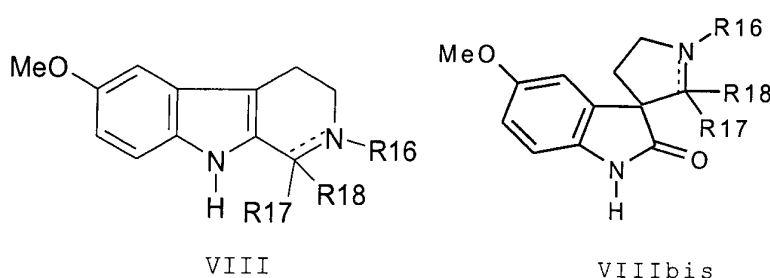
et

ou le composé de formule 1bis



10 **14.** Composition pharmaceutique comprenant un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou une association selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15 **15.** Composition pharmaceutique comprenant l'association selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 et un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) :



dans laquelle

R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou une amine secondaire,

R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent,

en tant que produit de combinaison pour une utilisation séparée dans le temps destinée à réguler le cycle circadien veille-sommeil.

10

16. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une administration par voie orale ou intraveineuse, avantageusement par voie orale.

15

17. Dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou association selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 ou composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 16 pour son utilisation en tant que médicament.

20

18. Association selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 ou composition contenant l'association selon l'une quelconque des revendications 14 à 16 pour son utilisation en tant que médicament destiné à réguler le cycle circadien veille-sommeil et/ou au traitement de l'insomnie, des troubles de l'humeur telles que la dépression ou l'anxiété, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer et des maladies ou désordres liés à la dérégulation du cycle circadien veille-sommeil.

25

19. Dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son utilisation en tant que médicament ayant une activité myorelaxante, hypnotique, sédative et/ou analgésique, et/ou destiné au traitement de maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine et/ou au traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses ou l'épilepsie, et/ou au traitement des troubles du sommeil liés au voyages (« jet lag ») ou des maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer et/ou au traitement de cancers tel que le cancer de la peau, et/ou au traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des affections de la peau comme le psoriasis, l'acné, les mycoses, du glaucome et/ou à l'augmentation des résistances immunitaires et/ou à la prévention des symptômes de la ménopause, des syndromes prémenstruels, des effets du vieillissement et de la mort subite du nourrisson.
20. Utilisation du dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en tant que contraceptif chez l'homme ou l'animal et/ou pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.
21. Composition cosmétique comprenant un dérivé de 3H,11H-oxazolo[3',4':1,2]pyrido[3,4-b]indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

1/2

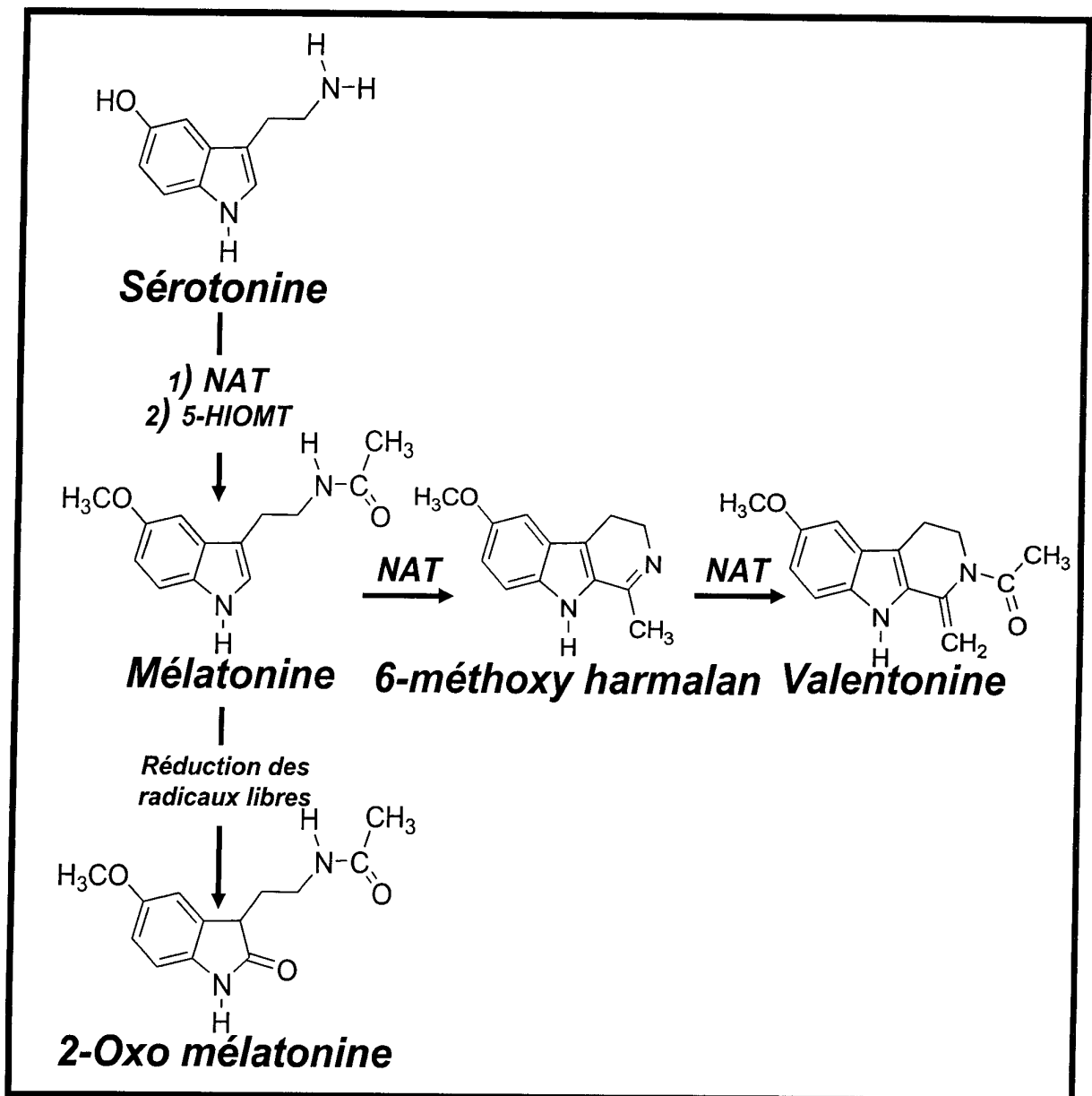


FIG. 1

2/2

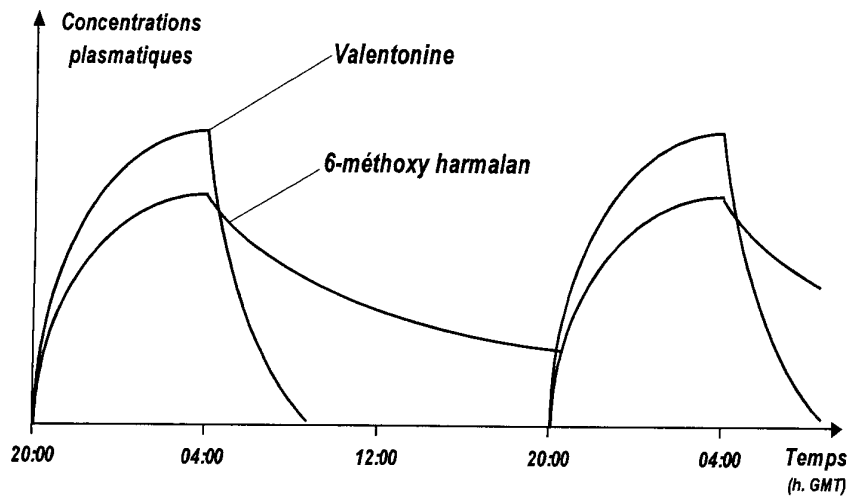


FIG. 2