

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 février 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/012229 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 233/05, A61K 31/16, A61P 25/00

RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150
Le Chesnay (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001675

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, place de La Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 30 juin 2004 (30.06.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/07949 1 juillet 2003 (01.07.2003) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de La
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LAN-
GLOIS, Michel** [FR/FR]; 70, rue du Lycée, F-92330
Sceaux (FR). **MATHE-ALLAINMAT, Monique**
[FR/FR]; 1, rue du Brouillard, F-44300 Nantes (FR).
CHAHED, Moncef, Amine [TN/TN]; 11, rue des
Pommes, 2070 La Marsa (TN). **BOUTIN, Jean, Albert**
[FR/FR]; 28, rue Roger Salengro, F-92150 Suresnes (FR).
AUDINOT, Valérie [FR/FR]; 31, avenue Blanche de
Castille, F-78300 Poissy (FR). **BENNEJEAN, Caroline**
[FR/FR]; 139, rue de Paris, F-94220 Charenton Le Pont
(FR). **DELAGRANGE, Philippe** [FR/FR]; 24, boulevard
des Frères Voisins, F-92130 Issy les Moulineaux (FR).

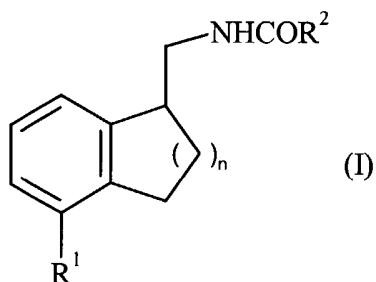
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL BICYCLIC ALKYL DERIVATIVES METHOD FOR PRODUCTION OF AND PHARMACEUTICAL COM-
POSITIONS COMPRISING THE SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES BICYCLIQUES ALKYLES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSI-
TIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: Compounds of formula (I), where R¹ = straight-chain
or branched C₁-C₆ alkyl, R² is as defined in the description and n = 1
or 2. The invention also relates to medicaments.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle : R¹ représente
un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, R² est tel que défini
dans la description, n vaut 1 ou 2, Médicaments.

WO 2005/012229 A1

**NOUVEAUX DERIVES BICYCLIQUES ALKYLES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés bicycliques alkylés, leur procédé de
5 préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques
pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la
mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes
10 physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle
possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très
intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine,
métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on
peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

15 Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63,
pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du
système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le
système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques
(Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), analgésiques
20 (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de
Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990,
528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers
(Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur
l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986,
25 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating
Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

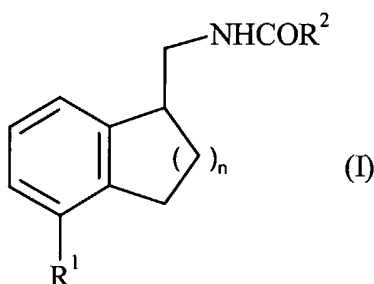
Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la

- 2 -

mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands sélectifs. De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

- 10 Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



15 dans laquelle :

- ♦ R¹ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ R² représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), un groupement cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle(C₁-C₆) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- ♦ n vaut 1 ou 2,

25 étant entendu que :

- 3 -

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyle, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 10 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 15 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels R¹ représente un groupement méthyle, éthyle, *n*-propyle ou *n*-butyle et plus particulièrement *n*-butyle.

- 20 La valeur préférée de *n* est 1.

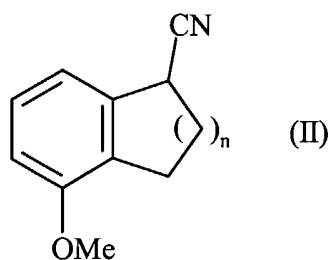
R² représente avantageusement un groupement alkyle comme par exemple les groupements méthyle, éthyle, *n*-propyle, isopropyle, *n*-butyle, ou isobutyle.

- 25 Encore plus particulièrement, l'invention concerne le *N*-[(4-butyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)méthyl]butanamide.

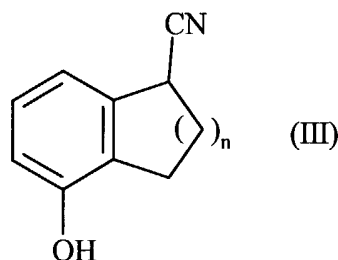
- 4 -

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

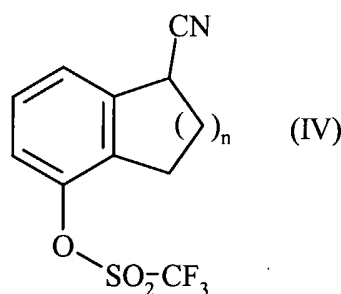
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle n est tel que défini dans la formule (I), que l'on soumet à l'action d'un agent de déméthylation comme BBr_3 , pour conduire au composé de formule (III) :



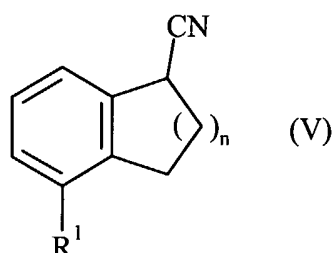
dans laquelle n est défini comme précédemment, que l'on soumet à l'action de l'anhydride triflique pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle n est tel que défini précédemment,

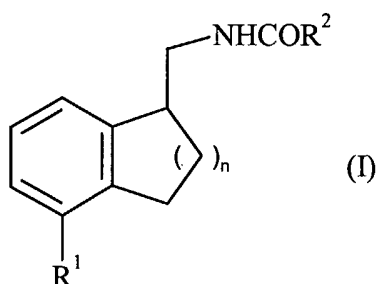
sur lequel on condense l'acide boronique de formule $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$ dans laquelle R^1 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (V) :

- 5 -



dans laquelle n et R¹ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) sur lequel on condense, en présence de nickel de Raney, l'anhydride de formule (R²CO)₂O dans laquelle R² est tel que défini dans la formule (I),
5 pour conduire au composé de formule (I) :



dans laquelle n, R¹ et R² sont tels que définis précédemment,

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable
10 et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (II) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une forte affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient
15 d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés antidépessives, anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation, qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression
20 majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des

- 6 -

insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières, de la dépression majeure et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et

s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : *N*-[(4-Butyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)méthyl]butanamide

Stade A : 4-Hydroxy-1-indane carbonitrile

5 Dans un ballon, 1,3 g de 4-méthoxy-1-indane carbonitrile est placé en solution dans l'éthanol. 10 mg de Palladium sur charbon y sont ajoutés. Le milieu est purgé à l'argon puis placé sous atmosphère d'hydrogène. La réaction est laissée 16 heures à température ambiante. En fin de réaction, le milieu est filtré sur célite puis évaporé pour conduire au composé du titre sous la forme d'une poudre beige.

10 Point de fusion : 164°C

Stade B : 1-Cyano-2,3-dihydro-1*H*-indèn-4-yl trifluorométhanesulfonate

Dans un tricol, le composé obtenu au stade A est placé dans 2 équ. de pyridine. Le milieu réactionnel est amené à 0°C et 2 équ. d'anhydride triflique sont additionnés. L'agitation est maintenue à température ambiante durant 45 minutes puis la pyridine est évaporée sous
15 pression réduite. Le résidu est ensuite repris dans le dichlorométhane et traité successivement par une solution d'HCl 1N, de l'eau puis par une solution de NaOH 2N. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile incolore.

Stade C : 4-Butyl-1-indane carbonitrile

20 Dans un tricol, 150 mg du composé obtenu au stade B sont placés dans le toluène. L'acide butylboronique (1,5 équ.), le chlorure de lithium (2 équ.) ainsi que le carbonate de potassium (1,5 équ.) dissous dans l'eau sont alors additionnés. Le milieu réactionnel est purgé plusieurs fois à l'argon avant l'addition de Pd(PPh₃)₄ (5%). L'agitation est maintenue à 60°C durant 6 heures. Le résidu est ensuite repris dans l'éther et lavé successivement par
5 une solution de NaOH 2 N et par une solution de NaCl saturée. La phase organique est

- 8 -

récupérée, séchée sur MgSO_4 puis évaporée sous pression réduite pour conduire après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /Ether de pétrole : 6/4) au composé du titre sous la forme d'une huile incolore.

Stade D : *N*-[(4-Butyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)méthyl]butanamide

5 Dans un tricol, 80 mg du composé obtenu au stade C sont solubilisés dans du THF anhydre. L'anhydride butanoïque (5 éq.) ainsi que le nickel de Raney (10 mg) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite purgé à l'argon puis placé sous atmosphère d'hydrogène. Après 16 heures de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. Au filtrat est ajoutée une solution d'ammoniaque à 20%. Après extraction, la phase
10 organique est lavée successivement avec une solution d'HCl 1N, de l'eau et une solution de NaOH 1N. La phase organique est récupérée puis évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /Ether de pétrole : 6/4) pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile incolore.

15 **Exemple 2 : *N*-[(5-Butyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalén-1-yl)méthyl]butanamide**

Stade A : 5-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalène carbonitrile

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le 4-méthoxy-1-indane carbonitrile par le 5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalène carbonitrile. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant :
20 CH_2Cl_2 /MeOH : 99/1) sous la forme d'une huile incolore.

Stade B : 5-Cyano-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalén-1-yl trifluorométhanesulfonate

On procède comme au stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /Ether de pétrole : 4/6) sous la forme d'une huile incolore.

Stade C : 5-Butyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalène carbonitrile

On procède comme au stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B.

Stade D : N-[(5-Butyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)méthyl]butanamide

On procède comme au stade D de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade C.

5

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : Test de la nage forcée

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test de la nage forcée.

15 L'appareil est constitué d'un cylindre de plexiglas rempli d'eau. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 6 minutes. Au début de chaque test, l'animal est placé au centre du cylindre. Le temps d'immobilisation est enregistré. Chaque animal est jugé immobile quand il cesse de se débattre, et reste à la surface de l'eau, immobile, ne faisant seulement que les mouvements lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau.

20 Après administration 40 minutes avant le début du test, les composés de l'invention diminuent de façon significative la durée d'immobilisation attestant de leur activité antidépressive.

EXEMPLE C :**1. Etude de liaison aux récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine**

Les expériences de liaison aux récepteurs MT₁ ou MT₂ sont réalisées en utilisant la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (IC₅₀).

2. Etude de liaison au site MT₃ de la mélatonine

Les expériences de liaison sur les sites MT₃ sont réalisées sur membranes de cerveau de hamster en utilisant la 2-[¹²⁵I] iodomélatonine comme radioligand. Les membranes sont incubées pendant 30 minutes avec la 2-[¹²⁵I] iodomélatonine à la température de 4°C et différentes concentrations des composés à tester. Après l'incubation, les membranes sont rapidement filtrées puis lavées par du tampon froid à l'aide d'un système de filtration. La radioactivité fixée est mesurée par un compteur à scintillation. Les valeurs d'IC₅₀ (concentration inhibant de 50 % la liaison spécifique) sont calculées à partir des courbes de compétition selon un modèle de régression non linéaire.

Ainsi, les valeurs d'IC₅₀ trouvées pour les composés de l'invention attestent d'une liaison pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques, ces valeurs étant ≤ 10 μM.

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 1 a une IC₅₀ (MT₁) de 4.10⁻⁸M et une IC₅₀ (MT₂) de 3.10⁻⁹M.

EXEMPLE D : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat

- 11 -

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

5 Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

Protocole expérimental

10 Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nyctéméraux (LD) ou circadiens (DD).

15 Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

20 Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

Résultats

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur

- 10 Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre.

- 20 Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE F : Activité des composés de l'invention sur l'artère caudale de rat

- 25 Les composés de l'invention ont été testés *in vitro* sur l'artère caudale de rat. Les récepteurs mélatoninergiques sont présents sur ces vaisseaux ce qui en fait un modèle pharmacologique significatif pour étudier l'activité de ligands mélatoninergiques. La

- 13 -

stimulation des récepteurs peut induire soit une vasoconstriction soit une vasodilatation en fonction du segment artériel étudié.

Protocole

Des rats âgés de 1 mois sont habitués pendant 2 à 3 semaines à un cycle lumière/obscurité 12h/12h.

Après sacrifice, l'artère caudale est isolée et maintenue dans un milieu richement oxygéné. Les artères sont ensuite canulées aux deux extrémités, suspendues verticalement dans une chambre d'organe dans un milieu approprié et perfusées via leur extrémité proximale. Les changements de pression dans le débit de la perfusion permettent d'évaluer l'effet vasoconstricteur ou vasodilatateur des composés.

L'activité des composés est évaluée sur des segments pré-contractés par la phényléphrine (1 μ M). Une courbe concentration-réponse est déterminée de façon non-cumulative par addition d'une concentration du composé étudié sur le segment pré-contracté. Lorsque l'effet observé a atteint l'équilibre, le milieu est changé et la préparation laissée 20 minutes avant l'addition d'une même concentration de phényléphrine et d'une nouvelle concentration du composé étudié.

Résultats

Les composés de l'invention modifient de façon significative le diamètre des artères caudales préconstrictées par la phényléphrine.

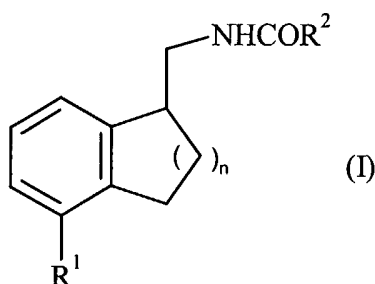
EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg de *N*-[(4-butyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)méthyl]butanamide

(Exemple 1).....	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs.....	20 g
Lactose.....	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 ♦ R¹ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ R² représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), un groupement cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle,
- 10 hétéroarylalkyle(C₁-C₆) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- ♦ n vaut 1 ou 2,

étant entendu que :

- 15 - par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyl, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une

base pharmaceutiquement acceptable.

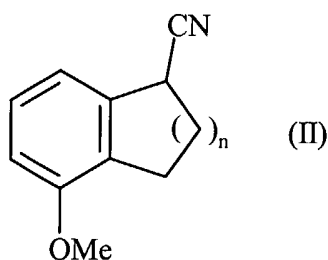
2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R¹ représente un groupement méthyle, éthyle, *n*-propyle ou *n*-butyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels *n* vaut 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R² représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

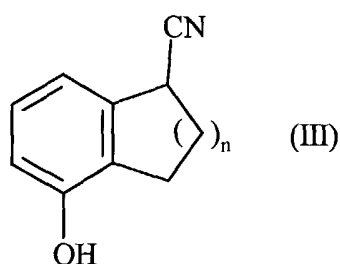
5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-[(4-butyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)méthyl]butanamide, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

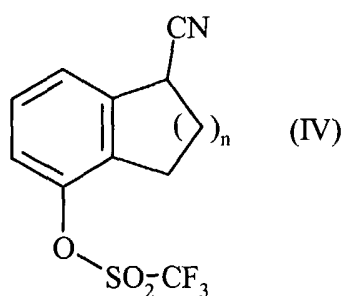


dans laquelle *n* est tel que défini dans la formule (I), que l'on soumet à l'action d'un agent de déméthylation comme BBr₃, pour conduire au composé de formule (III) :

- 16 -

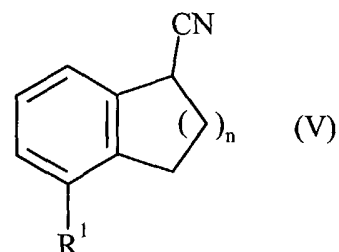


dans laquelle n est défini comme précédemment, que l'on soumet à l'action de l'anhydride triflique pour conduire au composé de formule (IV) :



5

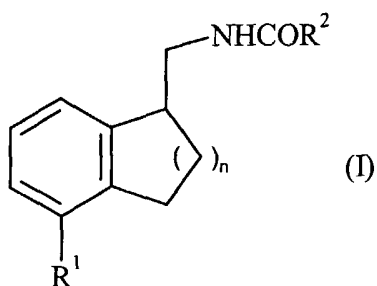
dans laquelle n est tel que défini précédemment,
sur lequel on condense l'acide boronique de formule $R^1B(OH)_2$ dans laquelle R^1 est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (V) :



10

dans laquelle n et R^1 sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) sur lequel on condense, en présence de nickel de Raney, l'anhydride de formule $(R^2CO)_2O$ dans laquelle R^2 est tel que défini dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I) :



15

dans laquelle n, R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

5 7- Compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

8- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

10 9- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, de la dépression majeure ou des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de
15 l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/001675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/05 A61K31/16 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 745 584 A (ADIR) 4 December 1996 (1996-12-04) revendication 1 -----	1-9
Y	MAROT C ET AL: "PHARMACOPHORIC SEARCH AND 3D-QSAR COMPARATIVE MOLECULAR FIELD ANALYSIS STUDIES ON AGONISTS OF MELATONIN SHEEP RECEPTORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 23, 1998, pages 4453-4465, XP002172225 ISSN: 0022-2623 page 4456, composé 36; page 4458, composés 73, 126 et, en particulier: composé 121; page 4461, Tableau 19 et page 4464, Tableau 20: valeurs d'IC50 ----- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

05/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001675

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 919 541 A (ADIR) 2 June 1999 (1999-06-02) exemples 73 à 100	1,6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001675

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0745584	A	04-12-1996	FR 2734815 A1 06-12-1996
			AT 188465 T 15-01-2000
			AU 703998 B2 01-04-1999
			AU 5456096 A 12-12-1996
			CA 2177780 A1 01-12-1996
			CN 1145894 A ,B 26-03-1997
			DE 69605975 D1 10-02-2000
			DE 69605975 T2 17-08-2000
			DK 745584 T3 26-06-2000
			EP 0745584 A1 04-12-1996
			ES 2143729 T3 16-05-2000
			GR 3032402 T3 31-05-2000
			JP 8337564 A 24-12-1996
			NO 962208 A 02-12-1996
			NZ 286697 A 25-03-1998
			PT 745584 T 28-04-2000
			US 5721276 A 24-02-1998
			ZA 9604478 A 11-03-1997
EP 0919541	A	02-06-1999	FR 2771739 A1 04-06-1999
			AU 757436 B2 20-02-2003
			AU 9421398 A 17-06-1999
			BR 9805031 A 28-03-2000
			CA 2254658 A1 28-05-1999
			EP 0919541 A1 02-06-1999
			HU 9802757 A2 28-06-1999
			JP 11263761 A 28-09-1999
			NO 985516 A 31-05-1999
			NZ 333046 A 28-04-2000
			PL 329906 A1 07-06-1999
			US 6143789 A 07-11-2000
			ZA 9810872 A 01-06-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/001675

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C233/05 A61K31/16 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 745 584 A (ADIR) 4 décembre 1996 (1996-12-04) revendication 1	1-9
Y	MAROT C ET AL: "PHARMACOPHORIC SEARCH AND 3D-QSAR COMPARATIVE MOLECULAR FIELD ANALYSIS STUDIES ON AGONISTS OF MELATONIN SHEEP RECEPTORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 23, 1998, pages 4453-4465, XP002172225 ISSN: 0022-2623 page 4456, composé 36; page 4458, composés 73, 126 et, en particulier: composé 121; page 4461, Tableau 19 et page 4464, Tableau 20: valeurs d'IC50	1-9

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 octobre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/11/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fitz, W

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/001675

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 919 541 A (ADIR) 2 juin 1999 (1999-06-02) exemples 73 à 100 -----	1,6,7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001675

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0745584	A	04-12-1996	FR 2734815 A1	06-12-1996
			AT 188465 T	15-01-2000
			AU 703998 B2	01-04-1999
			AU 5456096 A	12-12-1996
			CA 2177780 A1	01-12-1996
			CN 1145894 A ,B	26-03-1997
			DE 69605975 D1	10-02-2000
			DE 69605975 T2	17-08-2000
			DK 745584 T3	26-06-2000
			EP 0745584 A1	04-12-1996
			ES 2143729 T3	16-05-2000
			GR 3032402 T3	31-05-2000
			JP 8337564 A	24-12-1996
			NO 962208 A	02-12-1996
			NZ 286697 A	25-03-1998
			PT 745584 T	28-04-2000
			US 5721276 A	24-02-1998
			ZA 9604478 A	11-03-1997
EP 0919541	A	02-06-1999	FR 2771739 A1	04-06-1999
			AU 757436 B2	20-02-2003
			AU 9421398 A	17-06-1999
			BR 9805031 A	28-03-2000
			CA 2254658 A1	28-05-1999
			EP 0919541 A1	02-06-1999
			HU 9802757 A2	28-06-1999
			JP 11263761 A	28-09-1999
			NO 985516 A	31-05-1999
			NZ 333046 A	28-04-2000
			PL 329906 A1	07-06-1999
			US 6143789 A	07-11-2000
			ZA 9810872 A	01-06-1999