

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 718 445

②1 N° d'enregistrement national : **94 04102**

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 487/10, A 61 K 31/40(C 07 D 487/10, 207:20, 209:00)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 07.04.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 13.10.95 Bulletin 95/41.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *CEMAF Société Anonyme — FR.*

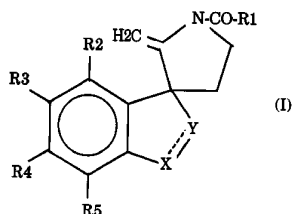
⑦2 Inventeur(s) : Fourtillan Jean-Bernard, Fourtillan Marianne, Jacquesy Jean-Claude, Jouannetaud Marie-Paule, Violeau Bruno et Karam Omar.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf Warcoin Ahner.

⑤4 Nouveaux dérivés de spiro [indole-pyrrolidine] agonistes de la mélatonine, leur procédé de préparation et leur utilisation à titre de médicament.

⑤7 La présente invention concerne des dérivés de spiro[3H-indole-3(2H),3'-pyrrolidine] de formule générale I



tels que définis dans la description.

Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapie, notamment pour le traitement des affections liées aux désordres de la mélatonine, les compositions pharmaceutiques et cosmétiques les comprenant.

FR 2 718 445 - A1



5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de spiro[indole-pyrrolidine] agonistes mélatoninergiques, leur procédé de préparation et leur utilisation à titre de médicament.

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

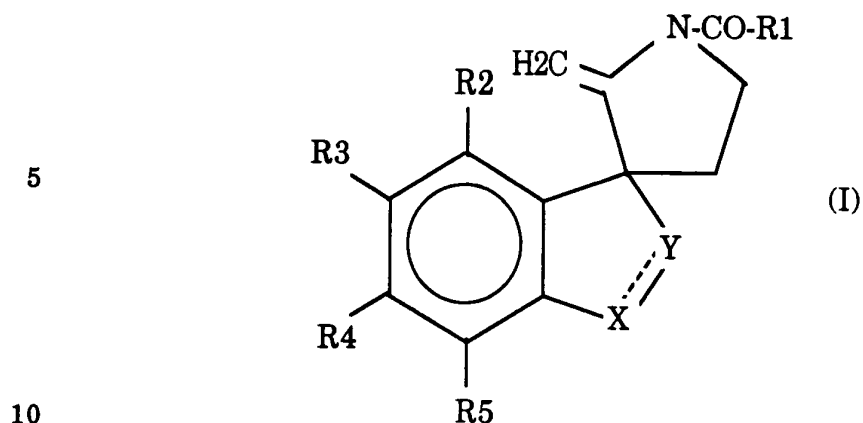
 Il a ainsi été envisagé d'employer la mélatonine et ses analogues,
15 notamment pour le traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses, l'épilepsie, mais également pour le traitement des troubles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

25 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 indolyle par un naphtyle (FR-A-2 658 818, FR-A 2 689 124).

30 La présente demande de brevet propose une nouvelle voie de développement d'analogues de la mélatonine présentant une activité améliorée.

 La présente invention concerne donc de nouveaux dérivés de spiro[indole-pyrrolidine] de formule générale I



dans laquelle

-X = Y- représente un radical

15 - N = CR6 - (Ia)

ou

-N(COR1) - CH(OCOR1)- (Ib)

et

20 R1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle inférieur, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, ou un radical perhalogéno-alkyle inférieur,

R2 à R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno ou nitro,

25 R6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur ou halogéno,

leurs racémiques, leurs énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions, et leurs sels thérapeutiquement acceptables.

30 Par alkyle, alkoxy ou perhalogénoalkyle inférieurs, on entend de manière générale des radicaux dont le reste alkyle comprend entre 1 et 6 atomes de carbone.

Il s'agit de préférence de restes alkyles linéaires ou ramifiés en C₁-C₄, plus particulièrement choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle ou t-butyle.

35

Par aryle, on désigne d'une manière générale les groupes aromatiques et hétéroaromatiques, en particulier les aryles choisis parmi les groupes phényle, thiényle, furanyle, pyridyle ou naphtyle.

Les radicaux aryles peuvent également être substitués par un
5 ou plusieurs substituants notamment choisis parmi les radicaux alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou halogéno définis ci-dessus.

Par aralkyle inférieur, on entendra la combinaison d'un alkyle inférieur et d'un aryle tels que définis ci-dessus. Il s'agira de préférence du radical benzyle, éventuellement substitué.

10 Les radicaux halogéno sont de préférence choisis parmi les atomes de fluor, de chlore de brome ou d'iode.

De préférence, les radicaux perhalogénés sont des radicaux perfluorés.

Les dérivés selon l'invention comprennent au moins un carbone
15 asymétrique de configuration R ou S, le carbone en 3 du noyau spiro étant lié dans tous les cas à 4 substituants distincts.

La présente invention concerne donc les racémiques des dérivés de formule générale I, ainsi que ses énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions.

20 Les sels thérapeutiquement acceptables des dérivés selon l'invention sont les sels usuels de la technique, organiques ou inorganiques, notamment les chlorhydrates, les tosylates, les mésilates, les citrates ainsi que les solvates comme les hydrates ou hémihydrates des composés de formule générale I.

25 D'une manière avantageuse, l'un au moins des substituants R3 ou R4 est différent d'un atome d'hydrogène et représente de préférence un radical hydroxy ou alkoxy inférieur, en particulier un radical méthoxy.

D'une manière préférentielle, R2 et R5 représentent un atome d'hydrogène.

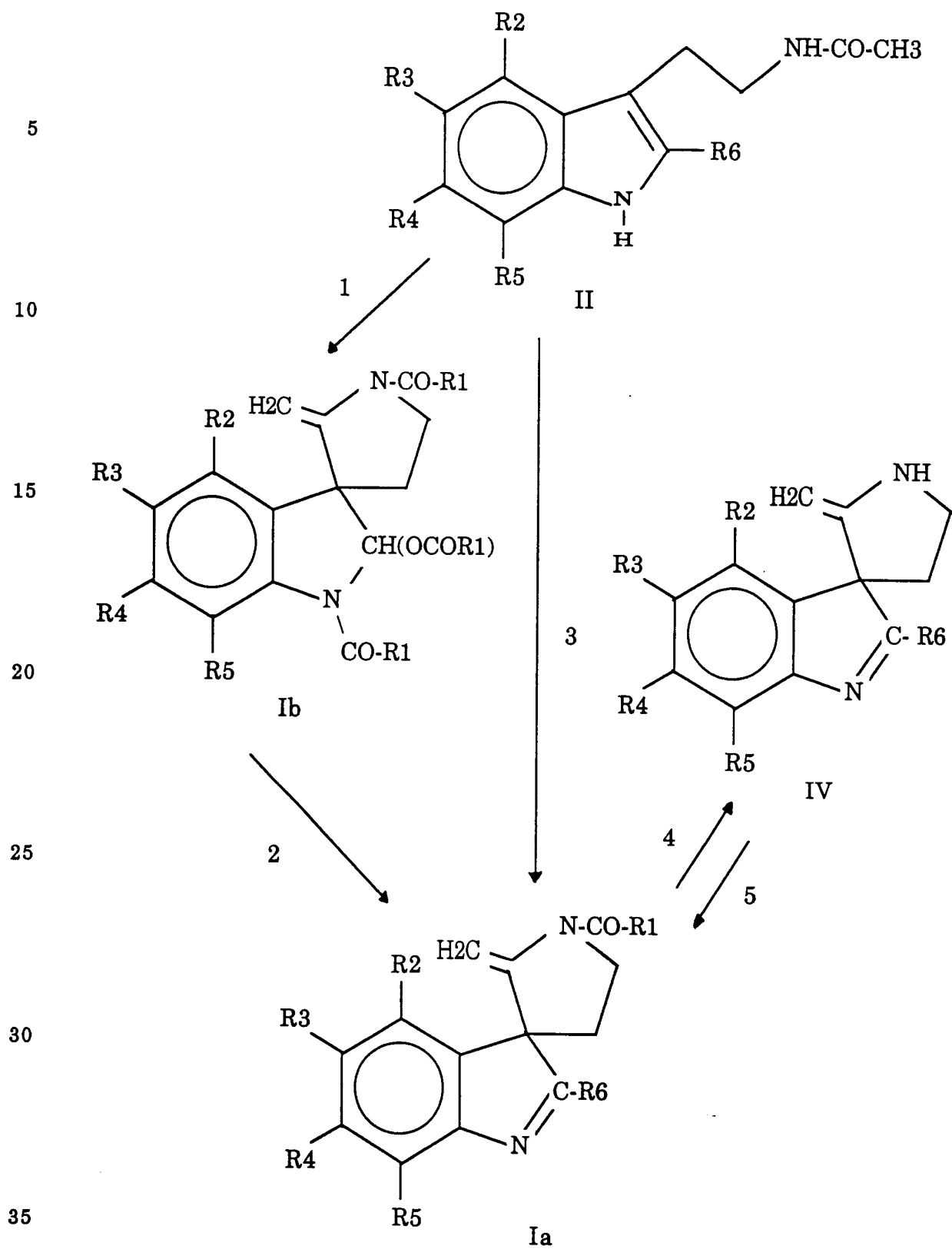
30 Les dérivés selon l'invention sont de préférence les dérivés de formule générale I tels que définis ci-dessus pour lesquels - X -Y- représente le radical (Ia) et R6 représente un atome d'hydrogène, ou un radical halogéno, notamment iodo.

A des fins expérimentales, on peut d'ailleurs employer de l'iode
35 radioactif de manière à suivre l'évolution du produit une fois ingéré dans un corps animal.

Le substituant R1 est avantageusement un radical alkyle inférieur, de préférence un méthyle, ou un radical perfluorométhyle, perfluoroéthyle ou perfluoropropyle, de préférence perfluoroéthyle.

5 La présente invention concerne également le procédé de préparation des dérivés de formule générale I, tels que définis ci-dessus.

Le schémas ci-après décrit le mode de synthèse générale des dérivés selon l'invention.



Les produits de départ de formule II sont disponibles dans le commerce, comme la mélatonine, ou sont notamment décrits dans EP-A-0 527 687 et WO-A-89/01472.

La formation du cycle spiro est effectuée en faisant réagir le
 5 dérivé de formule générale II, pour lequel R2 à R6 sont définis comme précédemment, avec un excès d'anhydride de formule III (1,3) :



III

10 pour laquelle R1 est défini comme précédemment.

La réaction est effectuée selon les techniques usuelles connues de l'homme du métier, à basse température (de préférence voisine de 5°C), en solution dans un solvant approprié tel que le benzène, ou l'acétate d'éthyle, pendant environ 10 minutes.

15 Lorsque R6 représente un atome d'hydrogène, on obtient le dérivé de formule Ib qui cristallise (1).

Il peut ensuite être transformé en dérivé de formule Ia par chauffage à une température supérieure à 100°C ou par hydrolyse en milieu alcalin selon les méthodes connues de l'homme du métier (2).

20 Lorsque R6 est différent d'un atome d'hydrogène, on peut obtenir directement le dérivé de formule Ia (3).

Les produits cristallisés sont récupérés par filtration et éventuellement purifiés par recristallisation dans un solvant approprié.

25 La réaction de cyclisation est avantageusement effectuée avec un anhydride de formule III pour lequel R1 représente un radical perhalogénoalkyle inférieur.

On peut dans ce cas hydrolyser le dérivé de formule Ia obtenu pour conduire un dérivé intermédiaire de formule IV pour laquelle R2 à R6 sont définis tels que précédemment.

30 Le produit de formule générale Ia est ensuite obtenu par condensation du radical R1-CO- sur l'amine libre selon les techniques usuelles de préparation des amides, notamment les techniques d'activation des acides avec éventuellement un agent de couplage, telles qu'employées en synthèse peptidique.

35 Les énantiomères des dérivés de formule I et leurs mélanges en toutes proportions sont obtenus par les méthodes usuelles de résolution de

racémique, notamment par cristallisation sélective en présence d'un acide chiral.

Les produits suivants ont été obtenus par la mise en oeuvre du procédé ci-dessus, en faisant réagir la mélatonine avec l'anhydride de l'acide perfluoro-propionique :

- 1b. 5-méthoxy-1,1'-N,a'-diperfluoroéthylcarbonyl-2-perfluoro-éthyl-carbonyloxy-2'méthylène-spiro[indoline-3(2H),3'-pyrrolidine]
- 10 1a. 5-méthoxy-1'-perfluoroéthylcarbonyl-2'-méthylène-spiro[3H-indole-3(2H),3'-pyrrolidine]

spectre de masse : [M-HF]-m/z 340 (30% d'intensité relative)
[M-2HF]-m/z 320 (pic de base=100%
15 d'intensité relative)

On notera également que le composé de formule Ib où R1=CF3, R2=R4=R5=H et R3=OCH3, est obtenu selon l'invention sous forme cristallisée (P.F.=129°C).

20 En revanche, le composé correspondant de formule Ia est obtenu à l'état huileux, sous une forme très visqueuse.

L'activité mélatoninergique des dérivés de formule générale I est mesurée selon la méthode décrite par C. Pontaire & al. (European Journal of Pharmacology-Molecular Pharmacology Section, 247 (1993)11-118),
25 par déplacement de la mélatonine marquée à l'iode -125, liée aux sites récepteurs de la mélatonine des intestins du poulet et des intestins humains.

Les dérivés selon l'invention ont une valeur de Ki comprise entre 0,1 pM et 0,25 nM (0,29 nM pour la mélatonine).

30 Les dérivés selon l'invention sont donc particulièrement avantageux pour le traitement de maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine.

La présente invention concerne donc les dérivés de formule générale I, tels que définis précédemment pour leur utilisation en thérapie,
35 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 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.

5 Les analogues mélatoninergiques selon l'invention sont également utiles pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des cancers de la peau, les affections de la peau comme le psoriasis, l'acné, les mycoses, du glaucome, ainsi que pour augmenter les résistances immunitaires.

10 Ils sont également utiles pour prévenir les symptômes de la ménopause, les syndrômes pré-menstruels, les effets du vieillissement et la mort subite du nouveau-né.

Ils sont également utiles en application vétérinaire pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.

15 La présente invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques adaptées pour l'administration des dérivés de formule générale I, notamment par voie orale, parentérale, rectale, sous la forme de capsules, comprimés, gélules, solutions buvables, solutions injectables, y compris les formes retard et les pansements à libération prolongée pour
20 l'administration transdermique du principe actif, les spray nasals, ou les formulations topiques (crème, émulsion, etc.), comprenant un dérivé de formule générale I selon l'invention et au moins un excipient acceptable pharmaceutiquement.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont
25 avantageusement dosées pour délivrer le principe actif en une seule "prise".

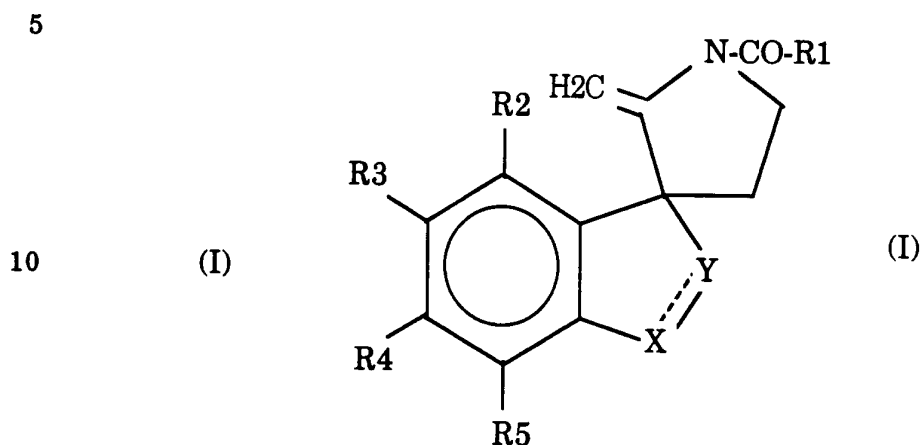
Pour une administration par voie orale, les doses unitaires efficaces sont comprises entre 0,1 µg et 500 mg.

Pour une administration intra-veineuse, les doses unitaires
30 efficaces sont comprises entre 0,1 µg et 100 mg.

Les analogues mélatoninergiques selon l'invention sont également utiles en cosmétique, notamment pour la protection de la peau contre le vieillissement, mais également contre la chute des cheveux.

La présente invention concerne donc également une composition
35 cosmétique comprenant un dérivé de formule générale I selon l'invention.

Les compositions cosmétiques selon l'invention sont formulées d'une manière appropriée, pour leur application topique, notamment sous la forme de pommades, crèmes, émulsions, onguents, lotions, etc.

REVENDICATIONS**1. Dérivés de spiro[indole-pyrrolidine] de formule générale I**

15

dans laquelle

-X = Y- représente un radical



et

25 R1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle inférieur, chacun éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes, ou un radical perhalogéno-alkyle inférieur,

R2 à R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryloxy, aralkoxy inférieur, halogéno ou nitro,

30 R6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle inférieur, alkoxy inférieur ou halogéno,

leurs racémiques, leurs énantiomères purs, ou leurs mélanges en toutes proportions, et leurs sels thérapeutiquement acceptables.

35 2. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un au moins de R3 ou R4 représente un radical hydroxy ou alkoxy inférieur, en particulier un radical méthoxy.

3. Dérivé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R2 et R5 représentent un atome d'hydrogène.

4. Dérivé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que - X = Y - représente le radical Ia et R6 représente un atome d'hydrogène.

5. Dérivé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que - X = Y - représente le radical Ia R6 représente un radical halogène, notamment iodo.

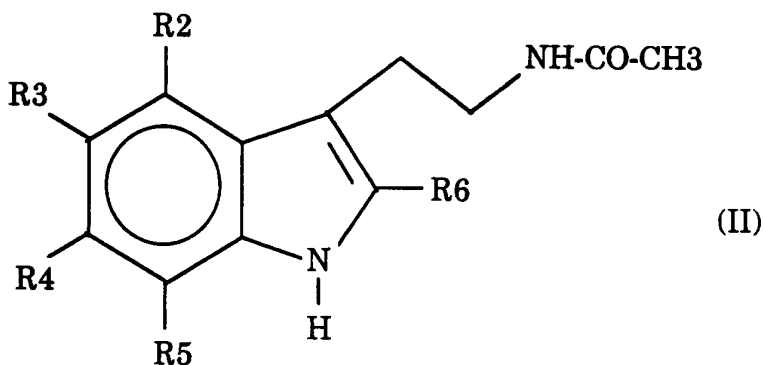
6. Dérivé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R1 représente un radical alkyle inférieur.

7. Dérivé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R1 représente un radical perfluorométhyle, perfluoroéthyle ou perfluoropropyle.

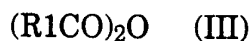
8. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que
 - X = Y - représente le radical Ia,
 R1 représente un radical méthyle ou perfluoroéthyle, et
 R3 représente un radical méthoxy,
 R2, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène.

9. Dérivé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le carbone asymétrique en 3 du noyau spiro est de configuration R ou S.

10. Procédé de préparation d'un dérivé de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale II

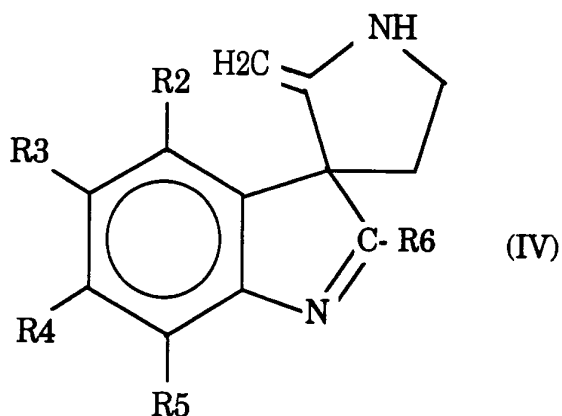


pour laquelle R2 à R6 sont définis ci-dessus, avec un excès d'anhydride de formule générale III



pour laquelle R1 est défini ci-dessus, puis en ce que l'on récupère le dérivé de formule générale I.

11. Dérivé de spiro[indole-pyrrolidine] de formule générale IV



dans laquelle R2 à R6 sont définis ci-dessus.

12. Dérivés selon l'une des revendications 1 à 9 pour leur utilisation en thérapie.

13. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé selon l'une des revendications 1 à 9 et au moins un excipient acceptable pharmaceutiquement.

14. Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé selon l'une des revendications 1 à 9.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	WO-A-89 01472 (NELSON) 23 Février 1989 * ligne 8 - ligne 13; revendication 1 *	1,13
X	--- JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1992, LETCHWORTH GB pages 461 - 467 K.M. BISWAS ET AL. 'Electrophilic substitution in indoles. Part 18. Cyclisation of N-acyltryptamines' * composés 12a,12b,13a,13b,14a,14b,15a et 15b *	1
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 19, 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 136439z, K. BLAU ET AL. 'Mass spectrometric and nuclear magnetic resonance confirmation of a 3,3-spirocyclic indole derivative formed from melatonin and related acyl tryptamines' page 519 ; * abrégé et 10th Collective Index, Chemical substances, page 50014, colonne 1, lignes 37 - 39 [66012-92-8] * & BIOMED. MASS SPECTROM. 1977, 4(4), 232-6	1
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 9, 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 67829r, J.M. ROSENFELD ET AL. 'Use of impregnated reagents in the pentafluorobenzoylation of indoleamine metabolites' page 341 ; * abrégé et 11th Collective Index, Chemical substances, page 63947, colonne 2, lignes 1, 27-30 [97541-62-3] & J. CHROMATOGR. 1985,325(1), 309-13 -----	1
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 Décembre 1994		ALFARO FAUS, I
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant		