

(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  
19 février 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2009/022064 A2**

(51) Classification internationale des brevets :

C07C 233/18 (2006.01) C07C 231/14 (2006.01)  
C07C 233/60 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
A61K 31/165 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)  
C07C 233/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

Daniel-Henri [FR/FR]; 17, avenue des Coteaux, F-95000  
Boisemont (FR). MILLAN, Mark [GB/FR]; 19, rue du  
Président Wilson, F-78230 Le Pecq (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/000933

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

(22) Date de dépôt international : 1 juillet 2008 (01.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0704748 2 juillet 2007 (02.07.2007) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : YOUS,  
Saïd [FR/FR]; Résidence Marthe Alexandre, Appt. 12,  
10, rue Lamartine, F-59120 Loos (FR). ETTAOUSSI,  
Mohamed [MA/FR]; Rés. A. Châtelet, 81422, 1, rue F.  
Combemale, F-59000 Lille (FR). SABAOUNI, Ahmed  
[FR/FR]; 28, rue de Strasbourg, F-59280 Armentières  
(FR). BERTHELOT, Pascal [FR/FR]; 12, Mail du  
Bon Pêcheur, F-59320 Haubourdin (FR). SPEDDING,  
Michaël [GB/FR]; 6, rue Ampère, F-78110 Le Vesinet  
(FR). DELAGRANGE, Philippe [FR/FR]; 23, rue Victor  
Hugo, F-92130 Issy les Moulineaux (FR). CAIGNARD,

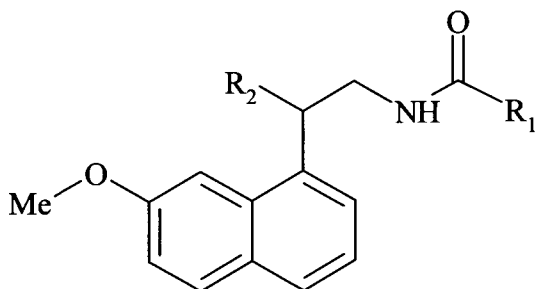
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport  
— avec tous renseignements concernant une requête en res-  
tauration du droit de priorité présentée en ce qui concerne  
une ou plusieurs revendications de priorité

(54) Title: NOVEL NAPHTHALENE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEU-  
TICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES NAPHTALENIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I): in  
which: R<sub>1</sub> is alkyl, alkenyl, haloalkyl, polyhaloalkyl,  
cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl  
or heteroarylalkyl, and R<sub>2</sub> is a fluorine atom or an  
alkyl group substituted with one or more fluorine  
atoms. Medicaments.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) :  
dans laquelle : R<sub>1</sub> représente alkyle, alkényle,  
halogénoalkyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle,  
cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou  
hétéroarylalkyle, R<sub>2</sub> représente un atome de fluor ou  
un groupement alkyle substitué par un ou plusieurs

atomes de fluor, Médicaments.

WO 2009/022064 A2

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

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

- 5 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 physiopathologiques ainsi que dans le contrôle des rythmes circadiens. Toutefois, elle  
10 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.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63,  
15 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 (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de  
20 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, 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating  
25 Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

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

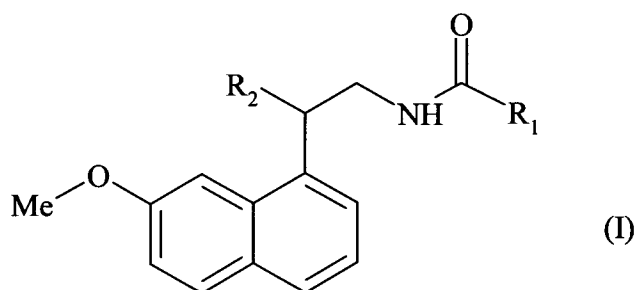
- 2 -

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.

Ils présentent par ailleurs une forte affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub>, ce qui a pour effet de renforcer les propriétés observées avec les récepteurs mélatoninergiques, notamment dans le domaine de la dépression.

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



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkényle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, halogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cycloalkyl(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) dont la partie alkyle peut être linéaire ou

ramifiée,

R<sub>2</sub> représente un atome de fluor ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,

étant entendu que :

- 5 - 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
10 ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, halogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyloxy-carbonyle, ou atomes d'halogène,

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

- 15 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...

20 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.

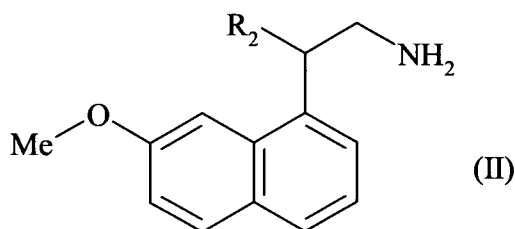
Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié comme par exemple les groupements méthyle ou éthyle ; ou un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) comme par exemple les groupements cyclopropyle et cyclobutyle ; ou un groupement  
25 polyhalogénoalkyle comme par exemple le groupement fluorométhyle.

Avantageusement, le groupement  $R_2$  représente un atome de fluor ou un groupement fluorométhyle ou un groupement 1-fluoroéthyle.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés qui sont le *N*-[2-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide, le *N*-[2-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide, le *N*-[2-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclopropanecarboxamide, le *N*-[2-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide, le *N*-[3-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl) propyl] acétamide, le 2-fluoro-*N*-[3-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl) propyl] acétamide, et le *N*-[4-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)butyl]acétamide.

Les sels d'addition 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 du composé de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



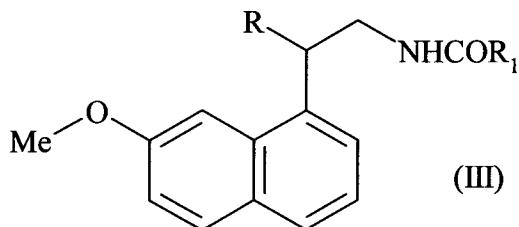
dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la formule (I),

que l'on soumet à l'action du composé de formule  $R_1\text{COCl}$  dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (I) 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.

Une variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels  $R_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le

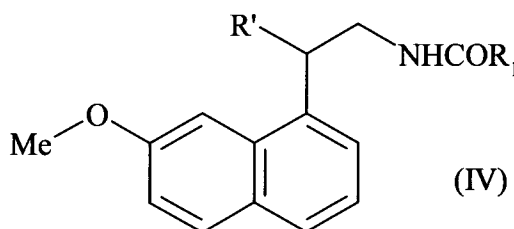
- 5 -

composé de formule (III) :



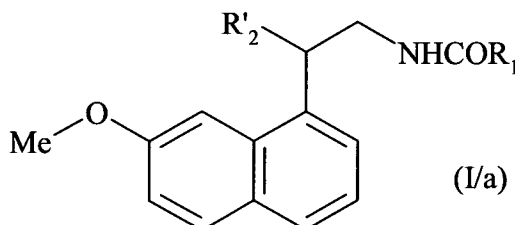
dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) et R représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements OH,

5 que l'on soumet à l'action du chlorure de méthane sulfonyle pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements  $OSO_2Me$ ,

10 que l'on soumet à l'action du fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R'_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,

15 composés de formule (I/a) qui peuvent être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs 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.

Les composés de formule (II) et (III) 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  
5 d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés antidépressives, 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  
10 majeure, 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 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  
15 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.

20 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 de la dépression majeure, des  
25 dépressions saisonnières 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.

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

**Exemple 1 : N-[2-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

**Stade A : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl méthanesulfonate**

Le 2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthanol (25 mmol) et la triéthylamine (30 mmol) sont mis en solution dans 50 ml de dichlorométhane et le milieu réactionnel est refroidi à 0°C avec un bain de glace. Le chlorure de mésyle (30 mmol) est ajouté goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis versé dans 100 ml d'eau. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1 M puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. L'huile obtenue précipite dans un mélange éther diéthylique/éther de pétrole (1/1). Le produit du titre est essoré puis recristallisé dans de l'éther diisopropylique.

Point de fusion : 60-62°C

**Stade B : 7-Méthoxy-1-vinylnaphtalène**

- 8 -

Le composé obtenu dans le Stade A (21,4 mmol) est dissous dans 120 ml de tétrahydrofurane et le *t*-butylate de potassium (64,2 mmol) est ajouté par petites portions. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu obtenu est repris par 150 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite par 2 fois  
5 60 ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée sur charbon végétal et évaporée. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole), pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

**Stade C : 1-(2-Bromo-1-fluoroéthyl)-7-méthoxynaphtalène**

10 Le composé obtenu dans le Stade B (5,4 mmol) est solubilisé dans 25 ml de dichlorométhane, puis cette solution est refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace. Le trihydrogénofluorure de triéthylamine (16,3 mmol) et la *N*-bromosuccinimide (6,5 mmol) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à 0°C et 12 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé dans l'eau glacée, neutralisé à l'aide  
15 d'une solution d'ammoniaque à 28 % et extrait par du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M, avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium à 5 % et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 9/1)  
20 pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile brune.

**Stade D : 1-(2-Azido-1-fluoroéthyl)-7-méthoxynaphtalène**

L'azoture de sodium (15,3 mmol) est mis en suspension dans 10 ml de diméthylformamide, le bromure de tétrabutylammonium (200 mg) est ajouté et le milieu est chauffé à 70°C pendant 30 minutes. Le composé obtenu dans le Stade C est ensuite  
25 ajouté en solution dans 20 ml de diméthylformamide et le milieu est agité à 70°C pendant 2 heures. En fin de réaction, 40 ml d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 60 ml d'éther. La phase organique est ensuite lavée avec une solution d'acide

chlorhydrique 2M puis à l'eau, séchée et est évaporée sous pression réduite pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

**Stade E : 2-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthylamine, chlorhydrate**

Le chlorure d'aluminium (80 mmol), solubilisé dans 200 ml d'éther anhydre, est ajouté à  
5 une suspension d'aluminohydruure de lithium (80 mmol) à 0°C dans 300 ml d'éther  
anhydre. Après 10 minutes d'agitation le composé obtenu dans le Stade D (20 mmol) en  
solution dans 200 ml d'éther anhydre est ajouté. Après 30 minutes, le milieu est hydrolysé  
à froid et avec précaution avec une solution de soude (250 mmol). Le précipité minéral  
10 est repris par l'eau et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique  
est ensuite lavée à l'eau, séchée, décolorée, puis traitée par l'acide chlorhydrique gazeux et  
évaporée. L'huile obtenue précipite dans l'acétate d'éthyle et le précipité formé est essoré  
puis recristallisé.

**Stade F : N-[2-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

15 Le composé obtenu dans le Stade E (20 mmol) est dissous dans un mélange eau/acétate  
d'éthyle (25 ml/75 ml) refroidi à 0°C. Le carbonate de potassium (60 mmol) est ajouté puis  
le chlorure d'acétyle (26 mmol) est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel.  
L'ensemble est mis sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes à température ambiante.  
Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée par une solution aqueuse  
20 d'acide chlorhydrique 0,1 M puis par de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, la  
phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans  
un mélange toluène/cyclohexane (5/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un  
solide blanc.

Point de fusion : 128-130°C

25 Microanalyse élémentaire :

	%	C	H	N
Calculé :		68,95	6,17	5,36
Trouvé :		68,40	6,14	5,19

**Exemple 2 : N-[2-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au Stade F le chlorure d'acétyle par le chlorure de propanoyle. Le produit du titre recristallisé dans du cyclohexane est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

5 Point de fusion : 139-141°C

Microanalyse élémentaire :

	%	C	H	N
Calculé :		69,80	6,59	5,09
Trouvé :		69,80	6,71	5,12

10 **Exemple 3 : N-[2-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclopropanecarboxamide**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au Stade F le chlorure d'acétyle par le chlorure de cyclopropanoyle. Le produit du titre recristallisé dans du cyclohexane est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 115-117°C

15 Microanalyse élémentaire :

	%	C	H	N
Calculé :		71,06	6,31	4,87
Trouvé :		70,91	6,21	4,68

**Exemple 4 : N-[2-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide**

20 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au Stade F le chlorure d'acétyle par le chlorure de cyclobutanoyl. Le produit du titre recristallisé dans du cyclohexane est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 112-114°C

Microanalyse élémentaire :

	%	C	H	N
Calculé :		71,74	6,69	4,65
5 Trouvé :		71,66	6,78	4,51

**Exemple 5 : N-[3-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide**

**Stade A : 3-Amino-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)-1-propanol, chlorhydrate**

Le chlorure d'aluminium (80 mmol), solubilisé dans 200 ml d'éther anhydre, est ajouté à une suspension d'aluminohydru de lithium (80 mmol) à 0°C dans 300 ml d'éther  
 10 anhydre. Après 10 minutes d'agitation le cyano(7-méthoxy-1-naphtyl)acétate de méthyle (20 mmol) en solution dans 200 ml d'éther anhydre est ajouté. Après 30 minutes, le milieu est hydrolysé à froid et avec précaution avec une solution de soude (250 mmol). Le précipité minéral formé est ensuite filtré et abondamment lavé à l'éther. Le résidu obtenu après évaporation est repris par l'eau et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane.  
 15 La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée, décolorée, puis traitée par l'acide chlorhydrique gazeux et évaporée. L'huile obtenue précipite dans l'acétate d'éthyle et le précipité formé est essoré puis recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 164-166°C

20 **Stade B : N-[3-Hydroxy-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide**

Le composé obtenu dans le Stade A (20 mmol) est dissous dans un mélange eau/acétate d'éthyle (25 ml/75 ml) refroidi à 0°C. Le carbonate de potassium (60 mmol) est ajouté puis le chlorure d'acétyle (26 mmol) est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'ensemble est mis sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes à température ambiante.  
 25 Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 M puis par de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, la

phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 136-138°C

**Stade C : 3-(Acétylamino)-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl méthanesulfonate**

5 Le composé obtenu dans le Stade B (10,9 mmol) est solubilisé dans 160 ml de dichlorométhane, la triéthylamine (16,8 mmol) est ajoutée et la solution est refroidie à 0°C avec un bain de glace. Le chlorure de méthanesulfonyle (16,8 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 15 minutes. En fin de réaction le milieu est versé dans l'eau et la phase organique est lavée avec une solution  
10 d'acide chlorhydrique 0,5 N puis avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % et à l'eau. La phase organique est ensuite séchée puis évaporée à froid. L'huile obtenue après évaporation précipite dans l'éther. Le précipité obtenu est essoré mais non recristallisé et conduit au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 104-106°C

15 **Stade D : N-[3-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide**

Le fluorure de tétrabutylammonium (25,6 mmol) est ajouté à une solution du composé obtenu dans le Stade C (8,5 mmol) dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. Cette solution est agitée à température ambiante pendant 48 heures.

Le milieu réactionnel est versé dans l'eau et extrait par 2 fois 50 ml d'éther diéthylique. La  
20 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée sur gel de silice (éluant : acétone/cyclohexane 4/6) pour conduire, après recristallisation dans du cyclohexane, au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 87-89°C

25 **Exemple 6 : 2-Fluoro-N-[3-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide**

**Stade A : 3-Amino-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)-1-propanol, chlorhydrate**

Le chlorure d'aluminium (80 mmol), solubilisé dans 200 ml d'éther anhydre, est ajouté à une suspension d'aluminohydrure de lithium (80 mmol) à 0°C dans 300 ml d'éther anhydre. Après 10 minutes d'agitation le cyano(7-méthoxy-1-naphtyl)acétate de méthyle (20 mmol) en solution dans 200 ml d'éther anhydre est ajouté. Après 30 minutes, le milieu  
5 est hydrolysé à froid et avec précaution avec une solution de soude (250 mmol). Le précipité minéral formé est ensuite filtré et abondamment lavé à l'éther. Le résidu obtenu après évaporation est repris par l'eau et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée, décolorée, puis traitée par l'acide chlorhydrique gazeux et évaporée. L'huile obtenue précipite dans l'acétate d'éthyle et le  
10 précipité formé est essoré puis recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 164-166°C

#### **Stade B : 2-Fluoro-N-[3-hydroxy-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide**

Le composé obtenu dans le Stade A (20 mmol) est dissous dans un mélange eau/acétate d'éthyle (25 ml/75 ml) refroidi à 0°C. Le carbonate de potassium (60 mmol) est ajouté puis le chlorure de fluoroacétyle (26 mmol) est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'ensemble est mis sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes à température ambiante. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1M puis par de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, la  
15 phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'éther diisopropylique pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 49-51°C

#### **Stade C : 3-[(Fluoroacétyl)amino]-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl méthanesulfonate**

25 Le composé obtenu dans le Stade B (10,9 mmol) est solubilisé dans 160 ml de dichlorométhane, la triéthylamine (16,8 mmol) est ajoutée et la solution est refroidie à 0°C avec un bain de glace. Le chlorure de méthanesulfonyle (16,8 mmol) est ensuite ajouté

- 14 -

goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 15 minutes. En fin de réaction le milieu est versé dans l'eau et la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N puis avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % et à l'eau. La phase organique est ensuite séchée puis évaporée à froid. L'huile obtenue  
5 après évaporation précipite dans l'éther. Le précipité obtenu est essoré mais non recristallisé et conduit au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 122-124°C

**Stade D : 2-Fluoro-N-[3-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide**

Le fluorure de tétrabutylammonium (25,6 mmol) est ajouté à une solution du composé  
10 obtenu dans le Stade C (8,5 mmol) dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. Cette solution est agitée à température ambiante pendant 48 heures.

Le milieu réactionnel est versé dans l'eau et extrait par 2 fois 50 ml d'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée sur gel de silice (éluant : acétone/cyclohexane 4/6) pour conduire,  
15 après recristallisation dans l'éther diisopropylique, au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 82-84°C

**Exemple 7 : N-[4-Fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)butyl]acétamide**

Le composé est obtenu à partir du 2-cyano-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propanoate de méthyle  
20 selon le procédé décrit dans les stades A à D de l'Exemple 5.

Point de fusion : 81-82°C

## **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.

L'appareil est constitué d'un cylindre en 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.

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 : Etude de liaison aux récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> de la mélatonine**

Les expériences de liaison aux récepteurs MT<sub>1</sub> ou MT<sub>2</sub> sont réalisées en utilisant la 2-[<sup>125</sup>I]-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 ( $K_i$ ).

- 5 Ainsi, les valeurs de  $K_i$  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  $\leq 10 \mu\text{M}$ .

A titre d'exemple, le composé obtenu dans l'Exemple 5 présente un  $K_i(\text{MT}_1)$  de 0,1 nM, et un  $K_i(\text{MT}_2)$  de 0,2 nM.

#### **EXEMPLE D : Etude de la liaison aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>**

- 10 L'affinité des composés pour le récepteur humain 5-HT<sub>2C</sub> est évaluée sur des préparations membranaires de cellules CHO exprimant de façon stable ce récepteur.

L'incubation est réalisée dans du tampon TRIS 50 mM, pH 7,4 contenant du MgCl<sub>2</sub> 10 mM et de la BSA 0,1%, en présence de [<sup>3</sup>H]Mésulergine (1 nM) et de 25 fmol/ml de récepteur. La liaison non-spécifique est déterminée en présence de miansérine 10  $\mu\text{M}$ .

- 15 La réaction est stoppée par l'ajout de tampon TRIS 50 mM, pH 7,4 suivi d'une étape de filtration et de 3 rinçages successifs : la radioactivité liée aux membranes restant sur les filtres (GF/B prétraités au PEI 0.1%) est comptée en scintillation liquide.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont affins pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> avec des  $K_i < 10 \mu\text{M}$ .

- 20 A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 5 présente un  $K_i(5\text{-HT}_{2C})$  de 6  $\mu\text{M}$ .

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

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.

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.

- 5 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

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).

- 10 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 nycthémeraux (LD) ou circadiens (DD).

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).

- 15 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.

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

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- 20 - 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,
- 25 - 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.

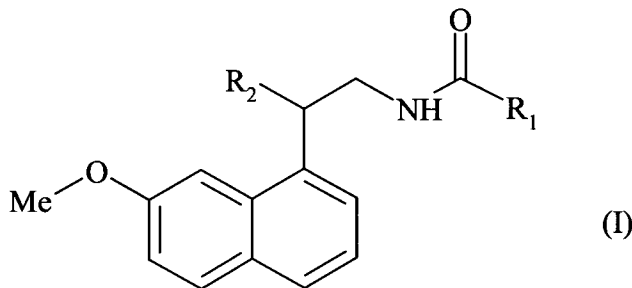
**EXEMPLE F : Test des cages claires/obscur**

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.

- 5 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
- 10 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.
- 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
- 15 le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

**EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés**

	1000 comprimés dosés à 5 mg de <i>N</i> -[3-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide (Exemple 5) .....	5 g
	Amidon de blé .....	20 g
20	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  $R_1$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, halogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ), cycloalkyl( $C_3-C_8$ )alkyle ( $C_1-C_6$ ) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) dont la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée,
- 10

$R_2$  représente un atome de fluor ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
  - 15 - 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 ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, halogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou

ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyloxy-carbonyle, ou atomes d'halogène,

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

5 2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>2</sub> représente un atome de fluor, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement halogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

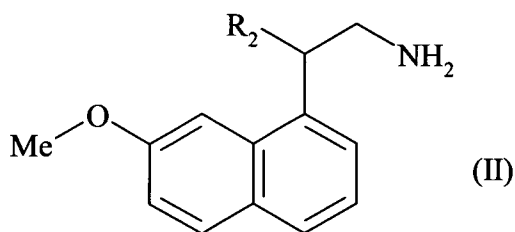
15 4- Composés de formule (I) selon la revendication 3 pour lesquels R<sub>2</sub> représente un groupement fluorométhyle ou un groupement 1-fluoroéthyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-[3-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)propyl]acétamide, ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-[4-fluoro-2-(7-méthoxy-1-naphtyl)butyl]acétamide, ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

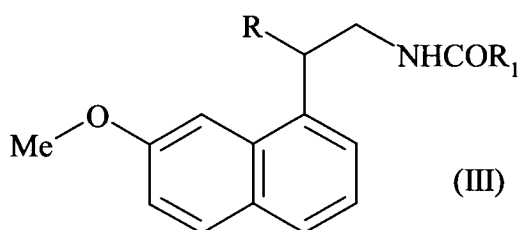
7- Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

- 21 -



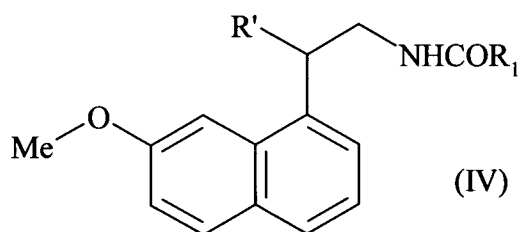
dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la revendication 1,  
 que l'on soumet à l'action du composé de formule  $R_1\text{COCl}$  dans laquelle  $R_1$  est tel que  
 défini dans la revendication 1 pour conduire aux composés de formule (I) qui peuvent  
 5 être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le  
 souhaite, en leurs 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.

**8-** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour  
 10 lesquels  $R_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un  
 ou plusieurs atomes de fluor, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ  
 le composé de formule (III) :

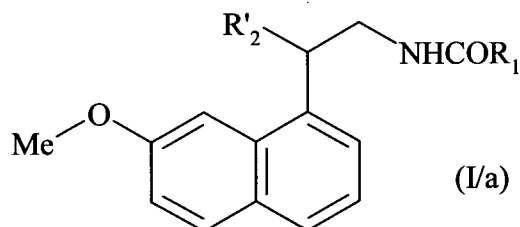


dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la revendication 1 et R représente un  
 15 groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements  
 OH,  
 que l'on soumet à l'action du chlorure de méthane sulfonyle pour conduire au composé  
 de formule (IV) :

- 22 -



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment et  $R'$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs groupements  $OSO_2Me$ , que l'on soumet à l'action du fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R'_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, composés de formule (I/a) qui peuvent être purifiés 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.

**9-** Compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un de leurs sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

**10-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

**11-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 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  
5 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  
vieillessement 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  
10 et dans le traitement des cancers.