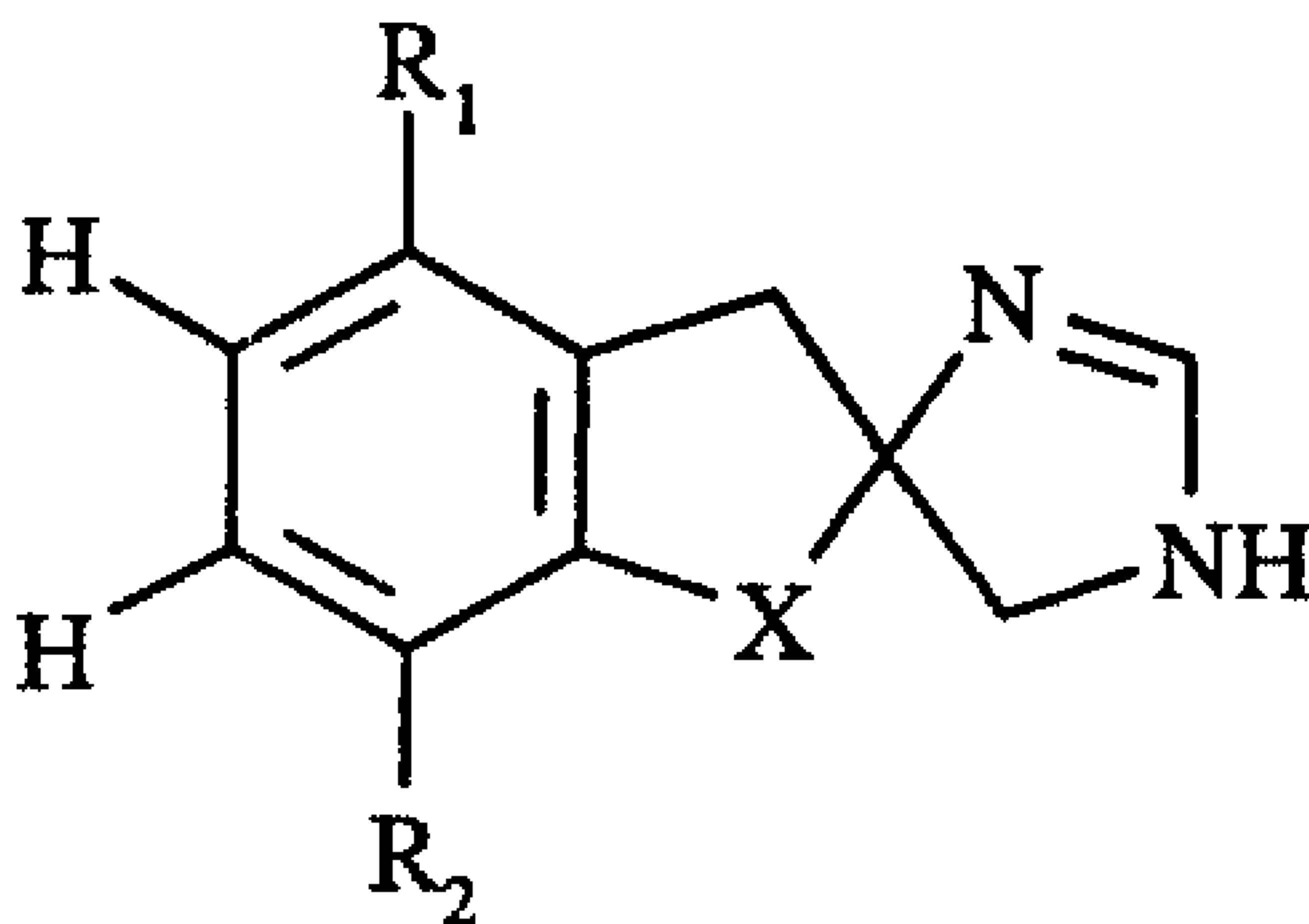




(22) Date de dépôt/Filing Date: 1994/07/18  
 (41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1995/01/21  
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2002/03/19  
 (30) Priorité/Priority: 1993/07/20 (93.08860) FR

(51) Cl.Int.<sup>5</sup>/Int.Cl.<sup>5</sup> C07D 235/02, A61K 31/415,  
C07D 491/107, C07D 495/10  
 (72) Inventeurs/Inventors:  
Descombes, Jean-Jacques, FR;  
Verbeuren, Tony, FR;  
Cordi, Alex, FR;  
Laubie, Michel, FR;  
Lacoste, Jean-Michel, FR  
 (73) Propriétaire/Owner:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR  
 (74) Agent: SWABEY OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE BENZOSPIROALCENE LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT  
 (54) Title: BENZOSPIROALKENE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS CONTAINING THEM



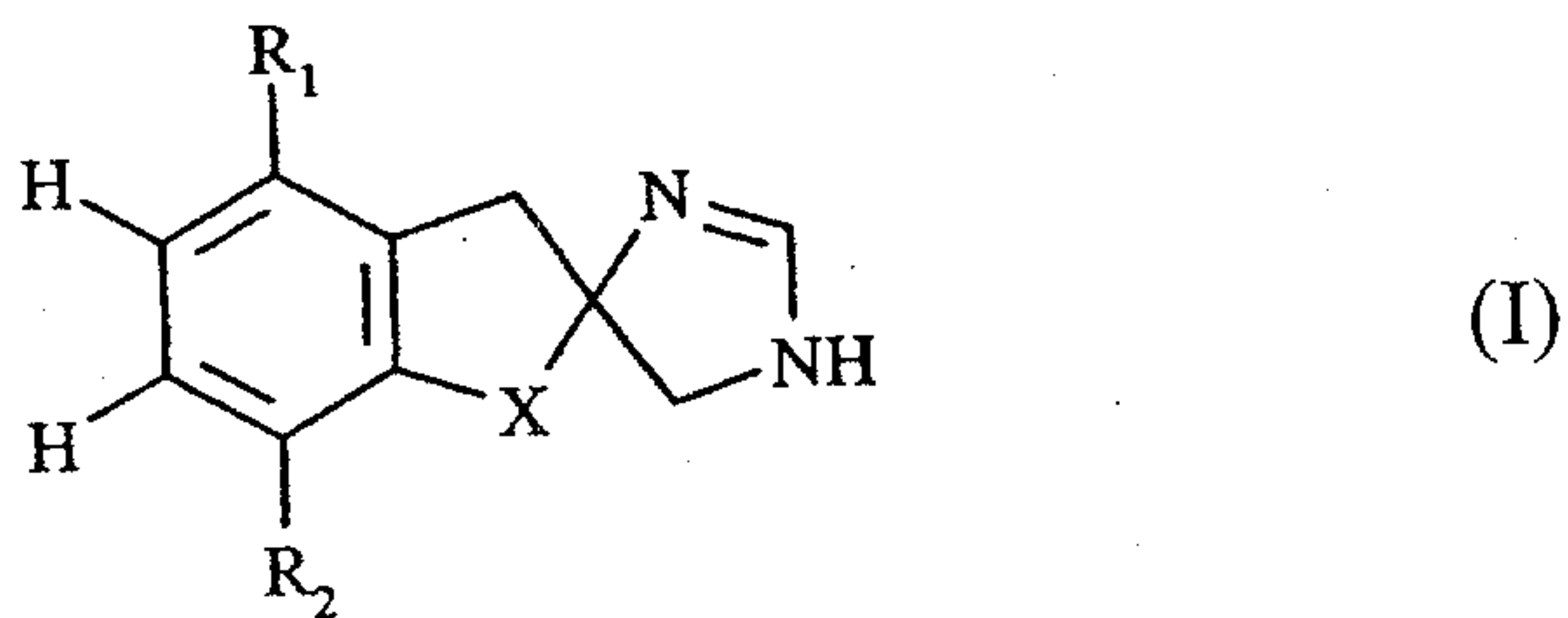
(I)

(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I) (voir formule I) dans laquelle: - X représente -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-; -SO-CH<sub>2</sub>- ou -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, - R<sub>2</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Ces composés sont utilisés comme médicaments.

## ABRÉGÉ

Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ,
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- R<sub>2</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ces composés sont utilisés comme médicaments.

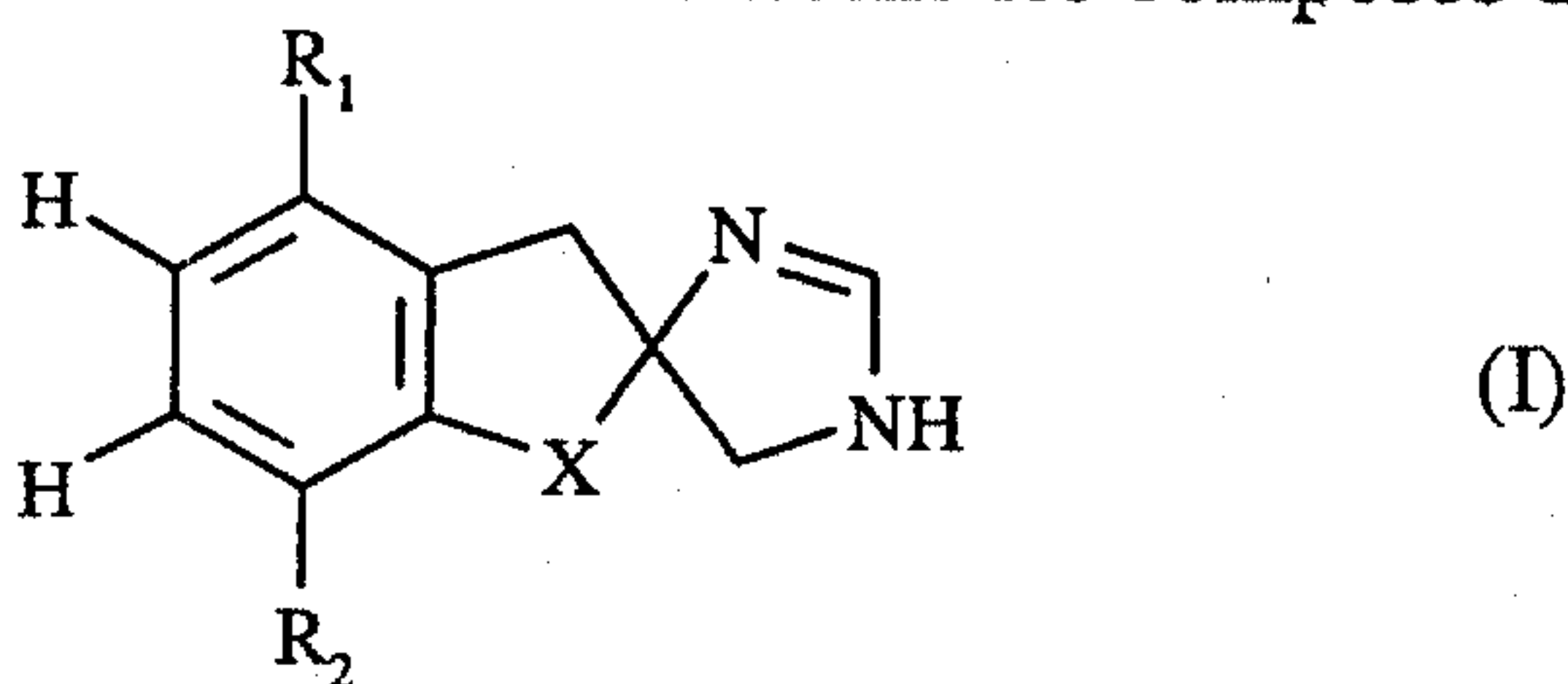
La présente invention concerne de nouveaux benzospiroalcènes, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent, ainsi que leur utilisation en tant qu'agonistes  $\alpha_1$  adrénergiques.

Le système nerveux adrénergique joue un rôle important à plusieurs niveaux, par exemple artériel, veineux, cardiaque, rénal et au niveau du système nerveux autonome central et périphérique. Dès lors, les produits capables d'intégrer avec les récepteurs adrénergiques peuvent induire un grand nombre de réponses physiologiques comme la vasoconstriction, la vasodilatation, l'augmentation ou la diminution du rythme cardiaque, la variation de la force de contraction du muscle cardiaque et des activités métaboliques. Différents composés adrénergiques ont été utilisés dans le passé pour modifier ces réponses physiologiques ou d'autres.

Dans le système nerveux central, la stimulation adrénergique est particulièrement utile pour compenser le déclin de la transmission neuronale induite dans le locus caeruleus par l'âge, la dépression ou les maladies dégénératives.

Les composés décrits dans la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent un profil d'agonistes  $\alpha_1$  adrénergiques. Cette propriété les rend utiles, comme l'ont indiqué P. TIMMERMANS et coll. dans "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Vol. III, p. 134-185, 1990 - C. HANSH Editor, Pergamon, Oxford 1990) et J. NOZULAK et Coll. (J. Med. Chem., 35, 480-489, 1992), comme sympathomimétiques, dans le traitement de l'hypotension, de l'hypersomnie et des troubles de la vigilance et de la mémoire, ainsi que comme vasoconstricteurs et pour remédier aux symptômes apparaissant dans les maladies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la chorée d'Huntington. L'utilité thérapeutique des produits de l'invention se base sur leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs adrénergiques et leur modulation sélective des fonctions adrénergiques dans différents tissus et organes.

Plus spécifiquement la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>- ou -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

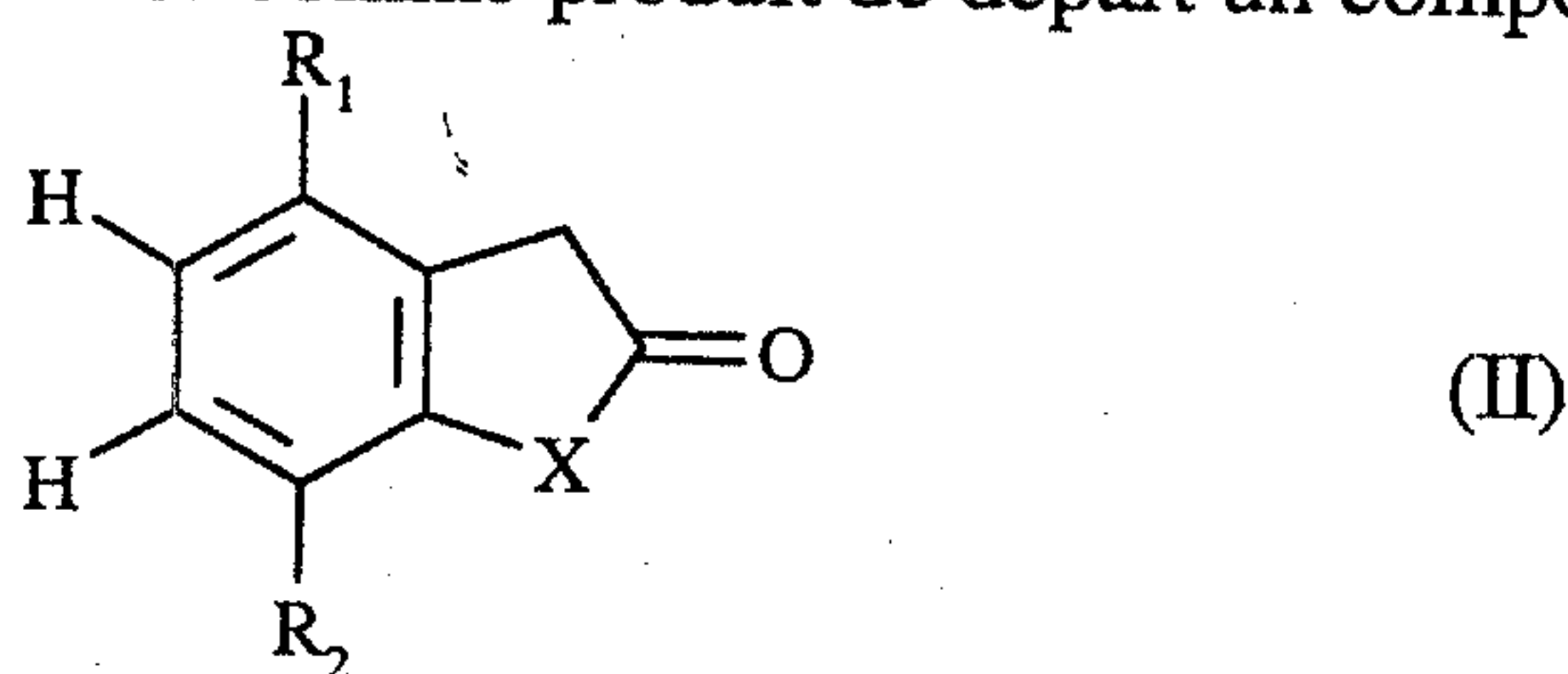
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- R<sub>2</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

5 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, lactique, malonique, succinique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, méthane sulfonique, etc...

10 Parmi les isomères éventuels des composés de formule (I), on peut citer les énantiomères, les diastéréoisomères, les épimères ainsi que les tautomères.

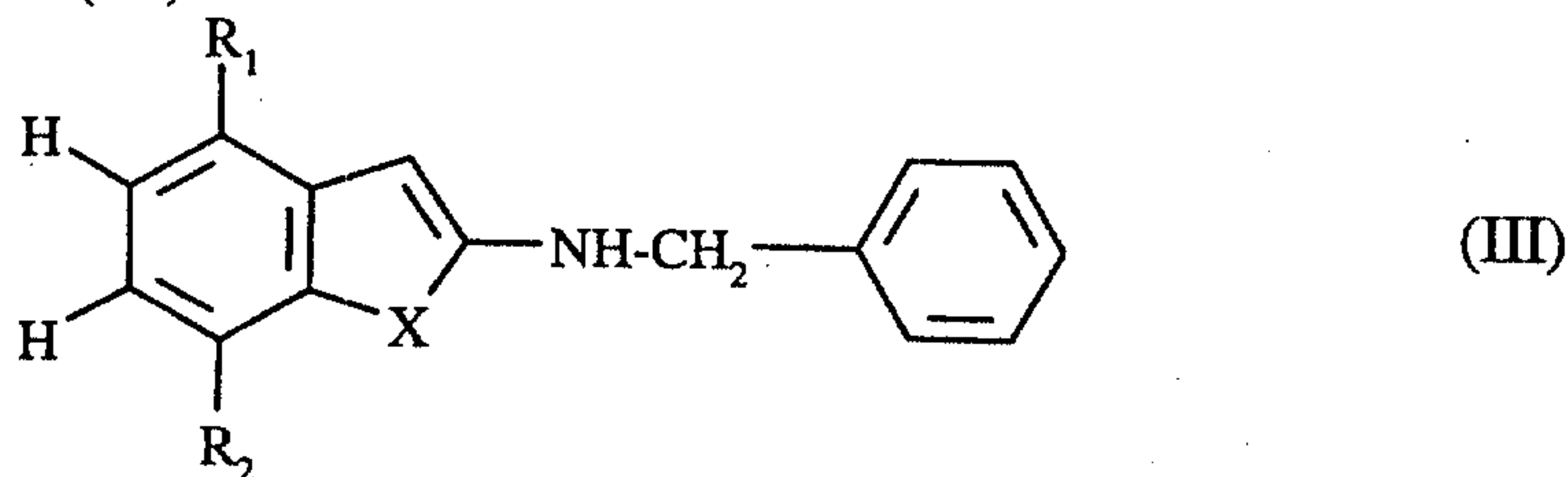
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I)

15 que l'on fait réagir :

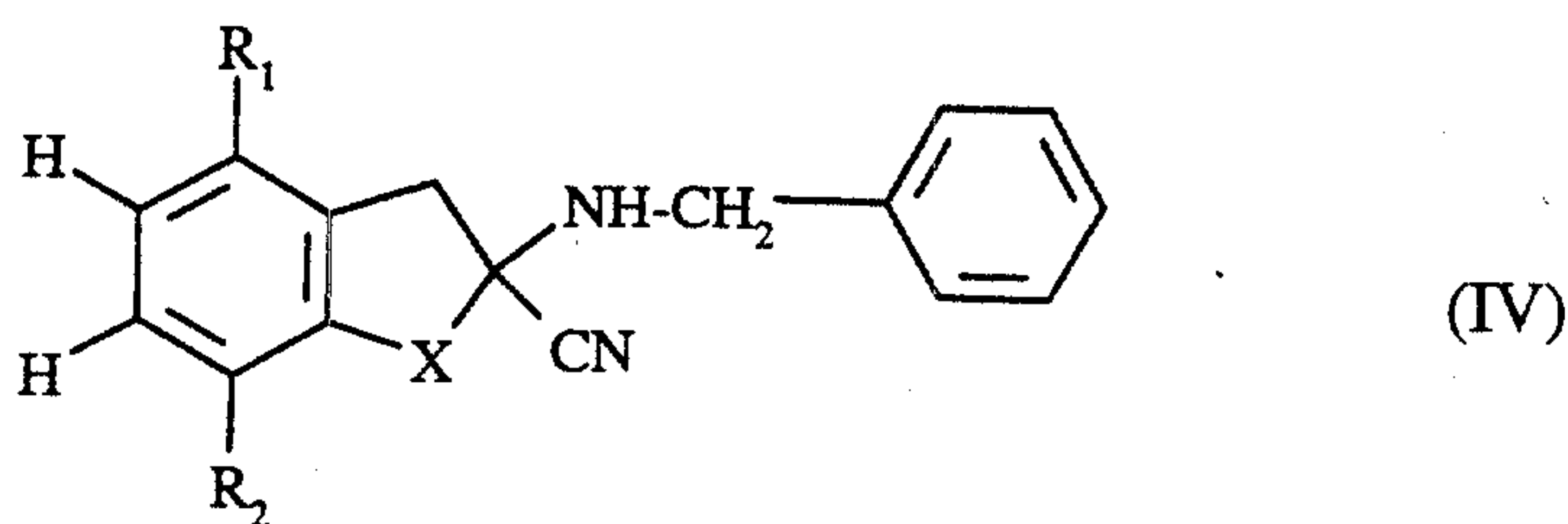
- soit avec de la benzylamine en présence d'acide paratoluènesulfonique pour conduire au composé de formule (III) :



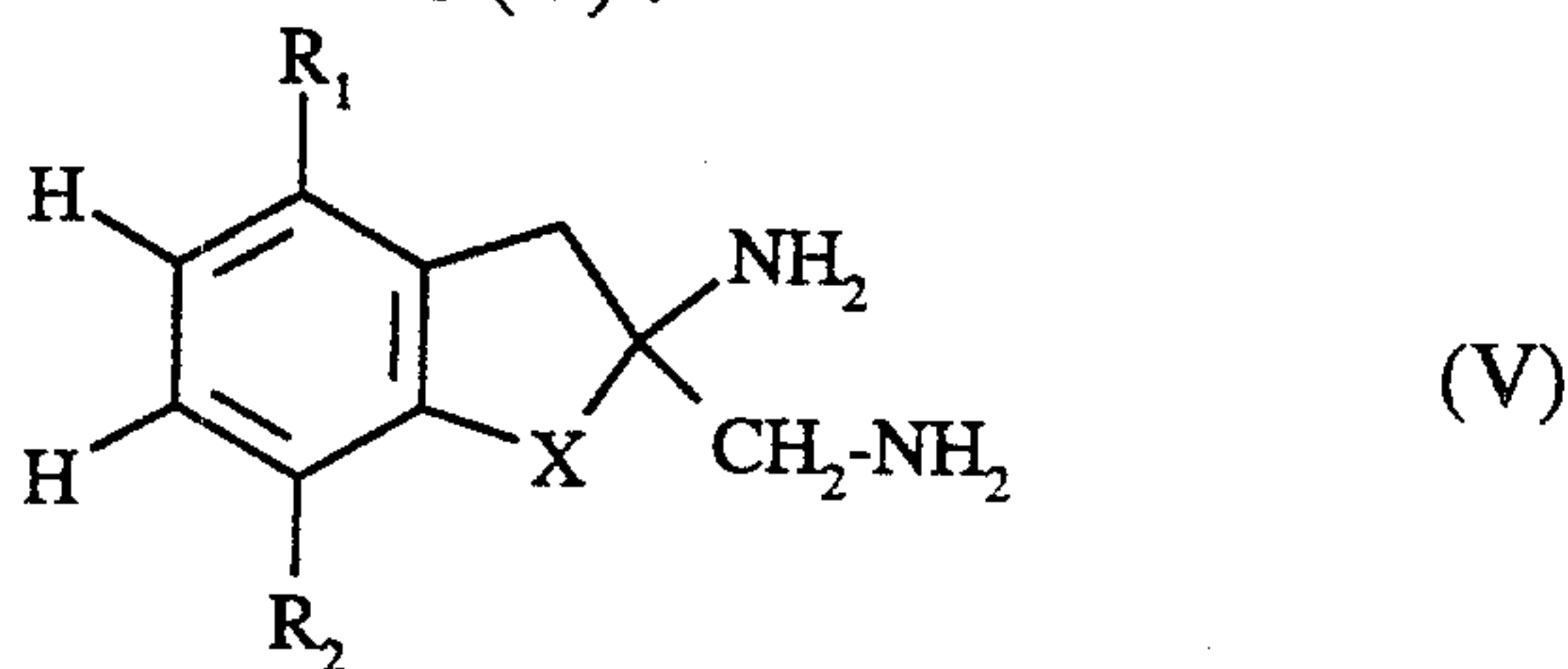
dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I)

20 que l'on fait réagir, sous atmosphère inerte, avec du cyanure de triméthylsilyle en présence d'iodure de zinc,

pour conduire au composé de formule (IV) :



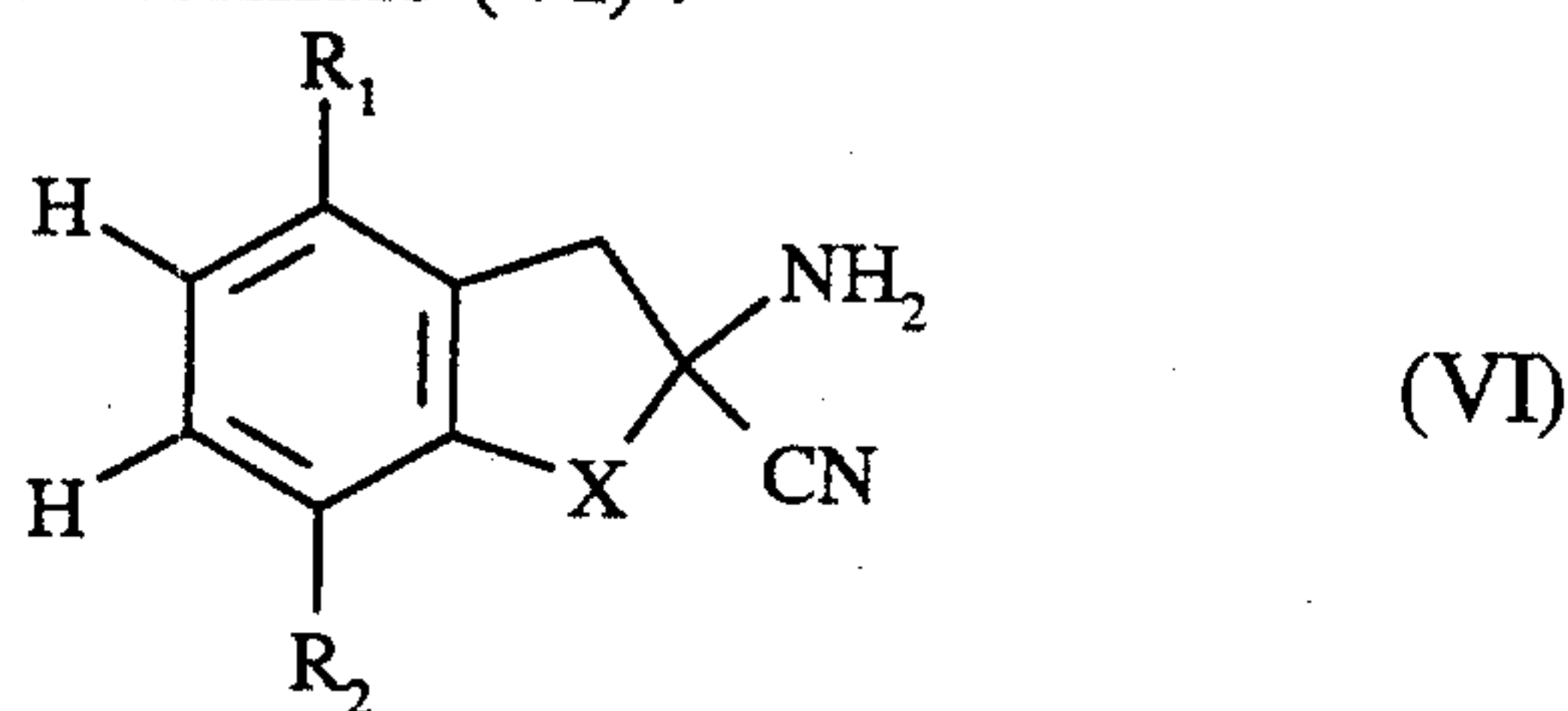
dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I), que l'on réduit à l'aide d'hydrure de lithium aluminium, puis par hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (V) :



5

dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I), - soit avec du cyanure de potassium en présence de chlorure d'ammonium en milieu inerte ou avec du cyanure de sodium en milieu acide, ou bien avec du cyanure de triméthylsilyle en présence d'iodure de zinc puis avec une solution alcoolique saturée en ammoniac,

10 pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I), que l'on réduit à l'aide d'hydrure de lithium aluminium pour conduire au composé de formule (V) décrit précédemment,

15 composé de formule (V),

que l'on fait réagir avec de la formamidine en milieu alcoolique ou un formiate d'alkyle, pour conduire au composé de formule (I),

que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,

dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon une technique classique de purification,

20 et que l'on transforme, éventuellement, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmacologiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiées, les comprimés sublingaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

- 5 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration.

Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

- 10 Les exemples suivants illustrent l'invention. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Le produit décrit dans la préparation A conduit à un produit de départ utile dans la préparation d'un composé de l'invention.

**Préparation A : 5-Méthylthio-8-méthoxy-3,4-dihydro-naphtalèn-2(1H)-one**

- 15 **Stade A : Spiro[(1,3-dioxolane)-2 : 2'-(8'-méthoxy-1',2',3',4'-  
tétrahydronaphtalène)]**

- 20 Une solution contenant 69 mmoles de 8-méthoxy-3,4-dihydro-naphtalèn-2(1H)-one, 75 mmoles d'éthylène glycol et 100 mg d'acide p.toluène sulfonique dans 500 ml de toluène est portée à reflux avec distillation azéotropique du mélange eau-toluène pendant 3 heures. Après refroidissement et évaporation sous vide, le résidu est repris par 100 ml d'éther éthylique. Après lavage à l'eau et évaporation, le produit attendu est obtenu sous forme d'huile par distillation du résidu sous vide.

Point d'ébullition : 122-125°C (p = 1,33 Pa)

**Stade B : Spiro[(1,3-dioxolane)-2 : 2'-(5'-iodo-8'-méthoxy-1',2',3',4'-  
tétrahydronaphtalène)]**

- 25 A une solution chauffée à 50°C contenant 35 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 200 ml d'acide acétique sont additionnées, goutte à goutte et simultanément, une solution de 108 mmoles d'iode dans 1 litre d'acide acétique et une solution de 56 mmoles de

diacétate mercurique dans 1 litre d'acide acétique à une température ne dépassant pas 55°C. L'ensemble est agité 30 minutes à cette température, puis 2 heures à 20°C. L'acide acétique est évaporé sous vide et le résidu repris par une solution d'iodure de potassium à 10 %. Après filtration, le résidu est repris par une solution ammoniacale et extrait par du dichlorométhane.

5 La phase organique est séchée, évaporée et conduit au produit attendu sous forme solide.

Point de fusion : 88-90°C

**Stade C : Spiro[(1,3-dioxolane)-2 : 2'-(5'-méthylthio-8'-méthoxy-1',2'-3',4'-tétrahydronaphtalène)]**

A une suspension contenant 184 mmoles de méthane-thiolate de lithium fraîchement préparée dans 180 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) sont ajoutées 18 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 90 ml de DMSO puis 286 mmoles d'oxyde cuivreux. Le mélange est agité 5 heures à 80°C, sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, le précipité est filtré, le filtrat concentré et le résidu ainsi obtenu repris par du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu après purification du

10

15 résidu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant la dichlorométhane comme éluant.

Point de fusion : 42-44°C

**Stade D : 5-Méthylthio-8-méthoxy-3,4-dihydro-naphtalèn-2(1H)-one**

Une solution contenant 20 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 50 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 30 % est chauffée 3 heures à 90°C. Après refroidissement, le mélange est versé sur de l'eau glacée. Le produit attendu est obtenu par filtration de précipité et lavage à l'eau.

20

Point de fusion : 88-90°C

**Exemple 1 : Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5',8'-diméthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate**

25

**Stade A : 2-Benzylamino-5,8-diméthoxy-3,4-dihydronaphtalène**

Un mélange contenant 82 mmoles de 5,8-diméthoxy-3,4-dihydro-naphtalèn-2(1H)-one, 82 mmoles de benzylamine et 0,20 g d'acide p.toluène sulfonique est porté au reflux avec

distillation azéotropique du mélange eau/toluène. Après 2 heures de chauffage, le milieu est refroidi, filtré et le solvant évaporé sous vide et conduit au produit attendu sous forme d'huile.

**Stade B : 2-Benzylamino-2-cyano-5,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène**

5 A une solution maintenue sous azote contenant 80 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 400 ml de dichlorométhane sont ajoutées successivement 80 mmoles de cyanure de triméthylsilyle et 1 g d'iodure de zinc. Le mélange est agité à 20°C pendant une nuit puis lavé par de l'eau. Après séchage de la phase organique et évaporation, le produit attendu est obtenu sous forme d'huile.

10 **Stade C : 2-Benzylamino-2-aminométhyl-5,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène**

15 A une suspension contenant 140 mmoles d'hydrure de lithium aluminium dans 350 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, 70 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 100 ml de THF anhydre sont ajoutées goutte à goutte à une température ne dépassant pas 20°C. Après 2 heures d'agitation, le mélange est refroidi à 0°C puis hydrolysé par addition successive de 6 ml d'eau, de 6 ml de soude 2N et de 12 ml d'eau. La suspension résultante est filtrée, le filtrat concentré. Le résidu huileux ainsi obtenu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée par de l'eau et extraite par une solution d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude à 35 % et extraite par de l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation, on obtient le produit attendu sous forme d'huile.

20 **Stade D : 2-Amino-2-aminométhyl-5,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène**

Une suspension contenant 30 mmoles du composé obtenu au stade précédent, 125 mmoles de formiate d'ammonium et 6 g de palladium sur charbon à 10 % dans 250 ml de méthanol est chauffée au reflux sous agitation pendant 90 minutes. Après refroidissement, filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient le produit attendu sous forme d'huile.

25 **Stade E : Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5',8'-diméthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate**

30 Un mélange contenant 26 mmoles du composé obtenu au stade précédent, 27 mmoles d'acétate de formamidine dans 150 ml d'éthanol est agité à 20°C sous azote pendant 10 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 100 ml d'acide chlorhydrique 1N. Cette phase organique est lavée par de l'acétate d'éthyle et alcalinisée par de la soude à

35 %. Après extraction par de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, concentrées et conduisent à un résidu solide. Ce résidu est dissous dans 80 ml d'éthanol et traité par un équivalent d'acide fumarique dissous dans 50 ml d'éthanol. Après évaporation du solvant, le produit attendu cristallise dans de l'éthanol.

Point de fusion : 185-188°C

Microanalyse élémentaire :

|           | C %   | H %  | N %  |
|-----------|-------|------|------|
| calculé   | 59,66 | 6,12 | 7,73 |
| 10 trouvé | 59,41 | 6,07 | 7,74 |

Les exemples 2, 3 et 4 ont été obtenus selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant les produits de départ correspondants.

**Exemple 2 :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'(5'-éthoxy-8'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate

15 Point de fusion : 174-178°C

Microanalyse élémentaire :

|         | C %   | H %  | N %  |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 58,06 | 6,03 | 6,45 |
| trouvé  | 58,07 | 6,10 | 6,50 |

20 **Exemple 3 :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5',8'-diéthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate

Point de fusion : 196-198°C

Microanalyse élémentaire :

|            | C %   | H %  | N %  |
|------------|-------|------|------|
| 25 calculé | 61,53 | 6,71 | 7,17 |
| trouvé     | 61,40 | 6,97 | 7,06 |

**Exemple 4 :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(4',7'-diméthoxyindane)], 1/2 fumarate

Point de fusion : 224-228°C

Microanalyse élémentaire :

|         | C %   | H %  | N %  |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 62,06 | 6,25 | 9,65 |
| trouvé  | 61,50 | 6,24 | 9,43 |

5 **Exemple 5 :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate

**Stade A : 2-Amino-2-cyano-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène**

A une solution maintenue sous azote et sous agitation contenant 110 mmoles de 5-méthoxy-3,4-dihydro-naphtalèn-2(1H)-one dans 90 ml de méthanol et 50 ml d'eau, sont  
10 ajoutées successivement 112 mmoles de cyanure de potassium et 116 mmoles de chlorure d'ammonium. L'ensemble est agité 20 heures à 20°C puis concentré sous vide. Le résidu est repris par 200 ml d'acétate d'éthyle. Cette phase est alors lavée par de l'eau et extraite par de l'acide chlorhydrique 1N. La phase acide est alcalinisée par de la soude à 35 % et extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées et évaporées sous vide et  
15 conduisent au produit attendu sous forme solide.

Point de fusion : 97°C

**Stade B : 2-Amino-2-aminométhyl-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène**

A une suspension contenant 162 mmoles d'hydrure de lithium aluminium dans 200 ml de THF anhydre est additionnée, goutte à goutte, une solution contenant 70 mmoles du composé  
20 décrit au stade précédent dans 80 ml de THF, à une température ne dépassant pas 20°C. Après 1 heure d'agitation, le mélange refroidi à 0°C est hydrolysé par addition successive de 5,5 ml d'eau, 5,5 ml de soude 2N et 96 ml d'eau. La suspension résultante est filtrée et le filtrat évaporé. Le résidu huileux est alors dissous dans 250 ml d'acétate d'éthyle. Cette phase est lavée par de l'eau, extraite par de l'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses sont alors  
25 alcalinisées par de la soude à 35 % et extraites par de l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation des phases organiques, le produit attendu est obtenu sous forme d'huile.

**Stade C :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1 à partir du  
30 composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 188-190°C

Microanalyse élémentaire :

|          | C %   | H %  | N %  |
|----------|-------|------|------|
| calculé  | 61,44 | 6,07 | 8,43 |
| 5 trouvé | 61,23 | 6,02 | 8,34 |

**Exemple 6 :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5'-méthylthio-8'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate

**Stade A :** 2-Amino-2-cyano-5-méthylthio-8-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro naphtalène

10 A un mélange, sous agitation, contenant 9 mmoles du composé décrit dans la préparation A et 29 mmoles de cyanure de sodium dans 50 ml d'eau et 40 ml d'éther éthylique est ajouté, goutte à goutte, 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après 1 heure d'agitation à 20°C, la phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée et évaporée. L'huile obtenue est alors traitée par une solution méthanolique d'ammoniac (3,5 M), sous agitation, en milieu fermé, pendant 6 heures à 20°C. Après évaporation du solvant, l'huile est reprise par de l'éther éthylique et extraite par de l'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses sont alcalinisées par de la soude à 35 % puis extraites par de l'éther éthylique. Le produit attendu est alors obtenu sous forme solide après séchage et évaporation de la phase organique.

Point de fusion : 128-130°C

20 **Stade B :** 2-Amino-2-aminométhyl-5-méthylthio-8-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro naphtalène

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 5 en utilisant le composé décrit au stade précédent.

**Stade C :** Spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5'-méthylthio-8'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], fumarate

25 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 5 en utilisant le composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 188-190°C

Microanalyse élémentaire :

|         | C %   | H %  | N %  | S %  |
|---------|-------|------|------|------|
| calculé | 57,13 | 5,86 | 7,40 | 8,47 |
| trouvé  | 57,05 | 6,01 | 7,50 | 8,53 |

5 **Exemple 7 : Spiro [(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5',8'-diméthoxy-1',2',3',4'-  
tétrahydronaphtalène)], fumarate, isomère  $\alpha$**

Le produit attendu est obtenu par dédoublement du composé décrit dans l'exemple 1 au moyen d'acide [+] -dibenzoyl-D-tartrique et par recristallisations successives dans l'éthanol. La pureté énantiomérique est contrôlée par chromatographie sur colonne chirale DIACEL-OG\* en utilisant comme éluant un mélange isopropanol/n-heptane/diéthylamine (20/80/0,1). Le sel est alors partagé entre la soude 1N et le dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Après séchage et évaporation des phases organiques, le résidu est repris par une solution éthanolique contenant un équivalent d'acide fumarique et l'ensemble est porté à reflux. Le produit attendu est obtenu après refroidissement et filtration sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 187-188°C

Microanalyse élémentaire :

|           | C %   | H %  | N %  |
|-----------|-------|------|------|
| calculé   | 59,66 | 6,12 | 7,73 |
| 20 trouvé | 59,59 | 6,08 | 7,65 |

**Exemple 8 : Spiro [(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5',8'-diméthoxy-1',2',3',4'-  
tétrahydronaphtalène)], fumarate, isomère  $\beta$**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 par dédoublement du composé décrit dans l'exemple 1 au moyen d'acide [-] -dibenzoyl-L-tartrique.

25 Point de fusion : 187-188°C

Microanalyse élémentaire :

|         | C %   | H %  | N %  |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 59,66 | 6,12 | 7,73 |
| trouvé  | 59,36 | 6,09 | 7,74 |

\* Marque de commerce

### Etude pharmacologique des composés de l'invention

#### Exemple 9 : Etude in vitro sur les artères fémorales et les veines saphènes de chien

La technique utilisée s'inspire de celle décrite par FOWLER et Coll. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 229, 712-718, 1984). Des chiens bâtards mâles ou femelles d'environ 15-25 kg ont été  
5 utilisés comme source d'organes. Les animaux sont anesthésiés au pentobarbital (30 mg/kg, en intraveineux). Les pates sont incisées et les vaisseaux prélevés. Ils sont placés dans du liquide de Krebs-Ringer (NaCl 118 mM ; NaHCO<sub>3</sub> 25 mM ; Glucose 10 mM ; KCl 4,7 mM ; CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM ; MgSO<sub>4</sub> 1,19 mM ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,14 mM) à température ambiante et sous  
10 bullage de carbogène (95 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>). Ces vaisseaux sont alors soigneusement débarrassés de leur graisse puis découpés en anneaux de 2 mm de large et montés sous une tension de base de 4 g (artères fémorales) ou 1 g (veines saphènes) dans des cuves thermostatées à 37°C contenant du liquide de Krebs-Ringer constamment bullé par du carbogène. Un crochet inférieur constitue le point fixe, tandis que le crochet supérieur est  
15 relié à un capteur de force isométrique. Les variations de tension sont digitalisées, stockées sur disque et traitées par un système informatique. Après montage, les organes sont laissés en repos pendant 90 minutes, des rinçages étant effectués toutes les 30 min. Après réajustement de la tension de base, une contraction est provoquée par une dose unique de KCl (100 mM). Après stabilisation, lavages et retour à la ligne de base, une contraction est provoquée par une  
20 dose unique de phényléphrine (concentration submaximale) afin de régulariser les contractions suivantes. Après lavage et retour à la ligne de base, une courbe effet/concentration est réalisée par une adjonction de doses cumulatives d'agoniste (l'espacement entre les doses est d'un demi-log). Cette expérience permet de calculer la concentration efficace 50 % (EC<sub>50</sub>) de la manière suivante : les valeurs de tension sont d'abord converties en pourcentages par rapport à l'effet maximum provoqué par 100 mM de  
25 KCl. Cette EC<sub>50</sub> est déterminée par régression non linéaire par la méthode SIMPLEX (M.S. CACECI, Byte, 340-362, 1984), calculée suivant le modèle de la loi d'action de masse de L. MICHAELIS et M.L. MENTEN (Biochem. Zeitschrift, 49, 333-369, 1913).

$E = (E_{max} * C^n) / (EC^{n+} + C^n)$  avec E = effet ; E<sub>max</sub> = effet maximum ;

C = concentration ; EC = EC<sub>50</sub> ; n = nombre de HILL

30 Les produits de l'invention contractent les artères et les veines de chien. Le maximum de ces contractions se rapproche de celui obtenu avec le KCl. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Exemple | ARTERE                         |                | VEINE                          |                |
|---------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
|         | EC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | Max<br>(% KCl) | EC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | Max<br>(% KCl) |
| 1       | 0,16                           | 72             | 0,2                            | 100            |
| 5       | 1,5                            | 93             | 6,4                            | 100            |
| 6       | 0,08                           | 85             | 0,8                            | 98             |
| 7       | 0,03                           | 95             | 0,12                           | 109            |

### **Exemple 10 : Etude in vivo chez le RAT AMYELE**

Des rats Sprague Dawley mâles (300-400 g) sont anesthésiés à l'éther. La trachée est canulée, la moëlle épinière est détruite au moyen d'une tige en acier et l'animal est immédiatement mis sous respiration artificielle. Les nerfs vagues sont sectionnés. Les artères carotides sont ligaturées, un cathéter est placé dans l'une et sert à enregistrer la pression artérielle. Trois autres cathéters sont placés dans les veines jugulaires et la veine du pénis et servent aux injections. La température des animaux est maintenue à 36°C. L'animal est prétraité par une injection de tertatolol (100  $\mu$ g/kg). L'animal est également prétraité 10 minutes après par le prazosin (100  $\mu$ g/kg) ou la yohimbine (1 mg/kg) lorsque l'on veut déterminer les propriétés  $\alpha_1$  ou  $\alpha_2$ -adrénergiques du produit. Dix minutes plus tard, des doses cumulatives croissantes de produit sont injectées toutes les 20 secondes. Les variations de pression artérielles sont détectées à l'aide d'une cellule de pression P23XL Statham et sont enregistrées. Les valeurs de pression sont exprimées en mm Hg. Cette expérience permet de calculer la concentration augmentant la pression de 20 mm Hg ( $C_{20}$ ) par régression non linéaire suivant le modèle de la loi d'action de masse de Michaelis et Menten comme décrit ci-dessus. L'effet maximum obtenu est ensuite converti en pourcentage par rapport à l'effet maximum provoqué par la phényléphrine. Les composantes  $\alpha_1$  ou  $\alpha_2$ -adrénergiques du produit sont appréciées à l'aide du rapport des  $C_{20}$  obtenues en présence de prazosin ou de yohimbine sur les valeurs obtenues en absence de ces antagonistes. Chez le rat amyélé, les produits de l'invention induisent des hypertensions qui sont inhibées plus par le prazosin que par la yohimbine. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

| Exemple | $C_{20}$ ( $\mu$ g/kg)<br>Contrôle | Ratio<br>$C_{20}$ traité / $C_{20}$ contrôle |           |
|---------|------------------------------------|--|-----------|
|         |                                    | Prazosin                                     | Yohimbine |
| 1       | 0,009                              | 97   | 11        |
| 2       | 0,06                               | 22   | 5         |
| 3       | 0,6                                | 24   | 8         |

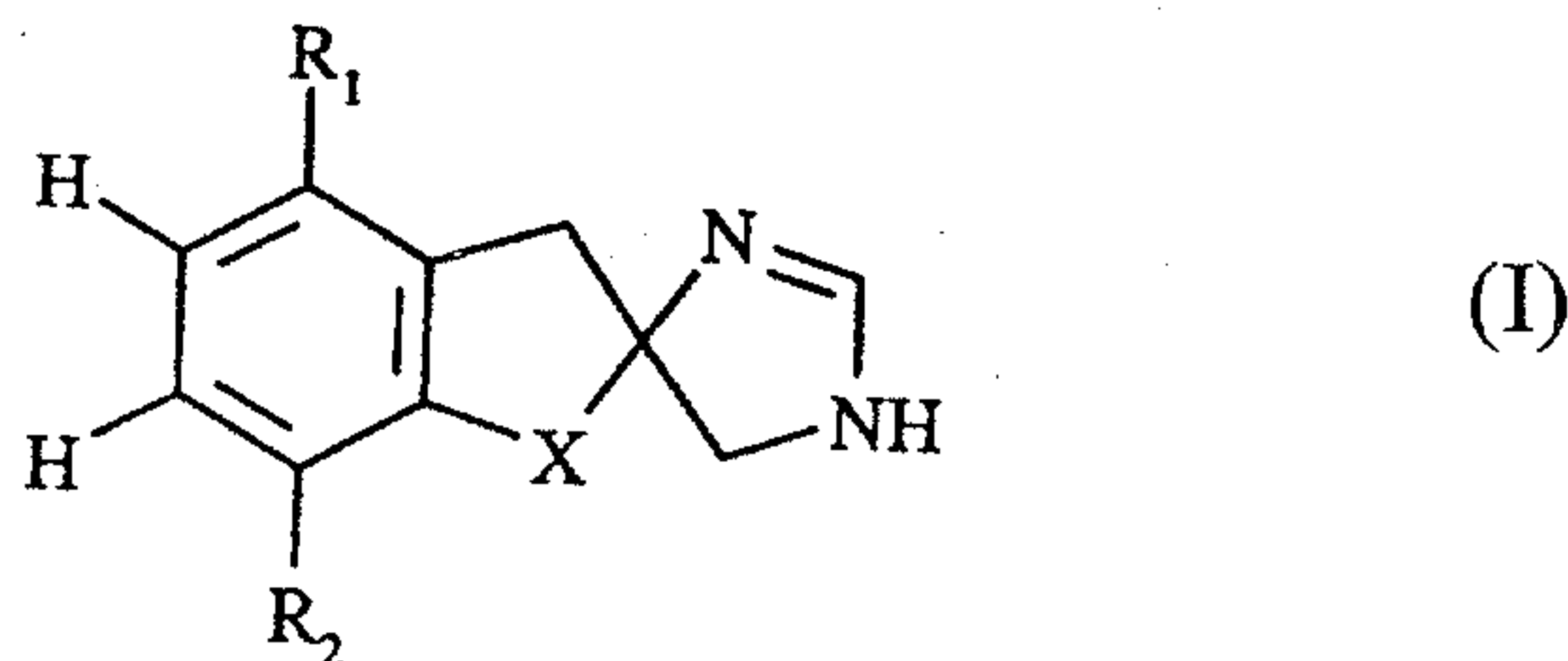
**Exemple 11 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

|   |                              |       |
|---|------------------------------|-------|
|   | Composé de l'exemple 1 ..... | 10 g  |
|   | Hydroxypropylcellulose.....  | 2 g   |
| 5 | Amidon de blé .....          | 10 g  |
|   | Lactose.....                 | 100 g |
|   | Stéarate de magnésium .....  | 3 g   |
|   | Talc.....                    | 3 g   |

## REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

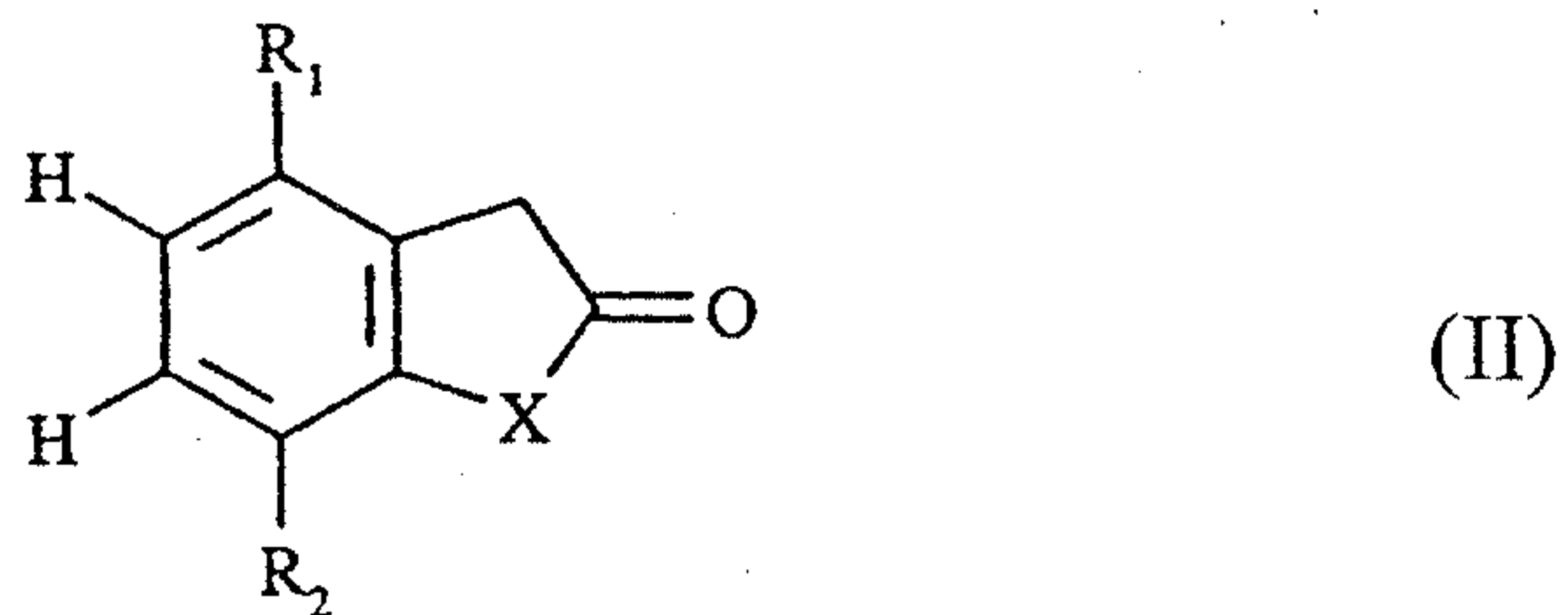
- X représente  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ,
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- R<sub>2</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que X représente  $-(\text{CH}_2)_2-$ , leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ène)-5 : 2'-(5',8'-diméthoxy-1',2',3',4'-tétrahydronaphtalène)], ses isomères optiques ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

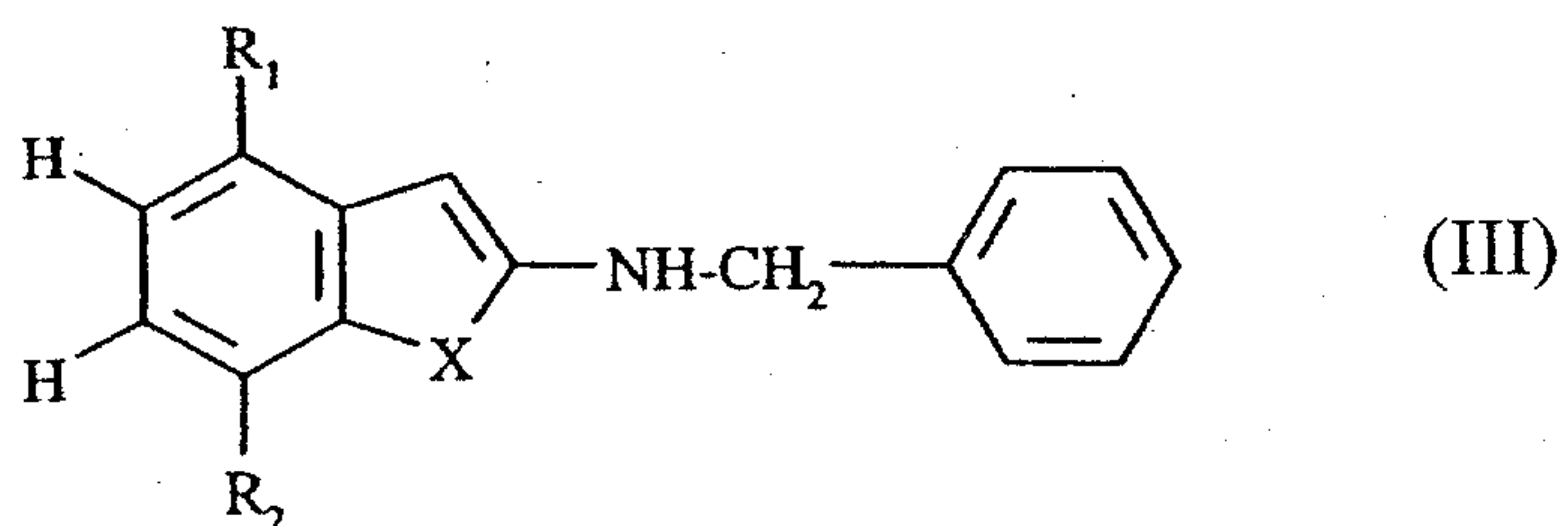
4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I)

que l'on fait réagir :

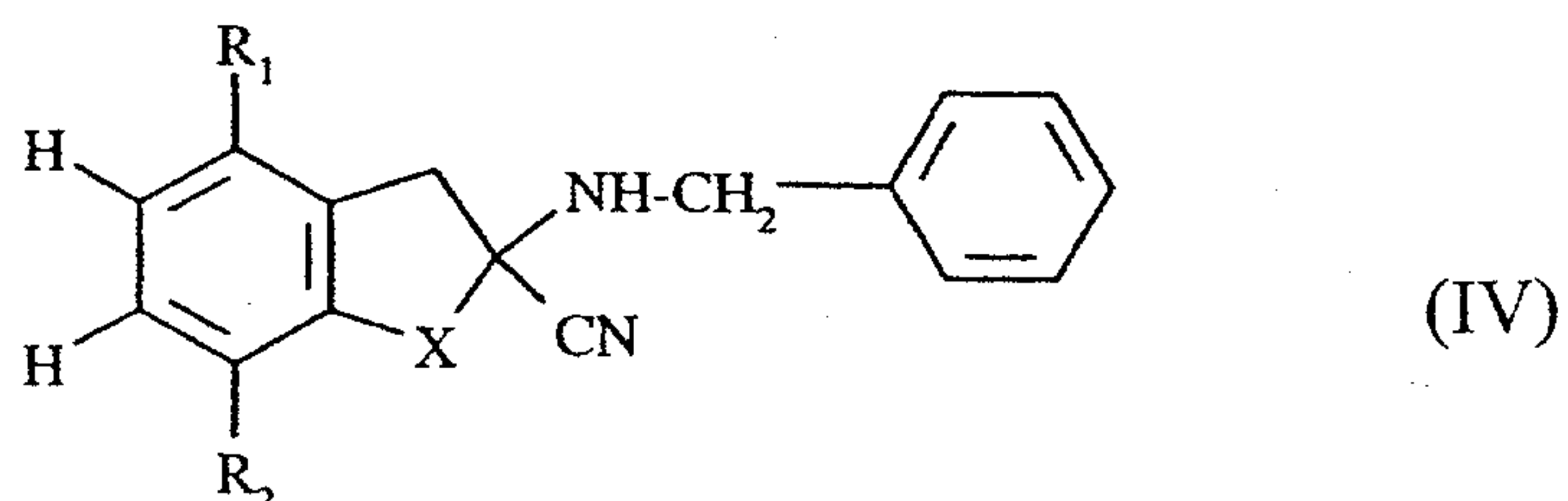
- soit avec de la benzylamine en présence d'acide paratoluènesulfonique pour conduire au composé de formule (III) :



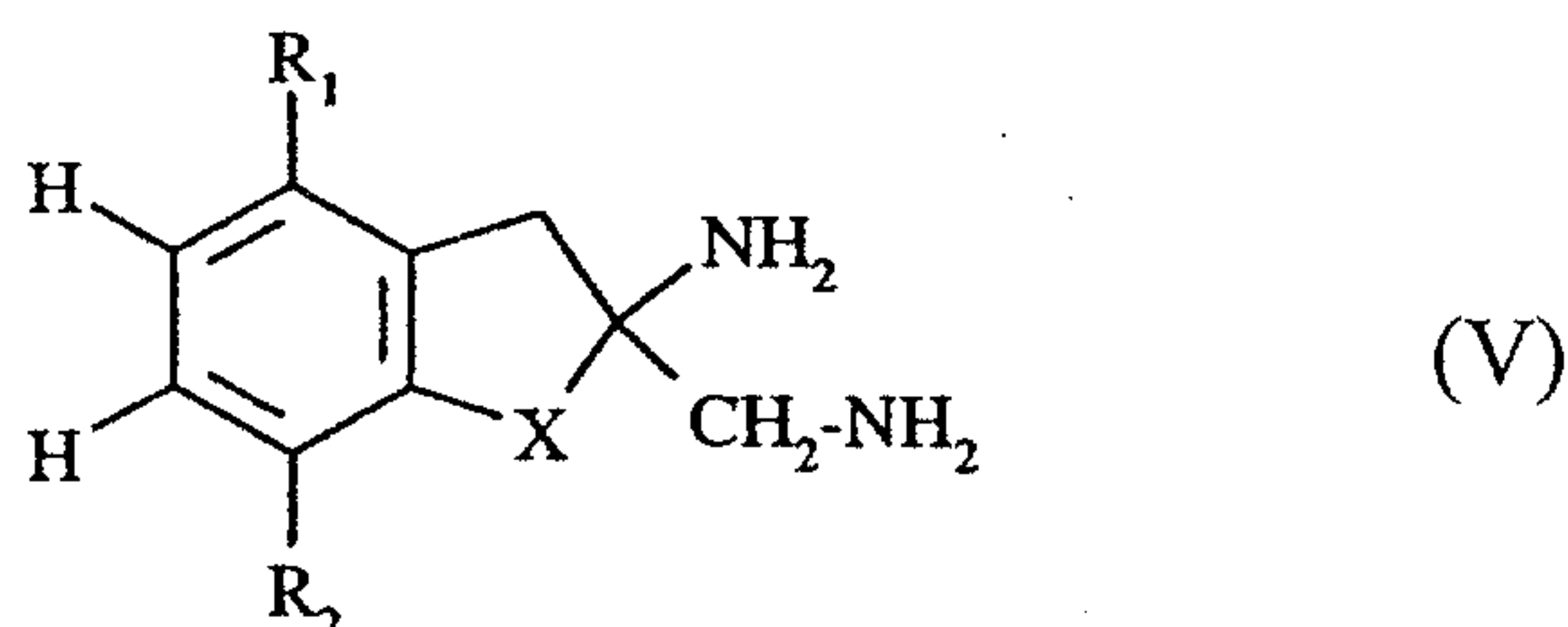
dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I)

que l'on fait réagir, sous atmosphère inerte, avec du cyanure de triméthylsilyle en présence d'iodure de zinc,

pour conduire au composé de formule (IV) :

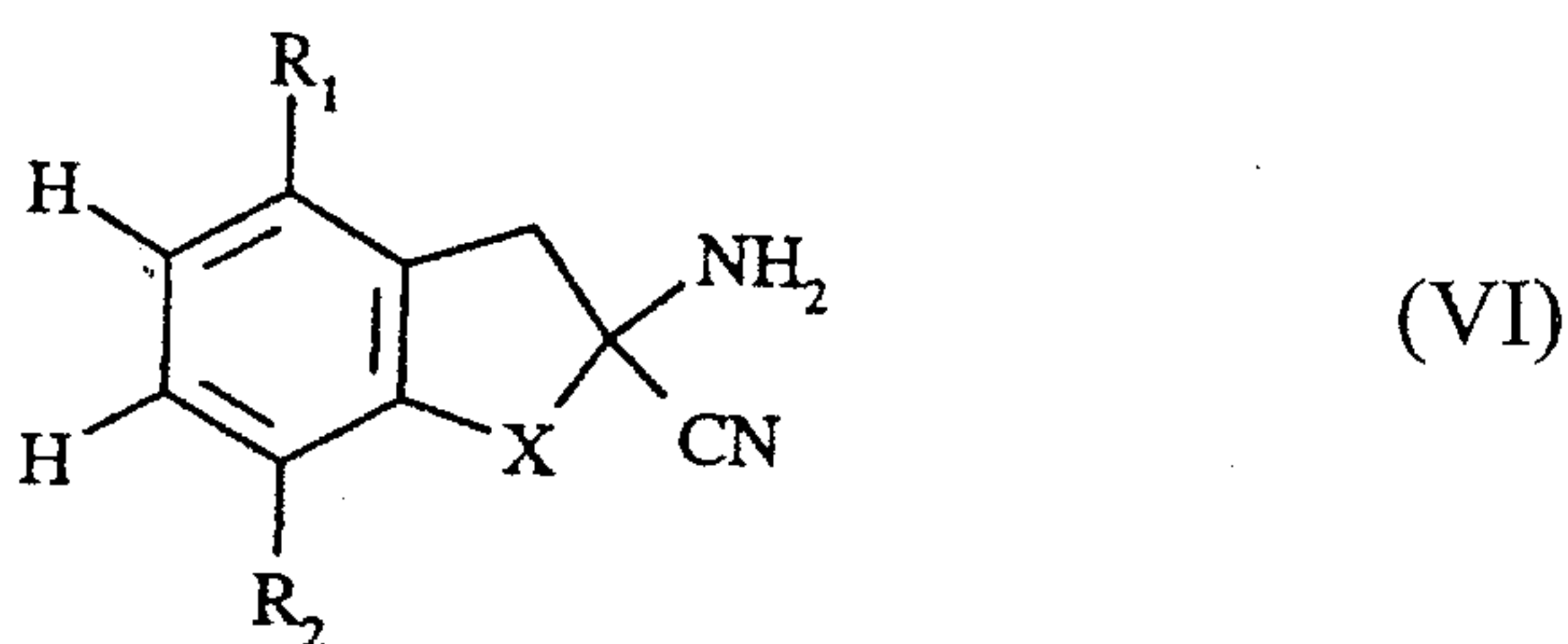


dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I), que l'on réduit à l'aide d'hydrure de lithium aluminium, puis par hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I), - soit avec du cyanure de potassium en présence de chlorure d'ammonium en milieu inerte ou avec du cyanure de sodium en milieu acide, ou bien avec du cyanure de triméthylsilyle en présence d'iodure de zinc puis avec une solution alcoolique saturée en ammoniac,

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I), que l'on réduit à l'aide d'hydrure de lithium aluminium pour conduire au composé de formule (V) décrit précédemment,

composé de formule (V),

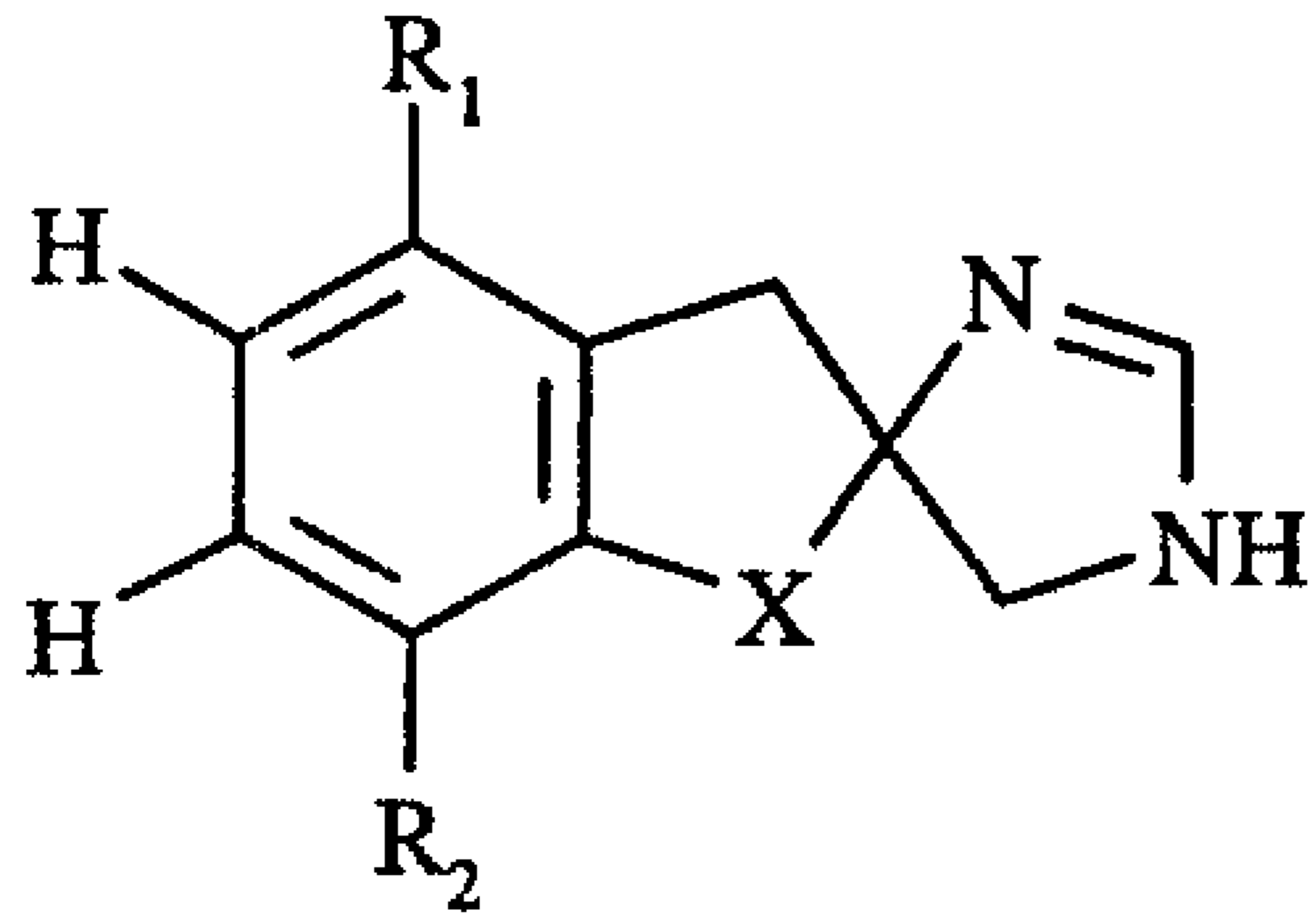
que l'on fait réagir avec de la formamidine en milieu alcoolique ou un formiate d'alkyle, pour conduire au composé de formule (I),

que l'on purifie, le cas échéant,

dont on sépare les isomères optiques, et que l'on transforme, éventuellement, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 utilisé en tant qu'agoniste  $\alpha_1$  adrénergique dans le traitement de l'hypotension, de l'hypersomnie, des troubles de la vigilance et de la mémoire ainsi que des symptômes apparaissant dans les maladies dégénératives.



①