

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 460 301

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21) N° 79 17450

Se référant : au brevet d'invention n° 78 22353 du 28 juillet 1978.

(54) Dérivés de fluorènes et fluoranthènes et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 471/16; A 61 K 31/505.

(22) Date de dépôt..... 5 juillet 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

**(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 23-1-1981.**

(71) Déposant : SYNTHELABO, résidant en France.

**(72) Invention de : Régis Dupont, Patrick Lardenois, Claude Morel, Jonathan Frost et Gabor Istvan
Koletar.**

(73) Titulaire : *Idem* (71)

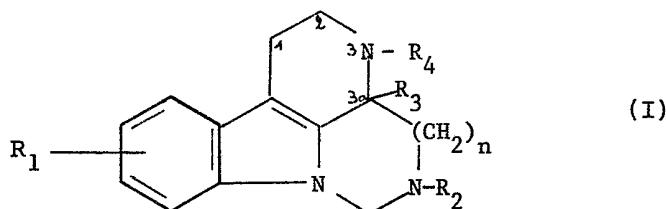
**(74) Mandataire : Thouret,
58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13.**

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Le présent certificat d'addition a pour objet des dérivés d'octahydro-triazacyclo-heptafluorènes et de triazafluoranthènes, sous forme de racémates ou d'énanthiomères, leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Dans le brevet principal ont été décrits les composés répondant à la formule (I)

10



15

dans laquelle

n est 1 ou 2,

20

R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un alkyle,

R₂ est un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou benzyle portant éventuellement un atome d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy,

25

R₃ est un atome d'hydrogène ou un alkyle,

R₄ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, acyle ou aroyle, les alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

30

Le présent certificat d'addition a pour objet des composés qui illustrent la formule (I), les composés pour lesquels R₁ est un radical alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone et n, R₂, R₃ et R₄ ont les significations données ci-dessus et les composés pour lesquels R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical acyle, alcoxycarbonyle ou alkylaminocarbonyle, R₁ est un atome d'hydrogène, d'halogène, un alkyle ou un alcoxy, et n, R₃ et R₄ ont les significations données ci-dessus. Les composés possèdent un carbone asymétrique en position 3a. Les racémates et les énanthiomères des composés (I) font partie de l'invention.

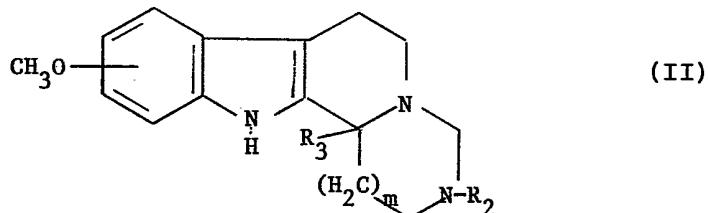
35

Les composés nouveaux pour lesquels R₂ est un radical acyle, alcoxycarbonyle ou alkylaminocarbonyle sont préparés à partir du composé (I) correspondant dans lequel R₂ est le radical benzyle,

par débenzylation effectuée en présence de palladium sur charbon sous une pression de 3 à 4 kg/cm² d'hydrogène ; puis par réaction du composé obtenu avec un composé porteur du groupe R₂ (chloroformiate d'alkyle, anhydride d'acide, chlorure d'acide, isocyanate d'alkyle).

5 Les composés nouveaux pour lesquels R₁ est CH₃O sont préparés comme les composés (I) du brevet principal à partir des composés (II) correspondants de formule

10



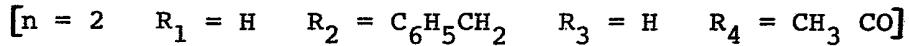
par transposition en milieu acide.

15

Les composés (II) sont eux-mêmes obtenus selon le schéma réactionnel (voir page suivante).

20

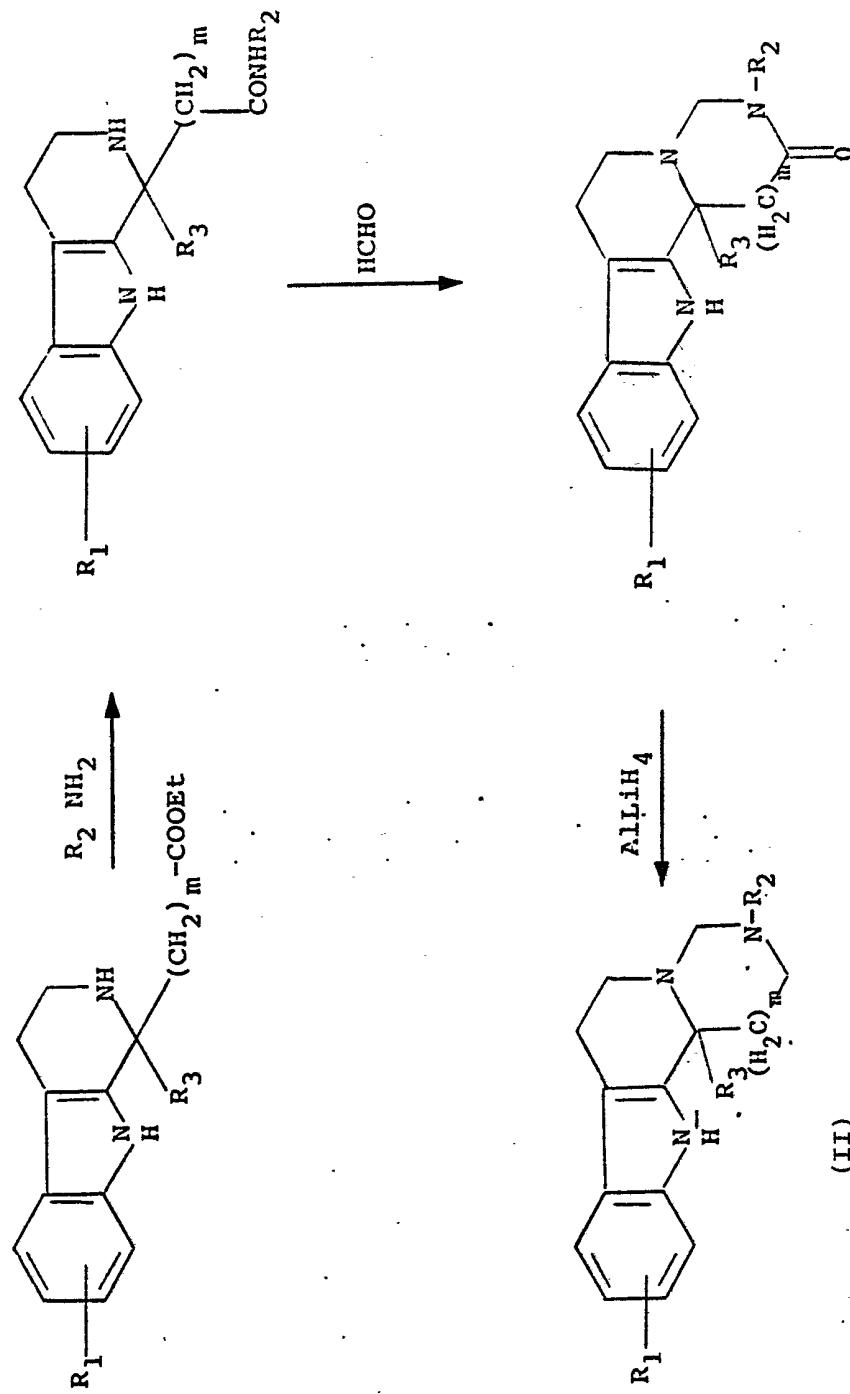
Exemple 1 Acétyl-3 benzyl-6 octahydro-1,2,3,3a,4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène.

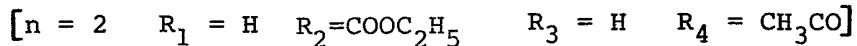


On met en solution 30g (0,076 mole) de chlorhydrate de benzyl-6 octahydro-1,2,3,3a,4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène (composé n° 16 du brevet principal) dans 100 cm³ de pyridine puis on ajoute 30 cm³ d'anhydride acétique. On agite à la température ambiante pendant une nuit. La masse cristalline est essorée. On évapore le filtrat sous vide, puis on reprend le résidu par du dichlorométhane. On dissout la masse cristalline dans du dichlorométhane. Les fractions organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est débarrassé des traces de pyridine par évaporation sous vide en présence de toluène. Le résidu solide est trituré dans de l'éther puis essoré. Après lavage à l'éther et séchage on obtient le composé acétylé. Après recristallisation dans de l'acétate d'éthyle, le composé fond à 165-166°C.

35

Exemple 2 Acétyl-3 éthoxycarbonyl-6 octahydro-1,2,3,3a,4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène.





1. On soumet à une hydrogénolyse un mélange de 20g du composé obtenu dans l'exemple 1 dans 250cm^3 d'acide acétique et de 2g de palladium sur charbon à 10%, à la température ambiante, pendant 24h, sous une pression de $3,5 \text{ kg/cm}^2$ d'hydrogène. On filtre pour éliminer le catalyseur. Le filtrat est évaporé sous vide puis dilué à l'eau, neutralisé par de l'ammoniaque dilué puis extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur Na_2SO_4 , on évapore le solvant. Le résidu huileux est dissous dans 20 cm^3 de chloroforme et est abandonné au réfrigérateur pendant 48h. On essore le composé obtenu. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, il fond à 138-140°C
- 5
2. On met en suspension 10g de ce composé dans un mélange de 150cm^3 d'éther et de 150 cm^3 d'eau contenant 2,3g de potasse en pastilles. Tout en agitant on ajoute $3,2 \text{ cm}^3$ de chloroformate d'éthyle. On agite 5h. On ajoute de l'acétate d'éthyle jusqu'à dissolution totale du précipité. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée. Le solide blanc obtenu est tritiqué dans de l'éther puis essoré et séché. Après recristallisation dans de l'éthanol, le composé fond à 195-196°C.
- 10
- 15
- 20

Exemple 3 Diacétyl-3,6 octahydro-1,2,3,3a,4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène



- A 5g du composé obtenu dans la première étape de l'exemple 2 en solution dans 20 cm^3 de pyridine on ajoute à la température ambiante 3 cm^3 d'anhydride acétique. Le mélange est agité pendant une nuit.
- 30
- La pyridine est évaporée sous vide. Le résidu est repris à l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. L'extrait est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 puis évaporé. Les traces de pyridine sont éliminées par évaporation en présence de toluène. Le composé obtenu est tritiqué dans un mélange éther-diisopropylique éthanol 1/1 à chaud et concrétisé. La masse solide, après refroidissement est essorée. Le produit est recristallisé dans de l'éthanol.
- 35

F = 207-208°C.

Exemple 4 Acétyl-3 méthylamino-carbonyl-6 octahydro-1,2-3,3a,
 4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène
 $[n = 2 \quad R_1 = H \quad R_2 = \text{CONHCH}_3 \quad R_3 = H \quad R_4 = \text{CH}_3\text{CO}]$

On maintient à la température du reflux un mélange de 2,8g du
 5 composé obtenu dans la première étape de l'exemple 2 et de 1,4 cm³
 d'isocyanate de méthyle dans 50 cm³ de dichlorométhane pendant
 4h. On laisse reposer une nuit à la température ambiante. Les
 cristaux formés sont essorés. Après recristallisation dans de
 l'éthanol, le composé fond à une température supérieure à 300°C.

10

Exemple 5 Acétyl-3 méthoxy-10 méthyl-6 octahydro-1,2,3,3a,
 4,5,6,7 triaza -3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène
 $[n = 2 \quad R_1 = \text{CH}_3\text{O}-10 \quad R_2 = \text{CH}_3 \quad R_3 = H \quad R_4 = \text{CH}_3\text{CO}]$

15

1. 1H-pyrido [3,4-b] méthyl-6 tétrahydro-2,3,4,9 indole-1-
 acétate d'éthyle.

20

25

25

30

35

On introduit dans un ballon 20g de chlorhydrate de méthoxy-5
 tryptamine et 100ml d'éthanol et on porte à la température de
 reflux. On place dans un erlenmeyer 20,3g d'oxalacétate de
 diéthyl sodium et 100ml d'éthanol. On ajoute 8ml d'acide chlo-
 rhydrique concentré et on agite pendant 10mn. On introduit
 la suspension de l'oxalate dans l'éthanol dans la suspension
 de la tryptamine et on porte à la température de reflux pen-
 dant 7h. On laisse refroidir une nuit. On chasse le solvant
 et alcalinise le résidu avec de l'ammoniaque. On extrait 3 fois
 avec 300ml de chloroforme. On chasse le chloroforme et obtient
 une huile que l'on chromatographie sur silice. Après élution
 avec un mélange EtOH/CHCl₃ (2/8) on obtient une huile qui
 cristallise avec l'éther de pétrole. Après recristallisation
 le produit fond à 100°C.

On ajoute 150ml d'une solution à 10% de NaOH et on chauffe à
 la température de reflux pendant 20h. On acidifie avec 50ml
 d'acide chlorhydrique concentré et on essore. On ajoute au
 composé obtenu un mélange d'éthanol (250ml) et d'acide sulfu-
 rique concentré (20ml). On porte à la température de reflux
 pendant 4h. Après refroidissement on alcalinise le résidu et
 on extrait avec du chloroforme. Après évaporation du solvant
 et chromatographie de l'huile obtenue sur silice, on obtient

un composé dont on prépare le maléate dans de l'éthanol.

F=181°C.

2. N-méthyl-[méthoxy-6 tétrahydro-2,3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole]- acétamide-1.

5 On place dans une bombe 15g du composé obtenu sous 1, (base) et on ajoute 500ml d'une solution de méthylamine à 33% dans de l'éthanol. On chauffe à 100°C pendant 7h. On laisse refroidir une nuit. On chasse l'éthanol et on obtient un solide brun que l'on fait cristalliser dans de 10 l'éthanol. F=190°C.

15 3. Méthoxy-9 méthyl-3 octahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b oxo-2 pyrimido [1',6': 1,2] pyrido [3,4-b] indole.

15 On place dans un erlenmeyer 10,3g du composé obtenu sous 2. On ajoute 100ml d'éthanol et 10ml d'une solution de formaldehyde à 30% dans de l'eau. On agite pendant 2h. On chasse le solvant et on obtient un solide blanc que l'on fait recristalliser dans de l'éthanol.

F=224°C.

20 4. Méthoxy-9 méthyl-3 octahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b pyrimido [1',6':1,2] pyrido [3,4-b] indole.

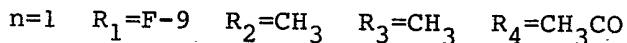
On introduit dans un ballon 4g de LiAlH_4 et 100ml de THF. On porte à la température de reflux et on ajoute 7,5g du composé obtenu sous 3 en solution dans 100ml de THF, en 25 10mn. On maintient à la température de reflux pendant 1h. On laisse refroidir et ajoute de l'eau et de la soude. On filtre et chasse le solvant. Le solide blanc recristallisé dans de l'acétate d'éthyle, fond à 199-200°C.

30 5. Acétyl-3 méthoxy-10 méthyl-6 octahydro-1,2,3,3a,4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène.

35 On ajoute 20ml de pyridine et 3,3ml d'anhydride acétique au composé obtenu sous 4. On agite à la température ambiante pendant 1h. On chasse la pyridine et obtient un solide que l'on fait recristalliser dans de l'éthanol.

F = 165°C.

Exemple 6 Acétyl-3 méthyl-3a méthyl-5 fluoro-9 hexahydro-2,3, 3a,4,5,6 triaza-3,5,6a fluoranthène.



1. Méthylaminocarbonyl-1 méthyl-1 fluoro-9 tétrahydro-2, 3,4,9 1H-pyrido [3,4-b] indole .

5

- on met en suspension 30g (0,139 mole) de chlorhydrate de fluoro-5 tryptamine dans 450ml de méthanol. On ajoute 15ml de pyruvate de méthyle. On agite à la température ambiante pendant 5 j. On chasse le solvant au rotavapor. On reprend le résidu par un mélange eau/acétate d'éthyle.

10

On alcalinise avec une solution N de soude. La phase organique est décantée, lavée et séchée puis évaporée. Le résidu cristallisé est repris par 20ml de CH_2Cl_2 . On agite 15mn dans un bain de glace et on filtre le précipité. On le recristallise dans du toluène.

15

$F = 177^\circ C$.

20

- on introduit dans un ballon 3,2g (0,0122 mole) du composé obtenu précédemment et 50ml d'une solution à 33% de méthylamine dans de l'éthanol. On agite à la température ambiante pendant 24h. On filtre le précipité que l'on fait recristalliser dans du n-propanol. $F = 238^\circ C$.

2. Méthyl-2 méthyl-11b fluoro-8 hexahydro-2,3,5,6,11,11b oxo-1 imidazo [1',5':1,2] pyrido [3,4-b] indole.

25

On introduit 5,4g (0,0206 mole) du composé obtenu sous 1 dans 100ml d'éthanol. On ajoute 1,5g de potasse en pastille puis 15ml d'une solution à 30% d'aldehyde formique. On chauffe au bain d'huile à $70^\circ C$ pendant 24h. On réduit la solution éthanolique à 20ml et filtre le précipité. Après recristallisation dans l'éthanol il fond à $223^\circ C$.

30

3. Méthyl-2 méthyl-11b fluoro-8 hexahydro-2,3,5,6,11,11b imidazo [1',5':1,2] pyrido [3,4-b] indole.

35

On ajoute 2,85g (0,0104 mole) du composé obtenu sous 2 en solution dans du tétrahydrofurane anhydre (40ml) à une suspension de 1g de $LiAlH_4$ dans 25ml de THF anhydre. On chauffe à la température de reflux pendant

2h. On refroidit et on détruit l'excès d'hydrure.

Après évaporation du solvant d'extraction on obtient un résidu cristallisé. F = 203°C.

4. Acétyl-3 méthyl-3a méthyl-5 fluoro-9 hexahydro-2,3,
3a,4,5,6 triaza-3,5,6a fluoranthène.

5

On traite 2,65g (0,102 mole) du composé obtenu sous 3 par 30ml d'une solution de nitrométhane à 10% d'acide sulfurique. On agite à la température ambiante pendant 48h. On chasse le solvant au rotavapor. On reprend le résidu par de la glace. On ajoute de l'acétate d'éthyle et on alcalinise avec de l'ammoniaque. On décanté la phase organique et évapore le solvant. On reprend le résidu par 25ml de pyridine et on ajoute 1ml d'anhydride acétique. On agite à la température ambiante pendant 2h. On évapore la solution au bain-marie sous vide. On reprend le résidu par de la glace. On traite par une solution aqueuse N de NaOH et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique lavée et séchée est évaporée. On fait recristalliser le résidu dans de l'oxyde d'isopropyle.

10

15

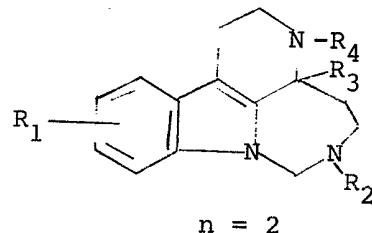
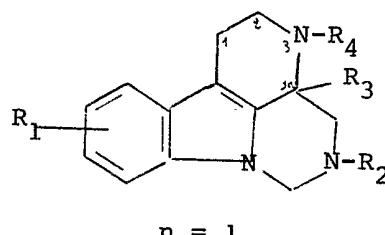
20

F = 110°C.

Les composés de l'invention préparés à titre d'exemples sont représentés dans le tableau suivant :

TABLEAU 1

Composés de formule (I)



HCl = chlorhydrate

Composé n°	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F (°C)
1	2	H	▷	H	COCH ₃	187-8
2	2	H	CH ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	108
3	2	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	COCH ₃	165-6
4	2	H	H	H	COCH ₃	138-140
5	2	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	huile
6	2	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	100-101
7	2	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	COCH ₂ CH ₃	133-4
8	2	H	COCH ₃	H	COCH ₃	207-8
9	2	H	COOC ₂ H ₅	H	COCH ₃	195-6
10	2	CH ₃ O-10	CH ₃	H	COCH ₃	165
11	2	H	CONHCH ₃	H	COCH ₃	> 300
12	1	F-9	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	110

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmaco-logiques.

5 Les composés se sont révélés actifs dans le test de l'anoxie hypobare chez la souris et ont une action sur la durée du sommeil induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium (GHB) chez le rat curarisé.

ANOXIE HYPOBARE

10 Des souris de souche CD1 sont maintenues dans une atmosphère appauvrie en oxygène, par réalisation d'un vide partiel (190 mm de mercure correspondant à 5,25% d'oxygène).

15 Le temps de survie des animaux est noté. Ce temps est augmenté par les agents capables de favoriser l'oxygénéation tissulaire et en particulier cérébrale. Les composés étudiés sont administrés, à plusieurs doses, par voie intrapéritonéale, 10 minutes avant l'essai. Les pourcentages d'augmentation du temps de survie par rapport aux valeurs obtenus chez les animaux témoins sont calculés. La dose active moyenne (DAM), dose qui augmente le temps de survie de 100% est déterminée graphiquement.

20 La DAM des composés de l'invention varie de 10 à 30 mg/kg par voie i.p.

ACTION SUR LA DUREE DU "SOMMEIL"

25 Cette action a été déterminée par l'influence des composés sur la durée du "sommeil" induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium (GHB) chez le rat curarisé, sous respiration artificielle dans lequel l'activité électrocorticographique est enregistrée par des électrodes corticales.

30 Les composés de l'invention diminuent la durée totale du sommeil de -20 à -37 %.

35 L'étude pharmacologique des composés de l'invention montre qu'ils sont actifs dans l'épreuve d'anoxie hypobare chez la souris tout en n'étant que peu toxiques et qu'ils exercent une action significative éveillante dans le test du "sommeil" induit par le 4-hydroxy-butyrate de sodium.

Les composés de l'invention, possédant à la fois une activité anti-anoxique et une activité psychotrope, peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en 5 gériatrie, ainsi que pour le traitement des absences dues à des traumatismes crâniens, et le traitement des états dépressifs.

L'invention comprend par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés et/ou leurs sels comme principes 10 actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale ou parentérale.

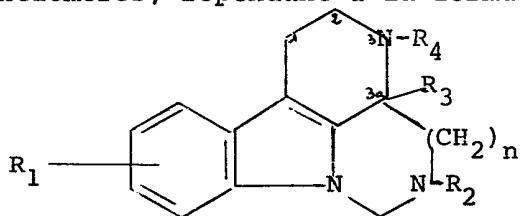
Les voies d'administration peuvent être les voies orales ou parentérale.

15

La posologie quotidienne peut aller de 10 à 1000 mg.

Revendications

1. Dérivés de fluorène et fluoranthènes, sous la forme de racémates ou d'énanthiomères, répondant à la formule (I)



dans laquelle

soit R_1 est un radical alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone,

n est 1 ou 2,

R_2 est un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou benzyle portant éventuellement un atome d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy,

R_3 est un atome d'hydrogène ou un alkyle,

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, acyle ou aroyle, les alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

soit R_1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle ou alcoxy,

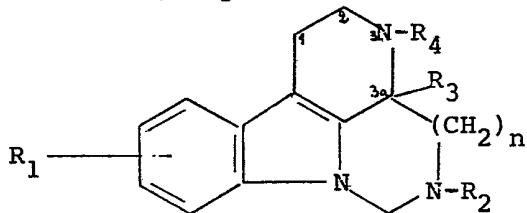
n est 1 ou 2,

R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical acyle, alcoxycarbonyle ou alkylaminocarbonyle,

R_3 est un atome d'hydrogène ou un alkyle,

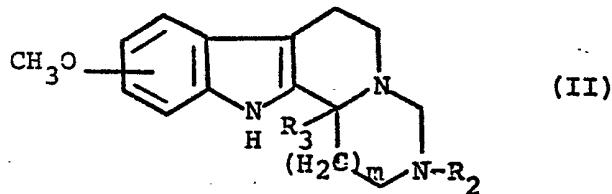
R_4 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, acyle ou aroyle, les alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

2. Dérivés de fluorènes et fluoranthènes, sous la forme de racémates ou d'énanthiomères, répondant à la formule (I)



dans laquelle n est 2, R₁ est H, R₃ est H, R₂ est C₆H₅CH₂ lorsque R₄ est COCH₂CH₃ CH₂CH₃ ou COCH₃ ou bien R₂ est CH₃ lorsque R₄ est COCH₂CH₂CH₃ ou (CH₂)₃CH₃ ou bien R₂ est H ou cyclopropyle lorsque R₄ est COCH₃.

3. L'acétyl-3 méthoxy-10 méthyl-6 octahydro-1,2,3,3a,4,5,6,7 triaza-3,6,7a cyclohepta [j k] fluorène sous la forme de racémates ou d'énanthiomères.
4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on transpose en milieu acide un composé de formule (II)



puis si on le désire on fait réagir le composé (I) obtenu avec un composé R₄X. (X = anion).

5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendication 1 à 3.