

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27887 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 413/06**

(43) Date de publication :
02.05.2006

(21) N° Dépôt :
28677

(22) Date de Dépôt :
21.12.2005

(30) Données de Priorité :
24.06.2003 GB 0314738.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2004/006814 22.06.2004

(71) Demandeur(s) :
GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB06 ONN (GB)

(72) Inventeur(s) :
JOHN LIDDLE

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **DICETOPIPERAZINES SUBSTITUEES ET LEUR UTILISATION COMME ANTAGONISTES DE L'OCYTOCINE**

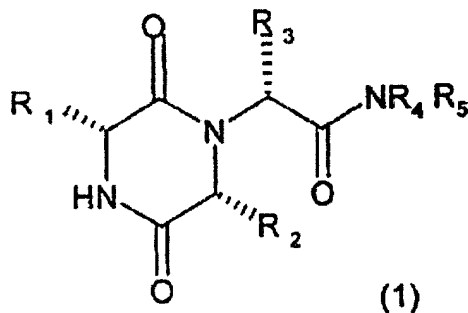
(57) Abrégé : Dicétopipérazines substituées et leur utilisation comme antagonistes d'ocytocine
Composés de formule (1) dans laquelle R1 représente un groupe 2-indanyle, R2 représente un groupe 1-méthylpropyle, R3 représente un groupe 2-méthyl-1,3-oxazole-4-yle et R4 et R5, conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, représentent un groupe morpholino, un procédé pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.

TITRE de L'INVENTION

Dicétopipérazines substituées et leur utilisation comme antagonistes d'ocytocine

TEXTE de L'ABREGE

Composés de formule (1)



dans laquelle R_1 représente un groupe 2-indanyle, R_2 représente un groupe 1-méthylpropyle, R_3 représente un groupe 2-méthyl-1,3-oxazole-4-yle et R_4 et R_5 , conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, représentent un groupe morpholino, un procédé pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.

P

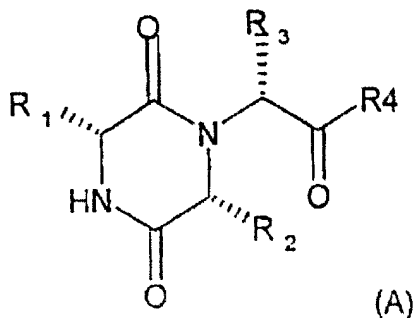
Dicétopipérazines substituées et leur
utilisation comme antagonistes d'ocytocine

La présente invention concerne des dérivés de
dicétopipérazine nouveaux ayant une action puissante et
5 sélective antagoniste au niveau du récepteur d'ocytocine,
des procédés pour leur préparation, des compositions
pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en
médecine.

L'hormone consistant en oxytocine est un puissant
10 contracteur de l'utérus et est utilisé pour l'induction ou
l'augmentation du travail de l'accouchement. En outre, la
densité des récepteurs d'oxytocine utérins augmente de
manière significative d'un facteur > 100 au cours de la
grossesse et atteint un pic lors du travail de
15 l'accouchement (avant terme et à terme).

La naissance, le travail de l'accouchement avant terme
(entre 24 et 37 semaines) sont à l'origine d'environ 60 %
de la mortalité/morbidité infantile, si bien qu'un composé,
comme les antagonistes de l'oxytocine, inhibant les effets
20 de l'oxytocine sur l'utérus, devrait être utile dans la
prévention ou le contrôle du travail de l'accouchement
avant terme.

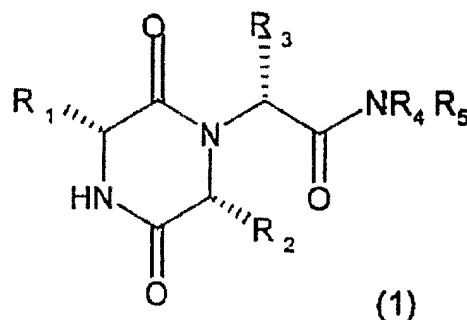
La demande de brevet international PCT/EP02/14823
décrit une catégorie de dérivés de dicétopipérazine qui
25 présentent un degré particulièrement utile d'activité comme
antagonistes sélectifs au niveau du récepteur d'oxytocine.
Une catégorie appréciée de composés décrits dans cette
demande est représentée par la formule A



Ces composés comprennent ceux dans lesquels, entre autres, R_1 représente un groupe 2-indanyle, R_2 représente un groupe alkyle en C_3 ou C_4 , R_3 représente un groupe hétéroaryle penta- ou hexagonal lié au reste de la molécule par un atome de carbone dans le noyau, R_4 représente le groupe NR_5R_6 dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun un groupe alkyle, par exemple méthyle, ou bien R_5 et R_6 , conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un noyau hétérocyclique tri- à heptagonal saturé, hétérocycle qui peut contenir un hétéroatome supplémentaire choisi entre l'oxygène.

La Demanderesse a trouvé à présent un groupe nouveau d'antagonistes sélectifs des récepteurs d'ocytocine qui présente un profil pharmacocinétique particulièrement avantageux.

Ainsi, la présente invention propose des composés de formule (1)



dans laquelle R_1 représente un groupe 2-indanyle, R_2 représente un groupe 1-méthylpropyle, R_3 représente un groupe 2-méthyl-1,3-oxazole-4-yle et R_4 et R_5 , conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, représentent un groupe morpholino.

Le groupe R_2 contient un atome de carbone asymétrique et la présente invention comprend chaque énantiomère et leurs mélanges, y compris le racémate.

Un composé apprécié de la présente invention est le composé dont la préparation est décrite spécifiquement dans l'exemple 1.

Les composés de formule (1) présentent une forte affinité pour les récepteurs d'ocytocine sur l'utérus de rats et d'êtres humains et cela peut être déterminé en utilisant un mode opératoire classique. Par exemple, 5 l'affinité pour les récepteurs d'ocytocine sur l'utérus de rat peut être déterminée par le mode opératoire de Pettibone et al, Drug Development Research 30. 129-142 (1993). Les composés de la présente invention possèdent également une forte affinité au niveau du récepteur 10 d'ocytocine recombinant humain dans les cellules CHO et cela peut être démontré convenablement en utilisant le mode opératoire décrit par Wyatt et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001 (11) p1301-1305.

Les composés de la présente invention possèdent également un profil pharmacocinétique avantageux, 15 comprenant une bonne biodisponibilité et une faible clairance intrinsèque lors de l'administration par la voie i.v. ou p.o. en association avec une bonne stabilité vis-à-vis des enzymes P450, comprenant 2C9, et une bonne 20 hydrosolubilité.

Les composés de la présente invention sont donc utiles dans le traitement ou la prévention de maladies et/ou d'affections à médiation par l'action de l'ocytocine. Des exemples de ces maladies et/ou affections comprennent le 25 travail avant terme, la dysménorrhée, l'endométriose et l'hyperplasie prostatique bénigne.

Les composés peuvent également être utiles pour retarder le travail de l'accouchement avant une opération 30 césarienne électorive ou un transfert de la patiente à un centre de soins tertiaires, pour le traitement d'un dysfonctionnement sexuel, en particulier de l'éjaculation précoce, de l'obésité, de troubles de l'alimentation, de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'hypertension artérielle, de la cirrhose hépatique, de l'hypertension 35 néphrétique ou oculaire, du syndrome obsessionnel compulsif et de troubles neuropsychiatriques. Les composés de la

présente invention peuvent également être utiles pour améliorer les taux de fécondité chez des animaux, par exemple des animaux d'élevage.

En conséquence, la présente invention propose
5 l'utilisation d'un composé de formule (I) à des fins d'utilisation thérapeutique et en particulier pour l'utilisation comme agent médicamenteux pour antagoniser les effets de l'ocytocine sur le récepteur d'ocytocine.

La présente invention propose également l'utilisation
10 d'un composé de formule (I) pour la production d'un médicament destiné à antagoniser les effets de l'ocytocine sur le récepteur d'ocytocine.

Suivant un aspect supplémentaire, la présente invention propose également une méthode pour antagoniser
15 les effets de l'ocytocine sur le récepteur de l'ocytocine, comprenant l'administration à un patient nécessitant un tel effet d'une quantité antagoniste d'un composé de formule I).

L'homme de l'art notera que la référence dans le présent mémoire à un traitement s'étend à des moyens
20 prophylactiques et également au traitement de maladies ou symptômes établis.

On notera en outre que la quantité d'un composé de la présente invention requise à des fins d'utilisation dans un traitement varie en fonction de la nature de l'affection
25 traitée, de la voie d'administration et de l'âge et de l'état du patient et sera finalement à la discrétion du médecin traitant. Cependant, en général, les doses utilisées pour le traitement d'un être humain adulte sont comprises habituellement dans l'intervalle de 2 à 800 mg
30 par jour, en fonction de la voie d'administration.

Ainsi, pour l'administration parentérale, une dose quotidienne est comprise habituellement dans l'intervalle de 2 à 50 mg, de préférence de 5 à 25 mg par jour. Pour l'administration orale, une dose quotidienne est comprise
35 habituellement dans l'intervalle de 10 à 800 mg, par exemple de 20 à 150 mg par jour.

La dose désirée peut être présentée convenablement en une dose unique ou de manière fractionnée en plusieurs doses administrées à des intervalles appropriés, par exemple sous forme de 2, 3, 4 ou plus de 4 doses secondaires par jour.

Bien qu'il soit possible que, pour une utilisation thérapeutique, un composé de la présente invention puisse être administré sous forme de l'agent chimique brut, il est préférable de présenter l'ingrédient actif à l'état de formulation pharmaceutique.

Ainsi, la présente invention propose en outre une formulation pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) conjointement avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables à cette fin et, facultativement, d'autres ingrédients thérapeutiques et/ou prophylactiques. Le ou les supports doivent être « acceptables » en ce sens qu'ils doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formulation et ils ne doivent pas être néfastes pour le sujet la recevant.

Les compositions de la présente invention comprennent celles sous une forme formulée particulièrement pour l'administration orale, buccale, parentérale, par inhalation ou par insufflation, au moyen d'un implant ou l'administration rectale.

Les comprimés et capsules pour administration orale peuvent contenir des excipients classiques tels que des liants, par exemple le sirop, la gomme arabique, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, un mucilage d'amidon ou la polyvinylpyrrolidone ; des charges, par exemple le lactose, le sucre, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol ; des lubrifiants, par exemple le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le polyéthylène-glycol ou la silice ; des agents de délitement, par exemple la fécule de pomme de terre ou le glycolate d'amidon sodique ; ou des agents mouillants tels que le lauryl-

sulfate de sodium. Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés bien connus dans ce domaine. Les préparations liquides orales peuvent être sous forme, par exemple, de suspensions, de solutions ou d'émulsions aqueuses ou huileuses, de sirops ou d'élixirs, ou peuvent être présentées sous forme d'un produit sec destiné à une reconstitution avec de l'eau ou un autre véhicule convenable avant utilisation. Ces préparations peuvent contenir des additifs classiques tels que des agents de mise en suspension, par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose, le sirop de glucose/sucre, la gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des matières grasses comestibles hydrogénées ; des agents émulsionnants, par exemple la lécithine, le mono-oléate de sorbitane, ou la gomme arabique ; des véhicules non aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles), par exemple l'huile d'amande, l'huile de coprah fractionnée, des esters huileux, le propylèneglycol ou l'alcool éthylique ; des solubilisants tels que des agents tensioactifs, par exemple des polysorbates ou d'autres agents tels que des cyclo-dextrines ; et des conservateurs, par exemple le p-hydroxybenzoate de méthyle ou le p-hydroxybenzoate de propyle ou bien l'acide ascorbique. Les compositions peuvent également être formulées à l'état de suppositoires contenant, par exemple, des excipients classiques pour suppositoires tels que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Pour l'administration buccale, la composition peut être sous forme de comprimés ou tablettes formulés de manière classique.

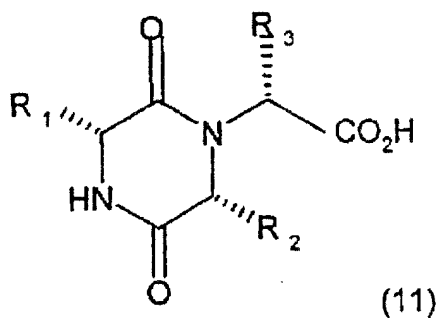
Les compositions conformes à la présente invention peuvent être formulées pour l'administration parentérale par injection ou perfusion continue. Les formulations injectables peuvent être présentées sous une forme posologique unitaire dans des ampoules, ou dans des récipients multidoses avec addition d'un conservateur. Les

compositions peuvent être sous des formes telles que des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de formulation tels que des agents de mise en suspension, des stabilisants et/ou des dispersants. En variante, l'ingrédient actif peut être sous forme d'une poudre destinée à une reconstitution avec un véhicule convenable, par exemple de l'eau stérile apyrogène, avant utilisation.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent contenir 0,1 à 99 % de l'ingrédient actif, convenablement 1 à 50 % pour les comprimés et capsules et 3 à 50 % pour les préparations liquides.

Le profil pharmacocinétique avantageux des composés de la présente invention est aisément démontré en utilisant des modes opératoires classiques pour mesurer les propriétés pharmacocinétiques de composés biologiquement actifs.

Les composés de formule (1) peuvent être préparés par réaction de l'acide carboxylique (11, dans lequel R_1 , R_2 et R_3 répondent aux définitions mentionnées pour la formule 1)



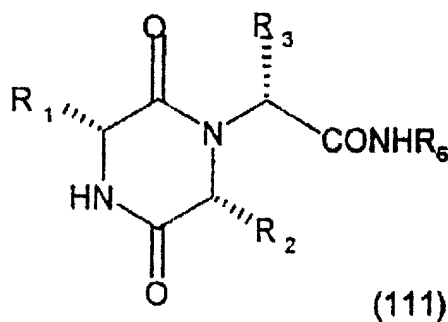
ou d'un de ses dérivés activés avec l'amine de formule NHR_4R_5 dans laquelle NR_4R_5 répond à la définition mentionnée pour la formule (1) dans des conditions classiques pour la préparation d'amides à partir d'un acide carboxylique ou d'un de ses anhydrides mixtes et d'une amine de formule HNR_4R_5 .

Ainsi, l'amide de formule (1) peut être formulé en traitant l'acide carboxylique de formule (11) avec un

activateur tel que le BOP (hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium), le TBTU (tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium), le BOP-Cl(chlorure bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinique) ou le chlorure d'oxalyle dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane éventuellement en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine et en faisant ensuite réagir le produit ainsi formé avec l'amine de formule NHR_4R_5 .

10 En variante, l'amide de formule (1) peut être préparée en faisant réagir un anhydride mixte dérivé de l'acide carboxylique (11) avec l'amine de formule NHR_4R_5 dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane. De manière convenable, la réaction est conduite à des températures basses, par exemple à approximativement -78°C . L'anhydride mixte est préparé convenablement en faisant réagir l'acide carboxylique (11) avec un chlorure d'acide convenable, par exemple le chlorure de pivaloyle dans un solvant aprotique tel que l'acétate d'éthyle en présence d'une base organique tertiaire telle qu'une trialkylamine, par exemple la triéthylamine, et à des températures basses, par exemple à une température d'approximativement -78°C .

20 Des composés de formule (1) peuvent également être préparés en faisant réagir un composé de formule (111)



25

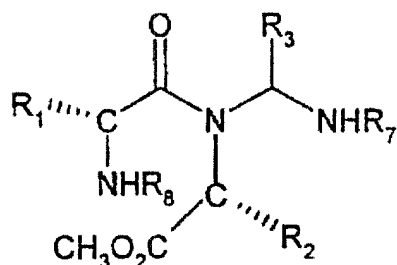
(dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 répondent aux définitions mentionnées pour la formule (1) et R_6 représente un groupe 2-hydroxyphényle) avec du carbonyldiimidazole ou du thiocarbonyldiimidazole dans un solvant convenable tel que

le dichlorométhane et en faisant ensuite réagir les produits ainsi formés avec l'amine de formule NHR_4R_5 .

Les composés de formule (11) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (111) dans laquelle R_6 représente un groupe 2-hydroxyphényle par réaction avec du carbonyldiimidazole ou du thiocarbonyldiimidazole dans un solvant convenable tel que le dichlorométhane et en faisant ensuite réagir le produit ainsi formé avec une solution aqueuse d'acétone.

Des composés de formule (111) dans laquelle R_6 représente un groupe 2-hydroxyphényle peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule (111) dans laquelle R_6 représente un groupe 2-benzyloxyphényle par hydrogénéolyse en utilisant de l'hydrogène et un catalyseur au palladium.

Des composés de formule (111) dans laquelle R_6 représente un groupe 2-benzyloxyphényle sont préparés convenablement par le procédé décrit ci-dessous dans le présent mémoire. Ainsi, les composés de formule (III) peuvent être préparés à partir des composés de formule (IV)

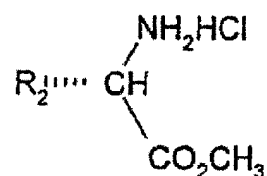


(IV)

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 répondent aux définitions mentionnées pour la formule (I), R_7 représente un groupe 2-benzyloxyphényle et R_8 représente un groupe N-benzyloxycarbonyle par réaction avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur au palladium sur du charbon et d'acide acétique. Cette réaction est conduite convenable-

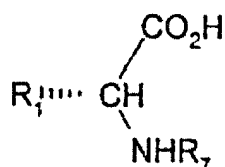
ment dans un solvant tel que l'éthanol ou le trifluor-
éthanol ou bien leurs mélanges.

Le composé de formule (IV) peut être préparé en
faisant réagir le chlorhydrate d'ainoester (V) dans lequel
5 R_2 répond à la définition indiquée pour la formule (I)



(VI)

avec l'aldéhyde de formule $R_3\text{CHO}$ (VI) dans laquelle R_3
répond à la définition mentionnée pour la formule (I), en
présence de triéthylamine et dans un solvant tel que le
10 trifluoréthanol, puis en faisant réagir le produit
résultant avec le composé (VII) dans lequel R_1 répond à la
définition mentionnée pour la formule (I) et R_7 représente
un groupe benzyloxy-carbonyle.



(VII)

15 et l'isocyanure CNR_6 (VIII) dans lequel R_6 représente un
groupe 2-benzyloxyphényle dans un solvant tel que le
trifluoréthanol.

Le substituant R_2 est un groupe 1-méthylpropyle et le
composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un
20 groupe 1-méthylpropyle ayant une configuration (S) ou (R)
peut être préparé en partant de l'ainoester (V) dans
lequel le groupe R_2 a la configuration (S) ou (R) requise.

Les exemples suivants sont illustratifs mais non limitatifs des formes de réalisation de la présente invention.

Procédés généraux de purification et d'analyse

5 Une CLHP analytique a été effectuée sur une colonne Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diamètre intérieur) en éluant avec une solution 0,1 % de HCO₂H et d'acétate d'ammonium 0,01 M dans de l'eau (solvant A), et une solution de 0,05 % de HCO₂H et 5 % d'eau dans de
10 l'acétonitrile (solvant B), en utilisant le gradient d'élution suivant : 0-0,7 minute 0 % de B, 0,7-4,2 minutes 0 %-100 % de B, 4,2-5,3 minutes 100 % de B, 5,3-5,5 minutes 0 % de B à un débit de 3 ml/minute. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés sur un spectromètre Fisons VG
15 Platform en utilisant le mode positif d'électropulvérisation [(ES+ve donnant les ions moléculaires MH⁺ et M(NH₄)⁺] ou le mode négatif d'électropulvérisation [(ES-ve donnant l'ion moléculaire (M-H)⁻] sur un spectromètre de masse Micromass série 2 ou Waters ZQ. Les spectres de
20 ¹H-RMN ont été enregistrés en utilisant un spectromètre Bruker DPX-400MHz en utilisant du tétraméthylsilane comme étalon externe. La chromatographie Biotage™ consiste en une purification effectuée en utilisant le dispositif commercialisé par Dyax Corporation (le système Flash 40i ou
25 Flash 150i) et des cartouches pré-garnies de KPSil. L'expression « autopréparation dirigée par la masse » désigne des méthodes dans lesquelles la substance a été purifiée par chromatographie en phase liquide à haute performance sur une colonne HPLCABZ+5 μm (5 cm x 10 mm de
30 diamètre intérieur) avec une solution aqueuse à 0,1 % de HCO₂H et une solution de 95 % de MeCN et 5 % d'eau (0,5 % de HCO₂H) en utilisant une élution à gradient à un débit de 8 ml minute⁻¹. Le collecteur de fractions Gilson 202 a été déclenché par un spectromètre de masse VG Platform lors de
35 la détection de la masse intéressante.

Les éléments frittés hydrophobes consistent en des tubes filtrants commercialisés par Whatman. Le terme SPE (extraction en phase solide) désigne l'utilisation de cartouches commercialisées par International Sorbent Technology Ltd. Le terme CCM (chromatographie sur couche mince) désigne l'utilisation de plaques de CCM commercialisées par Merck revêtues de gel de silice 60 F₂₅₄. Oasis™ désigne des cartouches d'extraction Waters® Oasis™ HLB commercialisées par Waters Corporation®.

10 **Intermédiaire 1**

2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1-pipérazinyl]-N-(2-hydroxyphényl)-2-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)acétamide

Une solution de bicarbonate de sodium saturée (150 ml) a été ajoutée à une solution sous agitation énergique de chlorhydrate d'ester méthylique de (D)-allo-isoleucine (5,0 g) dans du dichlorométhane (150 ml). Le mélange biphasique résultant a été soumis à une séparation en utilisant un élément fritté hydrophobe et la phase aqueuse a été lavée deux fois avec du dichlorométhane (50 ml). Les phases de dichlorométhane réunies ont été diluées avec du méthanol (200 ml) et de l'acide (2R)-[(benzyloxycarbonyl)-amino](2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)éthanoïque (14,64 g) a été ajouté, puis le mélange a été agité énergiquement pendant 1 heure pour provoquer la dissolution. La solution a été évaporée et le résidu a été dissous dans un mélange de trifluoréthanol/méthanol dans le rapport 1:1 (140 ml), puis de l'isocyanure de 2-benzyloxyphényle (9,43 g) a été ajouté et a été suivi par du 2-méthyl-4-formyloxazole (5,0 g) et le mélange réactionnel a été agité pendant 4 jours à température ambiante. Le mélange a été évaporé et le résidu a été dissous dans de l'éthanol (500 ml) et un catalyseur au palladium sur du charbon (4,0 g) et de l'acide acétique (10 ml) ont été ajoutés, puis le mélange réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 3 heures. Une quantité supplémentaire de catalyseur frais

au palladium sur du carbone (4,0 g) et une quantité supplémentaire d'acide acétique (20 ml) ont été ajoutées et le mélange réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant un temps supplémentaire de 16 heures.

5 Le mélange a été filtré à travers de la Celite et évaporé et le résidu a été dissous dans de l'acétate d'éthyle (300 ml), lavé avec de l'eau (2 x 100 ml), une solution de bicarbonate de sodium saturée (2 x 100 ml) et de la saumure (100 ml), puis a été passé à travers un élément fritté

10 hydrophobe et a été évaporé. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle (100 % à 0 %) :méthanol, ce qui a donné le 2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1-pipérazinyl}-N-(2-hydroxy-

15 phényl)-2-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)acétamide (11,8 g, 51 %).

CLHP Rt = 3,2 minutes ; m/z [M+H]⁺ = 517.

Préparé de manière similaire à partir du chlorhydrate d'ester méthylique de (D)-isoleucine.

20 **Intermédiaire 2**

2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-6-[(1R)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1-pipérazinyl}-N-(2-hydroxyphényl)-2-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)acétamide

CLHP Rt = 3,17 et 3,22 minutes ; m/z [M+H]⁺ = 517.

25 **Intermédiaire 3**

Acide {(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1-pipérazinyl}(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)acétique

Du carbonyldiimidazole (352 mg, 1,6 équivalent) a été

30 ajouté à une solution de 2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-dioxo-1-pipérazinyl}-N-(2-hydroxyphényl)-2-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)-acétamide (11,8 g préséché sous vide sur P₄O₁₀ pendant 24 heures) dans du dichlorométhane (20 ml) et la solution a

35 été laissée à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange a été évaporé, le résidu a été dissous dans de

l'acétone (20 ml) et de l'eau (20 ml) a été ajoutée, puis du HCl 2N (2 ml) a été ajouté et le mélange a été laissé à température ambiante pendant 4,5 heures. Ce mélange a été soumis à une extraction avec de l'acétate d'éthyle (2 x 5 30 ml) et les phases organiques réunies ont été déshydratées par un élément fritté hydrophobe et évaporé. Le résidu a été repris dans de l'acétate d'éthyle (30 ml), lavé avec HCl 2N (2 x 10 ml) et ensuite soumis à une 10 extraction avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (2 x 15 ml). Les phases aqueuses réunies ont été acidifiées avec HCl 2N et soumises à une extraction avec de l'acétate d'éthyle (2 x 20 ml) et les phases organiques réunies ont été lavées avec de la saumure, déshydratées par un élément fritté hydrophobe et évaporées, ce qui a donné 15 l'acide $\{(3R,6R)-3-(2,3\text{-dihydro-1H-indène-2-yl})-6-[(1S)-1\text{-méthylpropyl}]-2,5\text{-dioxo-1-pipérazinyl}\}(2\text{-méthyl-1,3-oxazole-4-yl})\text{acétique}$ (0,355 mg, 73 %) sous forme d'une substance solide blanche.

CLHP Rt = 3,0 et 3,1 minutes ; m/z $[M+H]^+ = 426$.

20 Préparé de manière similaire à partir de l'intermédiaire 2

Acide $\{(3R,6R)-3-(2,3\text{-dihydro-1H-indène-2-yl})-6-[(1R)-1\text{-méthylpropyl}]-2,5\text{-dioxo-1-pipérazinyl}\}(2\text{-méthyl-1,3-oxazole-4-yl})\text{acétique}$ (intermédiaire 4)

25 CLHP Rt = 3,14 minutes ; m/z $[M+H]^+ = 426$.

Exemple 1

$(3R,6R)-3-(2,3\text{-dihydro-1H-indène-2-yl})-1-[(1R)-1-(2\text{-méthyl-1,3-oxazole-4-yl})-2-(4\text{-morpholinyl})-2\text{-oxoéthyl}]-6-[(1S)-1\text{-méthylpropyl}]-2,5\text{-pipérazinedione}$

30 De la diisopropyléthylamine (100 mg, 3,3 équivalents), du pyBOP (159 mg, 1,3 équivalent) et de la morpholine (102 μl , 5 équivalents) ont été ajoutés successivement à une solution d'acide $\{(3R,6R)-3-(2,3\text{-dihydro-1H-indène-2-yl})-6-[(1S)-1\text{-méthylpropyl}]-2,5\text{-dioxo-1-pipérazinyl}\}(2\text{-méthyl-1,3-oxazole-4-yl})\text{acétique}$ (100 mg) dans du diméthyl- 35 formamide (2 ml) et le mélange a été agité pendant 4 jours

à température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane (10 ml) et du HCl 2N (10 ml) a été ajouté. La phase organique a été séparée, lavée avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (10 ml), séchée au moyen d'un élément fritté et évaporée. Le résidu a été purifié par CLHP préparative, ce qui a donné la (3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoéthyl]-6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-pipérazinedione (9 mg) sous forme d'une substance solide incolore.

CLHP Rt = 2,8 minutes ; m/z [M+H]⁺ = 495.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,70-3,30 (m, 8H), 3,17-3,10 (m, 3H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 6H).

préparé de manière similaire à partir de l'intermédiaire 4 et de morpholine.

Exemple 2

(3R,6R)-3-(2,6-dihydro-1H-indène-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoéthyl]-6-[(1R)-1-méthylpropyl]-2,5-pipérazinedione

CLHP Rt = 2,92 minutes ; m/z [M+H]⁺ = 495.

Exemple 3

(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoéthyl]-6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-pipérazinedione

De l'acide (2R)-[(benzyloxycarbonyl)amino](2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)éthanoïque (35,84 g, 0,110 mole) dans un ballon de 500 ml à fond rond a été traité avec du 2,2,2-trifluoréthanol (165 ml) puis avec du méthanol (55 ml) et de la triéthylamine (11,13 g, 15,33 ml, 0,110 mmol), et la suspension a été agitée pendant 3,5 heures jusqu'à observation de la dissolution. Puis la solution a été ajoutée à du chlorhydrate d'ester méthylique de (D)-allo-isoleucine (20 g, 0,110 mole) dans un ballon distinct. La

suspension a été agitée jusqu'à observation de la dissolution. Du 2-méthyl-4-formyloxazole (12,24 g, 0,110 mmol) a été ensuite ajouté et a été suivi par de l'isocyanure de 2-benzyloxyphényle (23,04 g, 0,110 mmol). Le mélange réactionnel brun foncé a été ensuite agité à une température de 20 à 25°C pendant 24 heures. Puis la solution a été concentrée à un volume d'environ 130 ml par distillation sous pression réduite. La solution a été ensuite diluée avec du dichlorométhane (200 ml) et lavée avec de l'eau (2 x 200 ml). La phase organique a été ensuite diluée avec de la N-méthylpyrrolidinone (460 ml) et le dichlorométhane a été éliminé par agitation à 40°C sous vide pendant 2 heures. De l'acide acétique (46 ml) a été ensuite ajouté et a été suivi par un catalyseur au palladium sur du carbone (69,0 g de catalyseur Johnson Matthey type 87L à 10 % de Pd humide et 57 % d'eau) et le mélange a été hydrogéné sous la pression d'une ampoule d'hydrogène avec agitation rapide pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été ensuite filtré, entraîné par lavage avec de l'acétate d'éthyle (960 ml) et lavé avec une solution aqueuse à 3 % en poids/volume de chlorure de sodium (960 ml). Le mélange biphasique a été filtré et la phase organique a été séparée et lavée avec une solution aqueuse à 3 % en poids/volume de chlorure de sodium (2 x 960 ml). Puis la solution organique a été diluée avec de l'acétate d'éthyle (200 ml) et concentrée par distillation sous la pression atmosphérique en éliminant par distillation 385 ml de solvant. La solution concentrée à une température de 20 à 25°C a été traitée avec du 1,1'-carbonyldiimidazole (21,46 g, 0,132 mole) et agitée à une température de 20 à 25°C pendant 1 heure, puis a été traitée avec de l'eau (290 ml) et agitée rapidement à une température de 20 à 25°C pendant 24 heures. On a laissé le mélange se déposer et on a séparé la phase d'acétate d'éthyle, puis on l'a rejetée. On a lavé la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (290 ml) et on a laissé le

mélange se déposer, puis on a séparé la phase aqueuse et on l'a acidifié à pH 1-2 par addition d'acide chlorhydrique concentré (18 ml). Puis la phase aqueuse a été soumise à une extraction dans de l'acétate d'éthyle (290 ml et ensuite 145 ml). Les phases d'acétate d'éthyle réunies ont été ensuite concentrées par distillation sous la pression atmosphérique à un volume d'environ 93 ml. Puis cette solution a été diluée avec du tétrahydrofurane (62 ml) et traitée avec de la triéthylamine (11,02 g, 15,20 ml, 0,109 mole) et refroidie à -78°C. La solution a été ensuite traitée avec du chlorure de triméthylacétyle (4,81 g, 4,92 ml, 39,90 mmol) et agitée à -78°C pendant 7 heures. Le mélange réactionnel a été ensuite traité avec une solution de morpholine (15,82 g, 15,83 ml, 0,181 mole) dans du tétrahydrofurane (23 ml) et a été agité à -78°C pendant 1 heure 20 minutes avant de le laisser se réchauffer à une température de 20 à 25°C. Puis la solution a été diluée avec de l'acétate d'éthyle (76 ml) et lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (2 x 153 ml) et ensuite avec de l'eau (153 ml). La solution organique a été ensuite diluée avec de l'acétate d'éthyle (54 ml) et réduite par distillation à un volume de 69 ml sous la pression atmosphérique. Puis la solution a été refroidie à une température de 20 à 25°C, point auquel la cristallisation du composé indiqué dans le titre s'est produite. La suspension a été ensuite soumise à un refroidissement supplémentaire à 0°C avant d'isoler le composé indiqué dans le titre par filtration et de le sécher à la trompe. Quantité obtenue 8,92 g.

30 Exemples pharmaceutiques

Ces exemples illustrent la préparation d'une formulation pharmaceutique représentative pour administration, contenant un composé de la présente invention.

A. Formulation parentérale

Ingrédients

Composé de la présente invention	1 g
Alcool absolu	5 ml
Propylèneglycol	25 ml
Solution à 5 % en poids/volume de 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine dans une solution d'acide acétique 50 mM contenant 0,9 % de chlorure de sodium ajusté à pH 4,0 avec de l'hydroxyde de sodium	q.s. 100 ml

Le composé de la présente invention est dispersé dans l'alcool et dissous dans le propylèneglycol par chauffage. Le constituant aqueux est ensuite ajouté sous agitation pour fournir 10 ml de la solution I.V. La solution peut être stérilisée par un moyen approprié tel qu'une filtration aseptique ou un autoclavage.

Cette formulation peut être administrée par un bol ou peut être diluée dans une poche à perfusion contenant, par exemple, du sérum physiologique normal.

B. Capsule pour administration orale

Ingrédients

	<u>% en poids/poids</u>
Composé de la présente invention	25,0
Lactose	74,5
Stéarate de magnésium	0,5

Les ingrédients précités sont mélangés et distribués dans des gélules d'une contenance de 100 mg chacune.

C. Comprimé pour administration orale

Ingrédients

	<u>% en poids/poids</u>
Composé de la présente invention	25,0
Lactose	35,0
Amidon	34,5
Crospovidone	4,0
Stéarate de magnésium	0,5

Les ingrédients ci-dessus à l'exception du stéarate de magnésium sont combinés et mélangés. Puis le stéarate de magnésium est ajouté et la formulation est mélangée. La formulation est mise sous forme de comprimés au moyen d'une machine de compression appropriée.

Mesure de l'activité antagoniste d'ocytocine

Tampon d'analyse utilisé tout au long de l'analyse : HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,125 mg/ml de SAB, pH ajusté à 7,4 avec KOH.

5 Des membranes de cellules hOT-CHO ont été préparées à une concentration de 0,3 mg de protéine/ml dans du tampon d'analyse. Les composés d'essai ont été dissous initialement dans du DMSO (à 10 mM) et dilués dans du DMSO (Beckman Biomek FX). 1 µl du composé a été transféré à des
10 plaques d'analyse 384 noires (NUNC) en utilisant un système Biomek FX. 20 µl de solution d'ocytocine Bodipy TMR (Perkin Elmer) 1 nM dans du tampon d'analyse ont été introduits dans tous les puits (Labsystems Multidrop), puis 20 µl de la préparation de membranes ont été introduits dans tous
15 les puits (Multidrop). Les plaques ont été mises en incubation à température ambiante pendant 60 minutes.

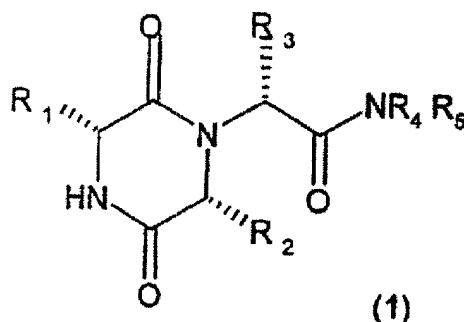
La polarisation a été lue sur un système LJI Analyst (λEx=535 nm, λEm=λ580nm, λDichroïque=555nm). Les résultats ont été adaptés à une équation logique à 4 paramètres. La
20 valeur de Ki estimée a été calculée au moyen de CI50/5.

Dans les composés ci-dessus, les composés d'essai des exemples 1 et 2 de la présente invention avaient des valeurs de pKi respectivement de 9,0 et 8,2.

Les composés de la présente invention sont
25 pratiquement non toxiques aux doses thérapeutiquement actives. Ainsi, le composé de l'exemple 1 a été administré à des rats à des doses de 30 mg/kg pendant 7 jours et aucun effet toxicologique néfaste n'a été observé.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (1)



dans laquelle R₁ représente un groupe 2-indanyle, R₂
 5 représente un groupe 1-méthylpropyle, R₃ représente un
 groupe 2-méthyl-1,3-oxazole-4-yle et R₄ et R₅, conjointe-
 ment avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,
 représentent un groupe morpholino.

2. (3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-1-[(1R)-1-
 10 (2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoéthyl]-
 6-[(1S)-1-méthylpropyl]-2,5-pipérazinedione

3. (3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-indène-2-yl)-1-[(1R)-1-
 (2-méthyl-1,3-oxazole-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoéthyl]-
 6-[(1R)-1-méthylpropyl]-2,5-pipérazinedione

15 4. Composition pharmaceutique comprenant un composé de
 formule (1) suivant la revendication 1 conjointement avec
 un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables.

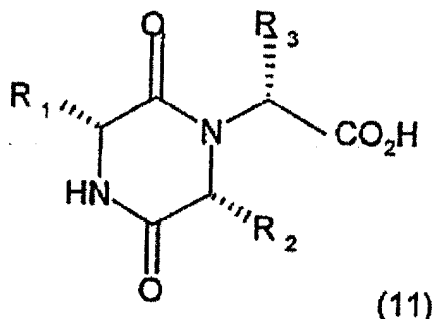
5. Composé de formule (1) suivant la revendication 1
 pour usage thérapeutique.

20 6. Utilisation d'un composé de formule (1) telle que
 définie dans la revendication 1 pour la production d'un
 médicament destiné à antagoniser les effets de l'ocytocine
 sur le récepteur d'ocytocine.

25 7. Méthode pour le traitement ou la prévention de
 maladie ou d'affections à médiation par l'action de
 l'ocytocine, qui comprend l'administration à un mammifère
 nécessitant un tel traitement ou une telle prévention d'une
 quantité efficace d'un composé de formule (1).

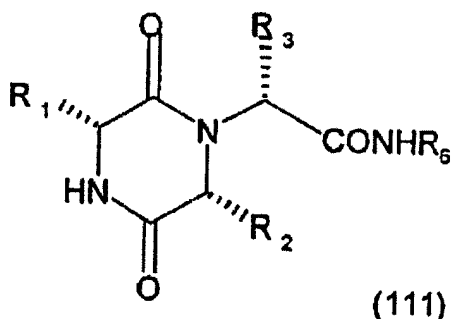
8. Procédé pour A la préparation de composés de formule (1), qui comprend :

(a) la réaction d'un composé de formule (11)



5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 répondent aux définitions indiquées dans la revendication 1 ou d'un anhydride mixte de celui-ci, avec l'amine de formule NHR_4R_5 dans laquelle R_4 et R_5 répondent aux définitions mentionnées pour la formule (1) dans des conditions classiques pour la préparation
 10 d'amides à partir d'un acide carboxylique ou d'un anhydride mixte de celui-ci et d'une amine ;

(b) la réaction d'un composé de formule (111)



15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 répondent aux définitions mentionnées dans la revendication 1 et R_6 représente un groupe 2-hydroxyphényle avec du carbonyldiimidazole ou du thiocarbonyldiimidazole dans un solvant convenable et ensuite la réaction du produit ainsi formé avec une amine de formule NHR_4R_5 dans laquelle R_4 et R_5 répondent aux
 20 définitions mentionnées pour la formule (1).