(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 626 879**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **88 01566**

(51) Int Cl⁴ : C 07 C 97/10, 103/44; A 61 K 31/135, 31/165.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 10 février 1988.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 32 du 11 août 1989.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *LABORATOIRE L. LAFON.* — FR.

(72) Inventeur(s) : Louis Lafon.

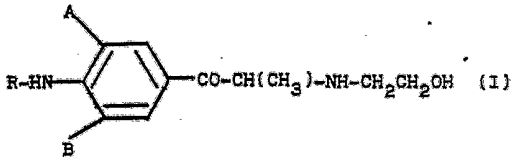
(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : S.A. Fédit-Loriot.

(54) Dérivés de 1-(aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

(57) La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux, des composés choisis parmi :

a) les 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanones répondant à la formule :



dans laquelle A et B, qui peuvent être identiques ou différents, représente chacun H, F, Cl ou Br, et R est H ou CH_3CO; et,

b) leurs sels d'addition.

Ces composés sont utiles en tant qu'agents antidépresseurs du SNC.

FR 2 626 879 - A1

2626879

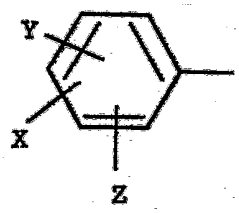
DERIVES DE 1-(AMINOPHENYL)-2-(N-2-HYDROXYETHYLAMINO)-PROPANONE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés de 1-(aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone. Elle concerne également le procédé de préparation de ces produits et leur utilisation en thérapeutique.

ART ANTERIEUR

On sait que l'on a déjà préconisé dans le passé des dérivés de 1-(aminophényl)-2-aminopropanone de formule



(I.)

dans laquelle

X est NH_2 ou CH_3CONH,

Y est un atome d'hydrogène ou d'halogène,

Z est un atome d'hydrogène ou d'halogène,

R_1 est un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_6,

R_2 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4,

R_1 et R_2, considérés ensemble, peuvent former

avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets, pouvant comporter un second hétéroatome choisi parmi N,O et S et pouvant être substitué, ledit groupe hétérocyclique NR_1R_2 étant choisi parmi l'ensemble comprenant les groupes pyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, hexaméthylène-imino, pipérazino, 4-méthylpipérazino, 4-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazino, 4-phénylpipérazino, 4-(p-chloro-phényl)-pipérazino ;

et leurs sels d'addition, en tant qu'agents antidépresseurs du système nerveux central (SNC). On sait également que, parmi les composés de formule I_0 ci-dessus, quelques produits seulement présentent en outre des propriétés cardiovasculaires et/ou immunologiques bénéfiques. Voir à cet effet le brevet EP-B-0 174 242 relatif aux composés aminés ($X=NH_2$) et le brevet EP-B-0 138 714 relatif aux composés acétylaminés ($X=CH_3CONH$).

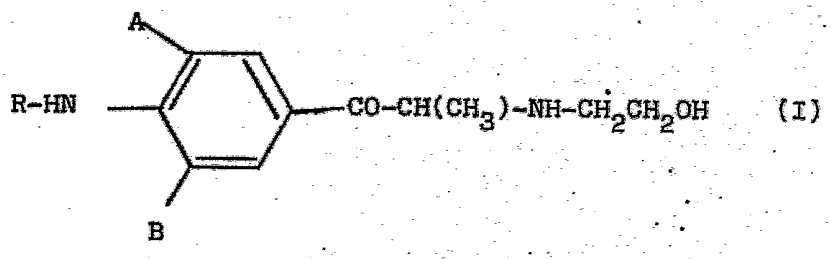
BUT ET OBJET DE L'INVENTION

Selon l'invention on préconise de nouveaux dérivés appartenant à la famille des dérivés de 1-(aminophényl)-2-aminopropanone mais qui sont structurellement différents des composés de formule I_0 décrits dans EP-B-0 174 242 et EP-B-0 138 714 précités, par la nature du reste NR_1R_2, à savoir ici un reste 2-hydroxyéthylamino.

On préconise également selon l'invention un procédé pour la préparation de ces nouveaux composés, qui présentent des propriétés neuropsychopharmacologiques particulièrement intéressantes eu égard à leurs propriétés d'agents antidépresseurs du système nerveux central (SNC).

Les nouveaux composés selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble comprenant :

(a) les 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanones répondant à la formule :



dans laquelle
A et B, qui peuvent être identiques ou différents, représente chacun H, F,Cl ou Br, et
R est H ou CH_3CO ; et,

b) leurs sels d'addition.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

L'invention concerne donc des composés aminophényle (R = H) et les composés acétylaminophényle (R = CH_3CO) susceptibles de comporter sur le noyau phényle un ou deux atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore et le brome, l'atome de chlore étant ici l'atome d'halogène préféré.

Dans l'état actuel des connaissances on préfère les composés aminophényle (R = H) aux composés acétylaminophényle (R = CH_3CO), eu égard à l'intensité de leurs effets antidépresseurs bénéfiques.

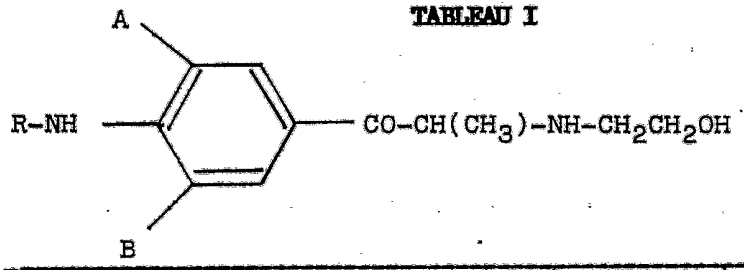
Sont particulièrement intéressants suivant l'invention la 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone et ses sels d'addition, d'une part, et surtout la 1-(4-amino-phényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone et ses sels d'addition, d'autre part.

Par sels d'addition, on entend ici les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'une base libre de formule I avec un acide minéral ou organique, d'une part, et les sels d'ammonium, d'autre part. Parmi les acides utilisables pour salifier les bases libres de formule I, on peut notamment mentionner les acides chlorhydrique, bromhydrique, acétique, formique, propionique,

oxalique, fumarique, maléique, succinique, benzoïque, cinnamique, mandélique, citrique, malique, tartrique, aspartique, glutamique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique. Parmi les composés permettant d'obtenir des sels d'ammonium, on peut notamment citer ICH_3 et $ClCH_3$. D'une manière générale les sels d'addition d'acide, tels que notamment les chlorhydrates, sont préférés aux sels d'ammonium.

Un certain nombre de composés selon l'invention a été consigné de façon nullement limitative dans le tableau I ci-après.

TABLEAU I



Exemple	No de Code	R	A	B
Ex 1 (a)	CRL 41 426	H	H	H
Ex 2 (a)	CRL 41 427	H	3-Cl	5-Cl
Ex 3 (a)	-	CH_3CO	H	H
Ex 4 (a)	-	CH_3CO	3-Cl	5-Cl
Ex 5 (b)	-	H	3-Cl	H
Ex 6 (c)	-	H	3-Cl	H

Notes

(a) : monochlorhydrate

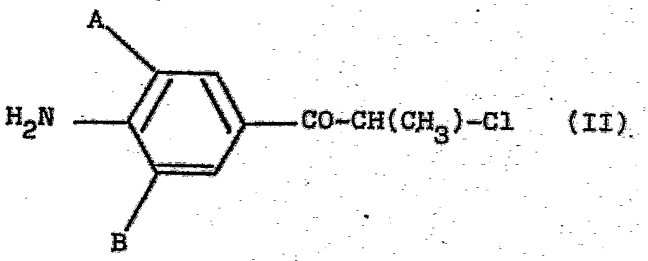
(b) : dichlorhydrate

(c) : monométhanesulfonate

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Ils peuvent notamment être synthétisés suivant des méthodes opératoires décrites dans EP-B-0 174 242 et EP-B-0 138 714 précités.

Le procédé que l'on préconise ici consiste :

1°) à faire réagir une 1-(4-aminophényl)-2-chloropropanone de formule



(II)

où A et B sont définis comme indiqué ci-dessus, avec la 2-hydroxyéthylamine de formule

$$HO-CH_2CH_2-NH_2 \qquad (III)$$

suivant un rapport molaire III/II supérieur ou égal à 4,5/1, à une température de 70°C à 100°C, pendant au moins 1 h, pour obtenir un composé de formule I où R = H ; et,

2°) si nécessaire , à soumettre ledit composé de formule I où R = H, à une réaction d'acétylation , pour obtenir le composé de formule I où R = CH_3CO.

De façon avantageuse le stade 1°) sera mis en oeuvre en suspension dans de l'eau, à une température de 80-90°C, pendant une durée de 1,5-2 h, avec un rapport molaire III/II d'environ 5/1.

Au stade 2°) on traite à la température ambiante (15-20°C) 1 mole de composé de formule I où R est H avec au moins 3 moles de chlorure d'acétyle dans de l'acide acétique pendant 8-12 h.

Les composés suivant l'invention présentent des propriétés thérapeutiques bénéfiques. Ils agissent tous en tant que moyens antidépresseurs du SNC, et possèdent en général des effets psychostimulants et/ou éveillants.

Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé choisi parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques.

Bien entendu, dans une telle composition le principe actif, à savoir le composé de formule I ou l'un de ses sels non-toxiques, intervient en quantité pharmaceutiquement efficace.

Suivant l'invention on préconise donc une utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble comprenant :

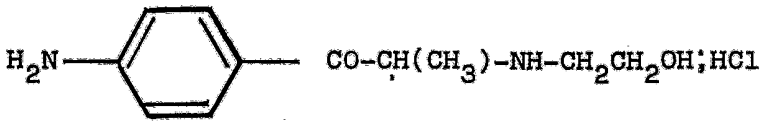
(i) les composés 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanones de formule I ci-dessus, et (ii) leurs sels d'addition non-toxiques, pour l'obtention d'un médicament antidépresseur du SNC destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis des dépressions et des états dépressifs.

Le meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention consiste à faire appel à la 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone et à ses sels d'addition non-toxiques, notamment le monochlorhydrate, en tant que moyens antidépresseurs du SNC.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation et de résultats d'essais pharmacologiques, l'ensemble de ces éléments n'étant nullement limitatif mais donné à titre d'illustration.

PREPARATION I

Obtention du monochlorhydrate de 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone



(Exemple 1 ; No de Code : CRL 41 426).

a) 1-(4-Acétamidophényl)-2-chloropropanone.

Au sein d'un mélange de 69,2 g (0,50 mole) d'acétanilide et de 205 g (1,50 mole) de chlorure d'aluminium dans 525 ml de sulfure de carbone, on coule en 1,5 h une quantité de 118 g (0,93 mole) de chlorure de 2-chloropropionyle et chauffe au reflux pendant 1 h le milieu réactionnel résultant. On décante, écarte le surnageant, et hydrolyse le résidu avec un mélange de 1 900 ml d'eau glacée et 385

ml d'acide HCl 4N.

Le précipité formé est isolé par filtration, puis repris par du benzène que l'on distille azéotropiquement au moyen d'un appareil de Dean-Stark. Après traitement de la solution chaude résultante avec du noir CXA et refroidissement, on isole 102,4 g de produit attendu, sous la forme d'une poudre légèrement beige.

$F_{inst.}$ (Kofler) = 120°C.

Rendement = 90,82 %.

b) 1-(4-Aminophényl)-2-chloropropanone.

On porte au reflux pendant 1,5 h un mélange de 102 g (0,45 mole) de 1-(4-acétamidophényl)-2-chloropropanone obtenue comme indiqué ci-dessus et de 400 ml d'acide HCl 6N. On traite la solution chaude résultante avec du noir CXA et la neutralise avec de l'ammoniaque.

Le précipité formé est isolé par filtration, puis repris par du benzène que l'on distille azéotropiquement au moyen d'un Dean-Stark. Après traitement avec du noir CXA de la solution chaude résultante, on laisse cristalliser et isole 65 g de produit attendu, sous la forme d'une poudre beige.

$F_{inst.}$ (Kofler) = 100-102°C.

Rendement = 78,7 %.

c) CRL 41 426.

On chauffe pendant 2 heures vers 80°C, une suspension de 30 g (0,163 mole) de 1-(4-aminophényl)-2-chloropropanone obtenue comme indiquée ci-dessus et de 50 g (0,817 mole) d'éthanolamine dans 50 ml d'eau. On dilue le milieu réactionnel par de l'eau, isole par filtration le précipité formé que l'on purifie par une cristallisation dans l'éthanol pour obtenir 16,7 g de 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone (base libre du CRL 41 426) sous la forme d'une poudre de couleur légèrement jaune.

$F_{inst.}$ (Kofler) = 140°C.

Après traitement de la base libre ainsi obtenue, dans l'éthanol anhydre par de l'éthanol chlorhydrique, on obtient 18,1 g de CRL 41 426 attendu sous la forme d'une poudre de couleur légèrement beige, qui est soluble dans l'eau à 200 g/l.

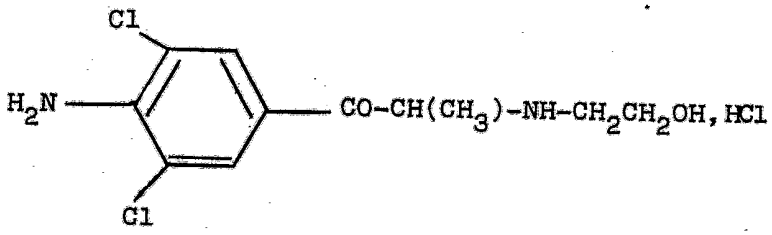
$F_{inst.}$ (Koffer) = 180°C environ (avec décomposition)

Rendement (stade c) = 39,5 %.

Rendement global (stades a-c) = 28,2 %.

PREPARATION II

Obtention du monochlorhydrate de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone



(Exemple 2 ; No de Code : CRL 41 427)

a) 1-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)-2-chloropropanone.

Au sein d'une suspension maintenue vers 70°C de 33 g (0,18 mole) de 1-(4-aminophényl)-2-chloropropanone, obtenue comme indiqué à la préparation Ib ci-dessus, dans 180 ml de CCl_4, on introduit par fractions en 1 heure 72 g (0,54 mole) de N-chlorosuccinimide. On dilue le milieu réactionnel au moyen de 200 ml de chloroforme, élimine l'insoluble formé par filtration et amène le filtrat à siccité par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par du diéthyléther, puis l'insoluble formé est à nouveau éliminé ainsi que le solvant. La masse brune obtenue est purifiée par cristallisation dans l'isopropanol pour donner 30,8 g de produit attendu, sous la forme d'une poudre blanche.

$F_{inst.}$ (Kofler) = 110 - 112°C.

Rendement = 67,8 % .

b) CRL 41 427.

On chauffe vers 80-90°C pendant 1,5 h, une suspension de 25,25 g (0,10 mole) de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-chloropropanone et de 30,5 g (0,50 mole) de 2-éthanolamine dans 30 ml d'eau. On dilue le milieu réactionnel par de l'eau et extrait l'insoluble par de l'acétate d'éthyle pour obtenir après séchage et évaporation du solvant 30,7 g de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-(N-2-hydroxy-

éthylamino)-propanone (base libre du CRL 41 427), sous la forme d'une huile de couleur jaune-orange.

Cette huile est traitée dans l'acétone par de l'éthanol chlorhydrique jusqu'à pH 4. On obtient après isolation du précipité par filtration puis purification par lavage à chaud dans l'éthanol anhydre 10,5 g de CRL 41 427 attendu, sous la forme d'une poudre de couleur légèrement beige qui est soluble dans l'eau à 200 g/l.

$F_{inst.}$ (Kofler) = 40°C environ (avec décomposition)

Rendement (stade b) = 33,5 % .

Rendement total (stades I_a, I_b, II_a et II_b) = 16,2 % .

On a résumé ci-après les résultats des essais qui ont été entrepris avec les composés selon l'invention.

A. ESSAIS RELATIFS AU CRL 41 426 (PRODUIT DE L'EXEMPLE 1)

Au cours de l'étude des propriétés neuropsychopharmacologiques, le CRL 41 426 en solution dans de l'eau distillée a été administré par voie intrapéritonéale sous un volume de 20 ml/kg chez la souris mâle et de 5 ml/kg chez le rat mâle.

Le pH de la solution aqueuse injectée varie en fonction de la concentration en CRL 41 426 comme indiqué dans le tableau II ci-après.

TABLEAU II

Concentration du CRL 41 426 dans la solution aqueuse d'administration	pH de la solution aqueuse d'administration
50 g/l	1,5
25 g/l	2,0
3,2 g/l	2,5
0,8 g/l	3,0
0,4 g/l	4,0
0,2 g/l	4,5
0,05 g/l	5,0
0,013 g/l	5,5

I. TOXICITE

Chez la souris mâle, la DL-0 (dose maximale non mortelle par voie I.P. du CRL 41 426 est supérieure à 256 mg/kg, et la DL-100 (dose minimale mortelle pour tous les animaux traités) est inférieure à 512 mg/kg (à cette dose, la mort des souris intervient approximativement dans les 15 minutes qui suivent l'administration du CRL 41 426).

II. COMPORTEMENT GLOBAL ET REACTIVITES

Des lots de trois animaux sont observés avant, puis 0,25 h, 0,50 h, 1 h, 2 h, 3 h et 24 h après administration de CRL 41 426.

On constate :

1°)chez la souris

aux doses de 2 et 8 mg/kg :

- un comportement et des réactivités sensiblement comparables à ceux du lot témoin ;

à la dose de 32 mg/kg :

- une excitation de faible durée se manifestent 1 h après administration du CRL 41 426 ;

à la dose de 64 mg/kg :

- une excitation, et
- des stéréotypies ;

à la dose de 128 mg/kg :

- une diminution fugace (0,25 h) de la fréquence respiratoire,
- une excitation pendant une durée de 3 h accompagnée de stéréotypies ;
- une augmentation de la réactivité au toucher se manifestant entre les 30 et 60 minutes qui suivent l'administration du CRL 41 426.

2°)Chez le rat :

à la dose de 1 mg/kg :

- un comportement, des réactivités, une variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot témoin ;

à la dose de 4 mg/kg :

- une excitation 1 h après l'administration du CRL 41 426,

- une mydriase pendant 3 h qui est maximale 20 à 30 minutes après l'administration du CRL 41 426 ;

à la dose de 16 mg/kg :

- une excitation pendant 2 h accompagnée de mouvements stéréotypés de la première à la deuxième heures suivant l'administration du CRL 41 426,
- une mydriase pendant 3 h qui est maximale 30 minutes après l'administration du CRL 41 426 ; et

à la dose de 64 mg/kg :

- une excitation pendant 3 h accompagnée de mouvements stéréotypés,
- une augmentation de la réactivité au toucher, et
- une mydriase pendant 3 h.

III. INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

1°) Chez la souris

Des lots de 6 souris reçoivent le produit à tester par voie I.P. 0,5 h avant l'injection sous-cutanée de 1 ou 16 mg/kg d'apomorphine. On observe que dès la dose de 8 mg/kg et surtout aux doses de 32 mg/kg à 128 mg/kg, le CRL 41 426 antagonise l'hypothermie induite par l'apomorphine.

Par ailleurs le CRL 41 426 ne modifie pas de façon nette les comportements de verticalisation et les mouvements stéréotypés.

2°) Chez le rat

Le produit à tester est administré à des lots de 6 rats 0,5 h avant l'injection sous-cutanée de 0,5 mg/kg d'apomorphine.
On observe que, à la dose de 16 mg/kg, le CRL 41 426 potentialise les stéréotypies induites par l'apomorphine chez le rat. Cette potentialisation est très importante à la dose de 64 mg/kg.

IV. INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

L'amphétamine (2 mg/kg) est injectée par voie intrapéritonéale à des lots de 6 rats, 30 minutes après l'administration du produit à tester. On note que à la dose de 16 mg/kg et surtout à la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 426 potentialise nettement les stéréotypies amphétaminiques. Pour la plus forte dose utilisée (64 mg/kg), le CRL 41 426 potentialise en intensité et en durée lesdites stéréotypies dues à l'amphétamine.

V. INTERACTION AVEC LA RESERPINE

Quatre heures après l'injection intrapéritonéale de 2,5 mg/kg de réserpine, des lots de 6 souris reçoivent le produit à tester.

On constate que, dès les doses de 8 et 32 mg/kg, le CRL 41 426 antagonise l'hypothermie réserpinique. L'antagonisme est très net à la dose de 128 mg/kg de CRL 41 426. En revanche on observe que le ptôsis réserpinique n'est pas modifié par le CRL 41 426.

VI. INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

le produit à étudier est administré à des lots de 6 souris 0,5 h avant l'injection intrapéritonéale de 0,5 mg/kg d'oxotrémorine.

1°) Action sur la température

Dès la dose de 8 mg/kg, et, surtout aux doses de 32 à 128 mg/kg, le CRL 41 426 s'oppose à l'action hypothermisante de l'oxotrémorine.

2°) Action sur les tremblements

A la dose de 32 mg/kg et surtout à la dose de 128 mg/kg, le CRL 41 426 diminue les tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

3°) Actions sur les symptômes cholinergiques périphériques

On constate que le CRL 41 426 ne modifie pas les signes de stimulation cholinergique périphérique dus à l'oxotrémorine.

VII. ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Le test est pratiqué sur des lots de 10 souris, 30 minutes après l'administration du produit à étudier.

On constate que le CRL 41 426 n'entraîne pas d'augmentation nette du nombre de passages permis, ne provoque pas d'incapacité motrice majeure et ne modifie pas les effets convulsivants et létaux de l'électrochoc.

VIII. ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

0,5 h après avoir reçu le produit à étudier, les souris (12 par dose, 24 témoins) sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 30 minutes.

On constate que, aux doses de 32 à 128 mg/kg, le CRL 41 426 induit une augmentation importante de la motilité spontanée chez la souris.

IX. ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES

Après avoir séjourné pendant 3 semaines dans chacune des moitiés d'une cage séparées par une cloison opaque, des groupes de 3 souris reçoivent le produit à étudier. Une demi-heure plus tard, les deux groupes d'une même cage sont réunis par retrait de la cloison et on note le nombre de combats qui surviennent en 10 minutes.

Aux doses de 8 et 32 mg/kg, le CRL 41 426 augmente le nombre de combats chez la souris.

X. ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habituation à l'enceinte

On constate que aux doses de 32 et 128 mg/kg, le CRL 41 426 entraîne une reprise nette de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

2°)Motilité réduite par agression hypoxique

Une demi-heure après avoir reçu le produit à tester, les souris (10 par dose, 20 témoins) sont soumises à une anoxie hypobare aigüe dépression de 600 mmHg (i.e. environ 8×10^4Pa) en 90 secondes : détente de 45 secondes , puis elles sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 10 minutes.

On observe que, aux doses de 32 à 128 mg/kg, le CRL 41 426 entraîne une amélioration de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un bref séjour dans une enceinte à pression réduite.

3°) Anoxie asphyxique

Des lots de 10 souris reçoivent le produit à tester une demi-heure avant l'administration intrapéritonéale de 32 mg/kg de triiodoéthylate de gallamine (agent curarisant de référence).

On constate que le CRL 41 426 ne modifie pratiquement pas le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un agent curarisant.

XI. INTERACTION AVEC LE BARBITAL

Une demi-heure après l'administration du produit à étudier, des lots de 10 souris reçoivent une injection intrapéritonéale de barbital (220 mg/kg).

On constate que, à la dose de 8 mg/kg, et surtout aux doses de 32 et 128 mg/kg, le CRL 41 426 entraîne une diminution importante de la durée du sommeil barbiturique. L'antagonisme est pratiquement total aux doses de 32 à 128 mg/kg.

XII. ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

Une demi-heure après avoir reçu le produit à tester, des lots de 6 souris sont placés dans un bécher rempli d'eau sur une hauteur de 6 cm. On note la durée totale d'immobilité entre la 2ème et la 6ème minutes suivant l'immersion.

On observe que, dès la dose de 0,5 mg/kg, le CRL 41 426 diminue la durée d'immobilité de la souris placée en immersion forcée. L'effet est particulièrement net à partir de la dose de 8 mg/kg.

XIII. RECHERCHE DE MOUVEMENTS STEREOTYPES

Des lots de 6 rats reçoivent une injection I.P. de CRL 41 426 ou d'amphétamine, puis sont immédiatement placés dans des boîtes de petites dimensions (20 x 10 x 10 cm) où leur comportement stéréotypé est coté de 0 à 3 jusqu'à extinction de l'effet.

A la dose de 16 mg/kg, le CRL 41 426 provoque des stéréotypies nettes dont l'intensité est pratiquement comparable à celle obtenue avec 1 mg/kg d'amphétamine.

A la dose de 32 mg/kg, le CRL 41 426 induit des stéréotypies nettes dont l'intensité est comparable à celle obtenue avec 2 mg/kg d'amphétamine.

A la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 426 provoque des stéréotypies nettes dont l'intensité est supérieure à celle obtenue avec 2 mg/kg d'amphétamine.

XIV. CONCLUSIONS

Il résulte de l'ensemble des essais neuropsychopharmacologiques tels que rapportés ci-dessus, que le CRL 41 426 présente des effets :

- antidépresseurs, objectivés par l'antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine et l'oxotrémorine, et, par la diminution de la durée de l'immobilité dite "de désespoir" ; et,
- stimulants et/ou éveillants, qui se manifestent chez le rat

par la présence de stéréotypies, la potentialisation des stéréotypies provoquées par l'amphétamine et l'apomorphine, d'une part, et chez la souris par une excitation, l'antagonisme du sommeil barbiturique, l'augmentation de la récupération motrice après hypoxie et la reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte, d'autre part.

D'une manière générale, les effets stimulants et/ou éveillants du CRL 41 426 apparaissent à des doses légèrement plus élevées que celles ou commencent à se manifester les effets antidépresseurs dudit CRL 41 426.

B. ESSAIS RELATIFS AU CRL 41 427 (PRODUIT DE L'EXEMPLE 2)

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 41 427 a été réalisée selon les modalités opératoires décrites ci-dessus pour le CRL 41 426, le CRL 41 427 étant administré par voie I.P. en solution dans de l'eau distillée (pH 5,5) sous un volume de 20 ml/kg chez la souris mâle et de 5 ml/kg chez le rat mâle.

I. TOXICITE

Le CRL 41 427 est plus toxique que le CRL 41 426 : sa DL-0 est supérieure à 128 mg/kg et sa DL-100 est inférieure à 256 mg/kg, chez la souris mâle par voie I.P.

II. COMPORTEMENT GLOBAL ET REACTIVITES

On constate :

1°) <u>chez la souris</u>

<u>aux doses de 1 mg/kg, 4 mg/kg et 16 mg/kg :</u>

- un comportement et des réactivités sensiblement comparables à ceux du lot témoin ;

<u>à la dose de 64 mg/kg :</u>

- une excitation,
- une augmentation de la réaction de peur, de la réactivité au toucher, et, du tonus musculaire,
- une exophtalmie,
- une piloérection pendant 2 h,
- une salivation pendant 1 h ;

<u>à la dose de 128 mg/kg :</u>

- des convulsions,
- une exophtalmie,

- une salivation,
- une excitation et des mouvements stéréotypés se manifestant 1 h après administration du CRL 41 427 ;

2°) chez le rat

aux doses de 0,5 mg/kg et 2 mg/kg :

- un comportement, des réactivités, une variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot témoin ;

à la dose de 8 mg/kg :

- une mydriase pendant 1 h ; et,

à la dose de 32 mg/kg :

- une mydriase pendant 3 h dont l'intensité est maximale 1 h après administration du CRL 41 427.

III. INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

1°) Chez la souris :

Aux doses de 16 et 64 mg/kg, le CRL 41 427 s'oppose à l'hypothermie induite par l'apomorphine. A la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 427 diminue le comportement de verticalisation mais ne modifie pratiquement pas les stéréotypies.

2°) Chez le rat

Le CRL 41 427 ne modifie pas les stéréotypies induites par l'apomorphine chez le rat.

IV. INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

On constate que le CRL 41 427 ne modifie pratiquement pas les stéréotypies amphétaminiques.

V. INTERACTION AVEC LA RESERPINE

On observe que, aux doses de 16 et 64 mg/kg, le CRL 41 427 s'oppose à l'hypothermie réserpinique et diminue l'intensité du ptôsis.

VI. INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

On constate que, aux doses de 4 mg/kg, et surtout de 16 mg/kg, le CRL 41 427 s'oppose à l'action hypothermisante de l'oxotrémorine.

On note par ailleurs que, à la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 427 diminue légèrement les tremblements dûs à l'oxotrémorine.

Enfin, on observe que le CRL 41 427 ne modifie pas les signes

de stimulation cholinergique périphérique dus à l'oxotrémorine.

VII. ACTION SUR LE TEST DES QUATRES PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

A la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 427 augmente le nombre de passage punis et s'oppose nettement aux effets convulsivants sans modifier les effets létaux de l'électrochoc. Aux doses utilisées, le CRL 41 427 ne provoque pas d'incapacité motrice majeure.

VIII. ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

Le CRL 41 427 ne modifie pratiquement pas la motilité spontanée de la souris.

IX. ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES

A la dose de 16 mg/kg et surtout 64 mg/kg, le CRL 41 427 diminue le nombre de combats chez la souris.

X. ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habituation à l'enceinte

On constate que le CRL 41 427 ne provoque pas de reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

2°) Motilité réduite par agression hypoxique

On observe que, aux doses de 16 et 64 mg/kg, le CRL 41 427 entraîne une nette amélioration de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans une enceinte à pression réduite.

3°) Anoxie asphyxique

On observe que le CRL 41 427 ne modifie pratiquement pas le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un agent curarisant.

XI. INTERACTION AVEC LE BARBITAL

On constate que, aux doses de 16 et 64 mg/kg, le CRL 41 427 entraîne une diminution de la durée du sommeil barbiturique.

XII. ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

On remarque que, à la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 427 diminue la durée de l'immobilité de la souris placée en immersion forcée.

XIII. CONCLUSIONS

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 41 427 montre :

- un effet prévisionnel d'une activité antidépressive :
  - antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine ou l'oxotrémorine,
  - diminution du temps d'immobilité chez la souris placée en immersion forcée (peut-être partiellement en relation avec la composante stimulante) ;
- des effets de type stimulant frustre chez la souris :
  - excitation pendant 2 heures,
  - amélioration de la récupération motrice après hypoxie hypobare,
  - diminution de la durée du sommeil barbiturique,
  - augmentation du nombre de passages punis au test des quatre plaques ; et
  - une stimulation alpha-adrénergique périphérique
  - chez la souris : exophtalmie, piloérection, hypersalivation, antagonisme du ptôsis réserpinique, antagonisme des tremblements induits par l'oxotrémorine ;
  - chez le rat : mydriase.

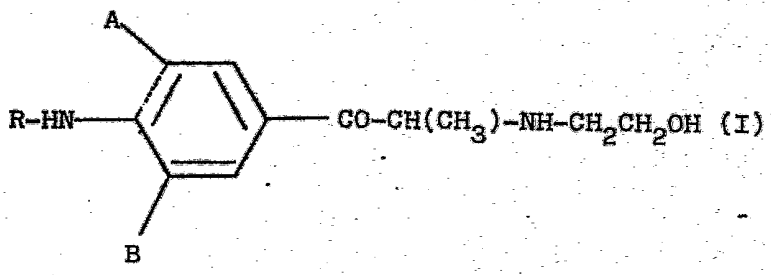
Le CRL 41 427 se comporte donc, eu égard à l'ensemble de ces tests, comme une substance douée principalement d'effets antidépresseurs, associés à une composante stimulante frustre.

En clinique, le CRL 41 426 s'est avéré être en thérapeutique humaine un bon agent antidépresseur à une dose quotidienne de 300 à 450 mg per os (deux à trois prises de 150 mg chacune par jour).

REVENDICATIONS

1. Composé appartenant à la famille des dérivés de 1-(aminophényl)-2-aminopropanone, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant :

a) les 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)propanones répondant à la formule :



dans laquelle

A et B, qui peuvent être identiques ou différents, représente chacun H, F, Cl ou Br, et

R est H ou CH_3CO ; et,

b) leurs sels d'addition.

2. 1-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone et ses sels d'addition.

3. 1-(4-Aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone et ses sels d'addition.

4. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi les composés de formule I suivant la revendication 1 et leurs sels d'addition non-toxiques.

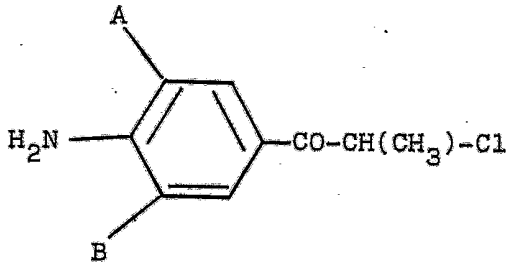
5. Utilisation thérapeutique, caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance choisie parmi l'ensemble comprenant : (i) les composés 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanones de formule I ci-dessus, et (ii) leurs sels d'addition non-toxiques, pour l'obtention d'un médicament antidépresseur du

SNC destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis des dépressions et des états dépressifs.

6. Utilisation thérapeutique suivant la revendication 5, caractérisée en ce que l'on fait appel à la 1-(4-aminophényl)-2-(N-2-hydroxyéthylamino)-propanone et à ses sels d'addition non-toxiques.

7. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I suivant la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste :

1°) à faire réagir une 1-(4-aminophényl)-2-chloropropanone de formule



(II)

où A et B sont définis comme indiqué ci-dessus, avec la 2-hydroxyéthylamine de formule

$HO-CH_2CH_2-NH_2$ (III)

suivant un rapport molaire III/II supérieur ou égal à 4,5/1, à une température de 70°C à 100°C, pendant au moins 1 h, pour obtenir un composé de formule I où R = H ; et,

2°) si nécessaire , à soumettre ledit composé de formule I où R = H, à une réaction d'acétylation , pour obtenir le composé de formule I où R = CH_3CO.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que, au stade 1°) la réaction de II avec III est réalisée en suspension dans de l'eau, à une température de 80-90°C, pendant une durée de 1,5-2 h, avec un rapport molaire III/II d'environ 5/1.