

82420

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Brevet N°
 du 5 mai 1980
 Titre délivré:



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

27 Pm
5.11.80

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: DELALANDE S.A., 32, rue Henri Regnault, à (1)
92400 COURBEVOIE, France, représentée par Monsieur Jacques de
Muysen, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose ce cinq mai 1980 quatre-vingt (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Nouveaux dérivés de la 5 H-furanone-2 et de la 3 H-dihydro- (4)
furanone-2, leur procédé de préparation et leur application
en thérapeutique".

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de COURBEVOIE le 14 avril 1980
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 5 mai 1980
revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) France
 le 7 mai 1979 (No. 79.11453) et le 4 avril 1980 (No. 80.07659) (8)
(addition)

au nom de la déposante (9)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

5 mai 1980

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a plusieurs mandataires, représentés par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) nom et adresse — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité

- 1.- Michel LANGLOIS, 4, place César Franck, à 78530 BUC, France
- 2.- Alain LACOUR, 28, avenue du Clos, à 94210 LA VARENNE, France
- 3.- Bernard BUCHER, 23, boulevard de la République, à 92430
MARNES LA COQUETTE, France
- 4.- Gisèle MOCQUET, 38 Bis, rue Gutenberg, à 75015 PARIS, France

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle d'activité /

En FRANCE

Du 7 MAI 1979

Du 4 AVRIL 1980 (addition)

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : DELALANDE S.A.

pour : "Nouveaux dérivés de la 5H-furanone-2 et de la 3H-dihydro-furanone-2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique".

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 5 H - furanone - 2 et de la 3 H - dihydrofuranone - 2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

On notera que les dérivés de la 3 H - dihydrofuranone-2 possèdent deux atomes de carbone asymétriques et sont donc constitués d'un mélange de quatre diastéréoisomères. Aussi, la demanderesse a soumis chaque dérivé de la 3 H-dihydrofuranone-2 à un traitement chromatographique, ce qui a permis dans certains cas de séparer deux produits répondant en fait à la même formule mais chacun correspondant à un couple de diastéréoisomères.

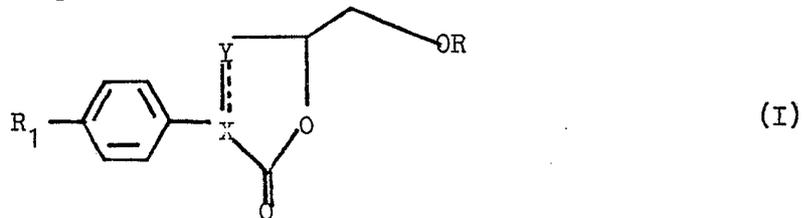
Dans la suite de la description et des revendications, les produits isolés de structure "trans" (les moins polaires) seront caractérisés par la lettre A et les produits isolés de structure "cis" (les plus polaires) seront caractérisés par la lettre B, cette stéréochimie ayant été déterminée :

- d'une part, par identification des produits les plus polaires avec les produits obtenus par hydrogénation des 5 H-furanones-2 correspondantes, et

- d'autre part, par analogie avec les travaux de W. David OLLIS et coll. décrits dans J. Chem. Soc. Perkin I, 1975, 1480.

Enfin, les dérivés de la 3 H-dihydrofuranone-2 définis sans autre mention correspondent à un mélange des quatre diastéréoisomères.

Plus précisément, les nouveaux dérivés selon la présente invention répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène auquel cas - X ---- Y - représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente l'un des groupes suivants : méthyl-3 butyloxy, cyclohexylméthyloxy, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy et cyano-3 nitro-5 benzyloxy ;

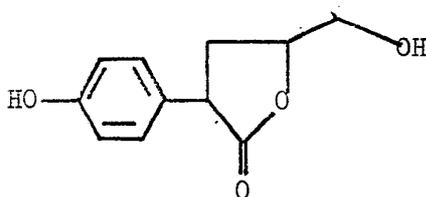
- R représente le groupe acétyle auquel cas - X ---- Y - représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente le groupe métanitrobenzyloxy A ou métanitrobenzyloxy B ; ou

- R représente le groupe méthyle auquel cas :
 . soit - X ---- Y- représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$, R_1 représentant alors l'un des groupes suivants : chloro-4 butyloxy, chloro-4 butyloxy B, cyano-4 butyloxy, benzyloxy, benzyloxy B, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métachlorobenzyloxy, métachlorobenzyloxy A, métachloro-

benzyloxy B, métacyanobenzyloxy, métacyanobenzyloxy A, métacyanobenzyloxy B, méthyloxy-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyloxy, cyano-3 nitro-5 benzyloxy A, cyano-3 nitro-5 benzyloxy B, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy A, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy B ;

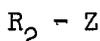
soit - X - Y-représente l'enchaînement -C=CH-, R₁ représentant alors l'un des groupes suivants : métanitrobenzyloxy, métachlorobenzyloxy, métacyanobenzyloxy, benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène consiste à condenser sur le composé de formule (II) A, (II) B ou (II) A + B :



(II) A, (II) B, (II) A + B

les halogénures de formule :

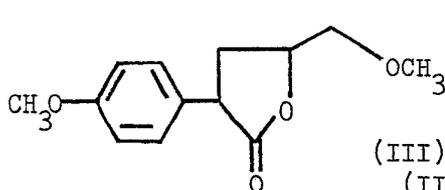
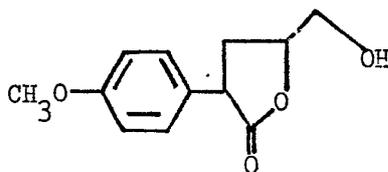


dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et R₂ représente le groupement méthyl-3 butyle, cyclohexylméthyle, métanitrobenzyle, métacyanobenzyle et cyano-3 nitro-5 benzyle.

Cette condensation s'effectue de préférence au reflux dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont soumis à une chromatographie sur couche mince. Lorsque celle-ci permet de distinguer deux couples de diastéréoisomères (I) A et (I) B, ces derniers sont séparés par chromatographie liquide à haute performance (H.P.L.C.).

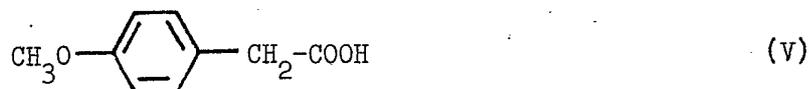
Le composé de formule (II) A, (II) B ou (II) A + B ci-dessus est nouveau et est obtenu en traitant par l'acide bromhydrique à 48 %, un composé de formule (III) A ou (III) B ou un mélange des composés de formule (III) A et (III) B, ou encore le composé de formule (IV) :

(III) A, (III) B
(III) A + B

(IV)

Les composés de formule (III) A, (III) B ou (III) A + B également nouveaux, sont obtenus par une synthèse en plusieurs étapes qui consiste à

condenser l'acide paraméthoxyphénylacétique de formule (V) :



5

avec l'époxy - 1,2 méthoxy-3 propane de formule (VI) :



10 à reflux dans le tétrahydrofurane en présence de naphthalène-lithium et de diéthylamine, puis à traiter le produit brut de réaction par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Le produit brut ainsi obtenu est alors dissous dans le benzène et la solution est portée au reflux jusqu'à ce qu'il ne s'élimine plus d'eau. Enfin, le composé obtenu est chromatographié par H.P.L.C.

15 Le composé (IV) nouveau est obtenu par condensation de l'ester éthylique de l'acide paraméthoxyphénylacétique de formule (VII) :



20

avec les dioxolanes -1,3 de formule (VIII) :



25

dans laquelle Z' représente l'atome de brome ou un groupe paratoluènesulfonyloxy ou méthylsulfonyloxy.

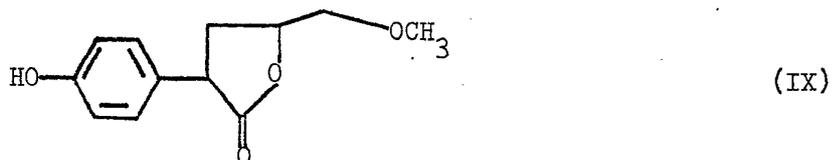
La condensation s'effectue de préférence au reflux dans le diméthylformamide en présence d'hydrure de sodium, puis le produit brut de réaction est traité à reflux dans un mélange 80-20 d'acide acétique et d'eau.

30 Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe acétyle consiste à condenser les composés de formule (I) A et (I) B dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, - X ---- Y - représente l'enchaînement -CH-CH₂- et R₁ représente le groupe métanitrobenzyloxy, avec le chlorure d'acétyle, en présence de triéthylamine, en milieu tétrahydrofuranique.

35

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle et - X ---- Y - représente l'enchaînement -CH-CH₂-, à l'exception de celui où R₁ est un groupe benzy-

loxy ou benzyloxy B, consiste à condenser le composé de formule (IX) :

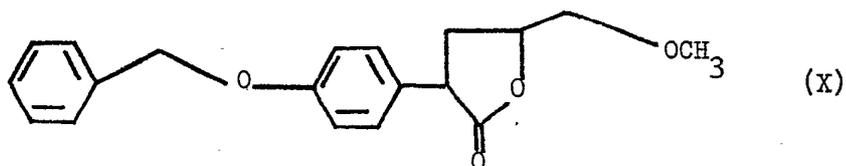


avec les halogénures de formule $R_3 - Z$, dans laquelle Z représente l'atome de chlore ou de brome et R_3 représente un groupe chloro-4 butyle, cyano-4 butyle, métanitrobenzyle, métachlorobenzyle, métacyanobenzyle, méthyl-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyle, ou chloro-3 fluoro-4 benzyle.

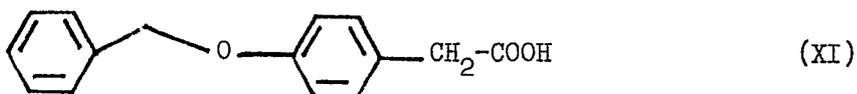
La condensation s'effectue de préférence au reflux dans l'acétonitrile en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

Lorsque l'étude par chromatographie sur couche mince des composés de formule (I) ainsi obtenus permet de distinguer deux couples de diastéréoisomères (I) A et (I) B, ces derniers sont séparés par H.L.P.C. Pour les composés de formule (I) dans laquelle R_1 représente les groupes chloro-4 butyloxy et benzyloxy, seule la fraction identifiée B a été recueillie.

Le composé de formule (IX) nouveau est obtenu par hydrogénéolyse en présence de palladium sur charbon, en solution méthanolique du composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle, - X - - - - Y - représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente le groupe benzyloxy, et représenté par la formule développée (X) suivante :

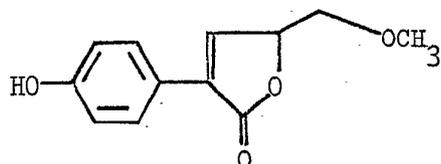


Ce composé également nouveau est obtenu à partir de l'acide parabenzyloxyphényl acétique de formule (XI) :



par un procédé identique à celui mis en oeuvre pour la synthèse du composé de formule (III).

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle et - X ---- Y - représente l'enchaînement -C=CH- consiste à condenser le composé de formule (XII) :

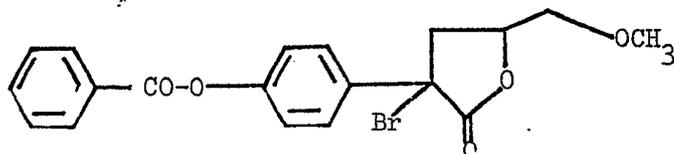


(XII)

avec les alcools de formule R_4-OH , dans laquelle R_4 représente les groupes méta cyanobenzyle, métachlorobenzyle, métanitrobenzyle, benzyle et chloro-3 fluoro-4 benzyle.

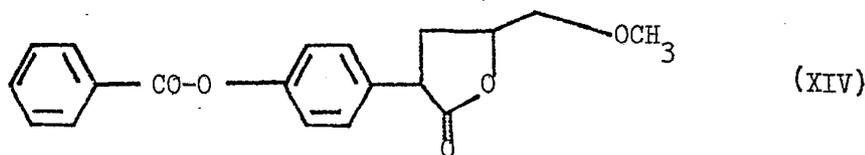
10 Cette condensation s'effectue de préférence en milieu tétrahydrofurique, en présence de triphényl phosphine ($P \phi_3$) et de diazadicarboxylate d'éthyle ($EtOCO-N = N - COOEt$).

15 Le composé (XII) nouveau est obtenu par débenzoylation et débromhydratation simultanées, au moyen d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, du composé de formule (XIII) :



(XIII)

Le composé (XIII) également nouveau est obtenu par traitement par la N-bromosuccinimide (N.B.S.); en présence de peroxyde de benzoyle, en solution dans le tétrachlorure de carbone du composé de formule (XIV) :



lui-même nouveau et obtenu par condensation du composé de formule (IX) avec le chlorure de benzoyle, en milieu tétrahydrofurannique, en présence de triéthylamine.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : para (métnitrobenzyloxy) phényl-3 hydroxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I)

Numéro de code : 6, 6 A et 6 B

1er stade : paraméthoxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (III), (III) A et (III) B.

A une solution de 12,8 g de naphthalène dans 100 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,4 g de lithium, laisse deux heures en contact à température ambiante, puis ajoute 14,6 g de diéthylamine et laisse agiter jusqu'à disparition du lithium. On ajoute une solution de 16,6 g d'acide paraméthoxy phénylacétique (V) dans 30 ml de tétrahydrofuranne, puis après 30 mn, on ajoute lentement une solution de 8,8 g d'époxy-1,2 méthoxy-3 propane (VI) et porte le mélange au reflux pendant 4 heures. Puis on jette dans un mélange de glace et de soude aqueuse, lave la phase aqueuse par de l'éther isopropylique, l'acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et dissout le produit brut obtenu dans 100 ml de benzène. On porte la solution au reflux en éliminant l'eau formée, puis refroidit, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de soude, sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant. On obtient 18 g (rendement 76 % de composé (III) huileux que l'on chromatographie par H.P.L.C. (SiO₂ 12-25 μ) (éluant acétate d'éthyle-heptane 50/50). On obtient ainsi 7,1 g de composé (III) A huileux.

- 35
- . Rendement : 30 %
 - . Formule brute : C₁₃ H₁₆ O₄
 - . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	66,08	6,83
Trouvé (%)	66,21	6,99

et 7,4 g de composé (III) B huileux

- . Rendement : 32 %
- . Formule brute : $C_{13}H_{16}O_4$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	66,08	6,83
Trouvé (%)	65,90	6,58

2ème stade : parahydroxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3-H-dihydrofuranone-2 (II)

On porte à reflux pendant 1 heure une solution de 0,7 g du composé (III) obtenu au stade précédent, dans 7 ml d'acide bromhydrique à 48 %, puis on ajoute 20 ml d'eau, 20 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et 50 ml d'acétate d'éthyle. On neutralise par une solution aqueuse de bicarbonate de soude, décante la phase organique, la sèche sur sulfate de sodium et l'évapore. On obtient 0,5 g (rendement : 81 %) de composé (II) ; on cristallise dans l'acétate d'éthyle.

- . Point de fusion : 120° C
- . Spectre IR : bandes phénol et alcool à 3440 et 3240 cm^{-1}
bande lactone 1730 cm^{-1}
- . Spectre de RMN (DMSO) δ ppm :
9,65, s, 1 proton phénolique
7,04, d, et 6,67, d, (J = 9 Hz) : 4 protons benzéniques
centré sur 5,03, m, 1 H en position -5 du cycle furanone
centré sur 4,58, m, 1 H en position -3 du cycle furanone
centré sur 3,88, t, 2 protons méthyliques du groupe hydroxyméthyl-5
centré sur 2,42, m, 2 protons en position 4 du cycle furanone
3,62, s, -0 H

3ème stade : para(métanitrobenzyloxy) phényl-3 hydroxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I), numéro de code : 6, 6 A et 6 B.

On porte à reflux pendant 4 heures, un mélange de 25,8 g du composé (II) obtenu au stade précédent, de 21,2 g de chlorure de métanitrotoluène et de

49,6 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'acétonitrile, puis on filtre, évapore le solvant, cristallise le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et de n-heptane (80-20). On obtient ainsi le mélange des quatre diastéréoisomères de numéro de code 6 et figurant dans le tableau I, que l'on chromatographie par H.P.L.C. (éluant acétate d'éthyle -80- n-heptane 20). On obtient 11 g de composé (I)A de numéro de code 6 A.

- . Rendement : 25 %
- . Point de fusion : 98° C
- . Formule brute : $C_{18}H_{17}NO_6$
- . Analyse élémentaire :

10

	C	H	N
Calculé (%)	62,97	4,99	4,08
Trouvé (%)	62,67	5,09	3,80

15

et 12 g de composé (I)B de numéro de code 6 B

- . Rendement : 30 %
- . Point de fusion : 115° C
- . Formule brute : $C_{18}H_{17}NO_6$
- . Analyse élémentaire :

20

	C	H	N
Calculé (%)	62,97	4,99	4,08
Trouvé (%)	62,46	5,21	4,15

25

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I), figurant dans le tableau I ci-après et portant les numéros de code : 1, 2, 12 et 16.

30

Exemple 2 : parahydroxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (II)

1er stade : paraméthoxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (IV)

A une solution de 40,8 g d'ester éthylique de l'acide paraméthoxyphénylacétique (VII) et de 60 g de paratosyloxyméthyl-4 diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 (VIII), dans 300 ml de diméthylformamide, et sous atmosphère d'argon, on ajoute 10 g d'hydrure de sodium, puis on porte la solution à 60° C pour initier la réaction, puis 5 heures à 90° C. On dilue par 300 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore le solvant et distille le résidu ($Eb_{0,1} = 158-160^{\circ} C$). On

35

ajoute le produit obtenu dans un mélange acide acétique-eau (80-20) et porte la solution 45 mn au reflux puis on dilue par de l'eau glacée, et porte le pH de la solution à 6 à l'aide de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On obtient 13 g d'une huile qui cristallise lentement.

- . Rendement : 56 %
- . Point de fusion : $< 50^{\circ} \text{C}$
- . Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	64,85	6,35
Trouvé (%)	64,61	6,03

2ème stade : parahydroxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (II)

Le procédé est identique à celui mis en oeuvre dans le 2ème stade de l'exemple 1, mais à partir du composé (IV) précédent.

Exemple 3 : para(métanitrobenzyloxy) phényl-3 acétoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I), numéro de code : 7 A et 7 B.

A une solution refroidie à 5°C de 3,4 g de para(métanitrobenzyloxy) phényl-3 hydroxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I), 6A, décrit à l'exemple 1, dans 100 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,5 g de chlorure d'acétyle puis 2 g de triéthylamine. Puis on laisse 24 heures à température ambiante, filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, le lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et cristallise le résidu dans l'éther. On obtient 3 g de composé 7 A.

- . Rendement : 79 %
- . Point de fusion : 78°C
- . Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_7$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	62,33	4,97	3,64
Trouvé (%)	62,47	5,08	3,48

Par le même procédé, mais à partir du composé (I) 6 B, décrit à l'exemple 1, on obtient le composé (I) 7 B.

- . Rendement : 89 %
- . Point de fusion : 108° C
- . Formule brute : $C_{20}H_{19}NO_7$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	62,33	4,97	3,64
Trouvé (%)	62,25	4,92	3,53

Exemple 4 : para(métanitrobenzyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I), numéro de code : 8, 8 A et 8 B.

1er stade : parabenzyloxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (X)

Le procédé employé est identique à celui mis en oeuvre dans la synthèse du composé (III) décrit dans le 1er stade de l'exemple 1, mais à partir de l'acide parabenzyloxyphénylacétique (XI). On obtient 65 % de composé (X)

- . Point de fusion : 124° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{20}O_4$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	73,06	6,45
Trouvé (%)	73,02	6,47

2ème stade : parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (IX)

On hydrogénolyse à 30° C pendant 2 heures, sous une pression de 5 bars d'hydrogène une suspension de 43 g de composé (X), obtenu au stade précédent, et de 4,3 g de palladium sur charbon à 10 % dans 700 ml de méthanol. Puis on filtre et évapore le solvant. On obtient 26 g de produit.

- . Rendement : 87 %
- . Point de fusion : 75° C
- . Formule brute : $C_{12}H_{14}O_4$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	64,85	6,35
Trouvé (%)	64,58	6,69

3ème stade : para(métanitrobenzyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I) numéro de code : 8, 8 A et 8 B.

Le procédé employé est identique à celui mis en oeuvre dans le 3ème stade de l'exemple 1, mais à partir du composé (IX). On obtient ainsi un produit de numéro de code 8, qui soumis à une séparation par H.P.L.C. (éluant acétate d'éthyle 70-n-heptane 30), conduit à 23 % de composé (I) A, [8 A].

- . Point de fusion : 78° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{19}NO_6$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	63,86	5,36	3,92
Trouvé (%)	63,63	5,06	3,73

et 50 % de composé (I)B, [8 B] .

- . Point de fusion : 56° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{19}NO_6$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	63,86	5,36	3,92
Trouvé (%)	63,64	5,37	4,10

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés (I) figurant dans le tableau I et portant les numéros de code : 3, 3 B, 4, 5, 5 B, 10, 10 A, 10 B, 13, 13 A, 13 B, 15, 17, 17 A, 17 B, 18, 18 A et 18 B.

Exemple 5 : para(métacyanobenzyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 5 H-furanone-2 (I), numéro de code : 14

1er stade : (parabenzoyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (XIV)

A une solution de 1 g de parahydroxyphényl-3 méthoxy méthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (IX), décrit au 2ème stade de l'exemple 4, dans 25 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,3 g de triéthylamine puis 0,7 g de chlorure de benzoyle. Après 20 mn à température ambiante, on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant, et lave le résidu cristallisé à l'éther.

- . Rendement : 94 %
- . Point de fusion : 108° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{18}O_5$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	69,93	5,56
Trouvé (%)	69,89	5,68

2ème stade : Bromo-3 (parabenzoyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydro-furanone-2 (XIII)

On porte à reflux pendant 3 heures, une solution de 10 g de composé (XIV) obtenu au stade précédent, de 5,4 g de N-Bromosuccinimide et de quelques cristaux de peroxyde de benzoyle dans 350 ml de tétrachlorure de carbone. Puis on filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'éther. On obtient 63 % de composé (XIII).

- . Point de fusion : 136° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{17}BrO_5$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	56,31	4,23
Trouvé (%)	55,98	4,05

3ème stade : parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 5 H-furanone-2 (XII)

On porte à reflux pendant 4 heures une solution de 10 g du composé (XIII) obtenu au stade précédent dans 125 ml d'une solution méthanolique saturée d'acide chlorhydrique gazeux et 125 ml de méthanol. Puis on évapore, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On cristallise le résidu dans l'éther.

- . Rendement : 67 %
- . Point de fusion : 141° C
- . Formule brute : $C_{12}H_{12}O_4$
- . Analyse élémentaire :

	C	H
Calculé (%)	65,44	5,49
Trouvé (%)	64,57	5,49

4ème stade : para(métacyanobenzyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 5 H-furanone-2 (I)
numéro de code : 14

A une solution, balayée par un courant d'argon et refroidie à 0° C, de 2,2 g du composé (XII), obtenu au stade précédent, de 3,1 g de triphényl phosphine et de 1,5 g d'alcool métacyanobenzylique dans 60 ml de tétrahydrofuran, on ajoute 2 g de diaza-dicarboxylate d'éthyle (DEADC) en 10 mn. Puis on laisse 30 mn à 0° C et 90 mn à température ambiante, évapore les solvants, et chromatographie le résidu sur colonne de silice. Après élimination des impuretés par le toluène, on arrête la chromatographie et extrait le produit de la silice par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol. On évapore le solvant et recristallise le résidu dans l'éther.

- . Rendement : 30 %
- . Point de fusion : 70° C
- . Formule brute : $C_{20}H_{17}NO_4$
- . Analyse élémentaire :

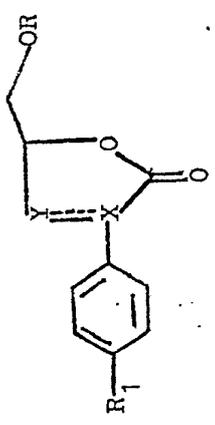
	C	H	N
Calculé (%)	71,63	5,11	4,18
Trouvé (%)	71,67	5,05	4,25

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés (I) figurant dans le tableau I et portant les numéros de code : 9, 11, 19 et 20.

Exemple 6 : para(métacyanobenzyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3 H-dihydrofuranone-2 (I) "cis", numéro de code 13 B

On hydrogène à 0° C et sous pression ordinaire, en présence de 0,05 g de palladium sur charbon, une solution de 0,5 g de composé (I) de numéro de code 14, obtenu à l'exemple 5 précédent, dans 50 ml de méthanol anhydre. Puis après 80 mn de réaction, on filtre, évapore le filtrat et obtient 90 % de composé "cis" 13 B. Ce dernier est identique, notamment en C.C.M., au composé obtenu conformément à l'exemple 4 (13 B) et figurant dans le tableau I. On en déduit que le composé le plus polaire est de structure "cis".

TABLEAU I



Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
1	-CH-CH ₂ -		-OH		C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278,34	< 50	83	Cal.	69,04	7,97	-
2	"	"	"		C ₁₈ H ₂₄ O ₄	304,37	120	11	Cal.	71,02	7,95	-
3 B	"	"	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₄ -Cl	C ₁₆ H ₂₁ ClO ₄	312,78	56	14	Cal.	61,44	6,77	-
3	"	"	"	"	"	"	-	-	Cal.	61,44	6,77	-
									Tr.	70,63	7,62	-
									Tr.	61,19	6,99	-
									Tr.	-	-	-

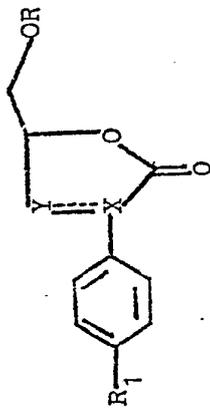
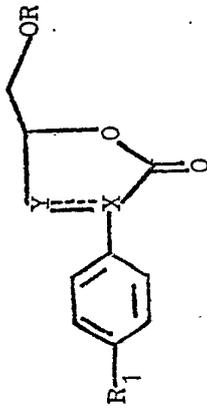


TABLEAU I (Suite)

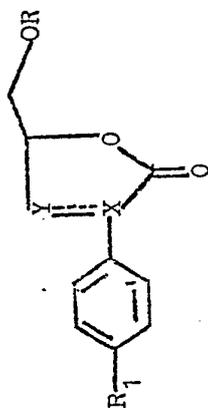
Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
4	-CH-CH ₂ -		-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₄ -CN	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303,35	< 50	48	Cal.	67,31	6,98	4,62
									Tr.	67,17	6,87	4,32
5 B	"	"	"		C ₁₉ H ₂₀ O ₄	312,35	130	21	Cal.	73,06	6,45	-
									Tr.	73,31	6,59	-
5	"	"	"		C ₁₉ H ₂₀ O ₄	"	-	-	Cal.	73,06	6,45	-
									Tr.	-	-	-
6 A	"	"	-OH		C ₁₈ H ₁₇ NO ₆	343,33	98	25	Cal.	62,97	4,99	4,08
									Tr.	62,67	5,09	3,80

TABLEAU I (Suite)



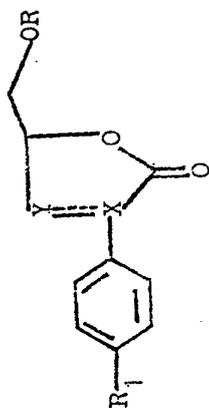
Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
6 B	-CH-CH ₂ -		-OH		C ₁₈ H ₁₇ NO ₆	343,33	115	30	Cal.	62,97	4,99	4,08
6	"	"	"	"	"	"	110	60	Cal.	62,97	4,99	4,08
7 A	"	"	-OCOCH ₃	"	C ₂₀ H ₁₉ NO ₇	385,36	78	79	Cal.	62,33	4,97	3,64
7 B	"	"	"	"	C ₂₀ H ₁₉ NO ₇	"	108	89	Cal.	62,47	5,08	3,48
									Tr.	62,33	4,97	3,64
									Tr.	62,25	4,92	3,53

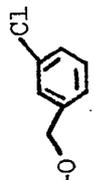
TABLEAU I (Suite)



Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
8 A	-CH-CH ₂ -		-OCH ₃		C ₁₉ H ₁₉ NO ₆	357,35	78	23	Cal.	63,86	5,36	3,92
8 B	"	"	"	"	"	"	56	50	Cal.	63,86	5,36	3,92
8	"	"	"	"	"	"	-	-	Tr.	63,84	5,37	4,10
9	-C=CH-		"	"	C ₁₉ H ₁₇ NO ₆	355,33	107	43	Cal.	64,22	4,82	3,94
									Tr.	64,21	4,71	3,92

TABLEAU I (Suite)



Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
10 A	-CH-CH ₂		-OCH ₃		C ₁₉ H ₁₉ ClO ₄	346,80	< 50	16	Cal.	65,80	5,52	-
10 B	"	"	"	"	"	"	98	34	Cal.	65,80	5,52	-
10	"	"	"	"	"	"	-	-	Tr.	65,64	5,59	-
11	-C=CH-		"	"	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₄	344,78	< 50	44	Cal.	66,18	4,97	-
									Tr.	-	-	-
									Cal.	66,27	5,13	-

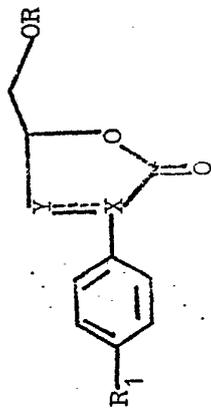


TABLEAU I (Suite)

Composé Numéro de code	X ----- Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE					
								%	C	H	N		
12	-CH-CH ₂ -	-OH		C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	323,33	135	21	Cal. 70,57	5,30	4,33	Tr. 70,53	5,07	4,43
13 A	" "	-OCH ₃	"	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	337,36	88	15	Cal. 71,20	5,68	4,15	Tr. 71,23	5,82	4,05
13 B	" "	"	"	"	"	96	26	Cal. 71,20	5,68	4,15	Tr. 71,47	5,64	4,10
13	" "	"	"	"	"	-	-	Cal. 71,20	5,68	4,15	"	-	-

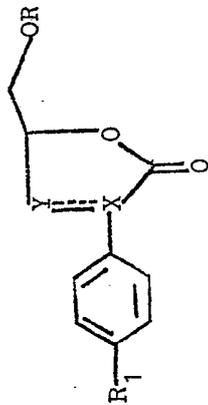
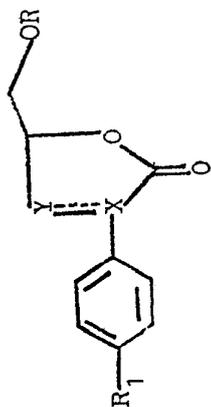


TABLEAU I (Suite)

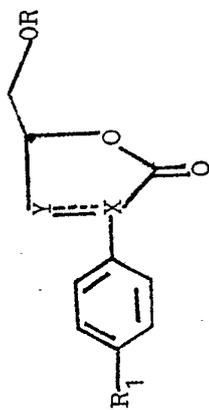
Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
14	-C=CH-		-OCH ₃		C ₂₀ H ₁₇ NO ₄	335,34	70	30	Cal.	71,63	5,11	4,18
15	-CH-CH ₂ -		"		C ₂₀ H ₂₁ NO ₈	403,38	110	23	Cal.	59,55	5,25	3,47
16	" "		-OH		C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₆	368,33	90	19	Cal.	61,95	4,38	7,61
17 A	" "		-OCH ₃	"	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	382,36	117	7	Cal.	62,82	4,75	7,33
									Tr.	63,09	4,60	7,56

TABLEAU I (Suite)



Composé Numéro de code	X ----- Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMEN TAIRE			
								%	C	H	N
17 B	-CH-CH ₂ -	-OCH ₃		C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	382,36	92	20	Cal.	62,82	4,75	7,33
17	" "	"	"	"	"	-	-	Tr.	-	-	-
18 A	" "	"		C ₁₉ H ₁₈ ClFO ₄	364,79	70	18	Cal.	62,55	4,97	-
18 B	" "	"	"	"	"	76	18	Cal.	62,55	4,97	-
								Tr.	62,81	4,76	-

TABLEAU I (Suite)



Composé Numéro de code	X	Y	-OR	-R ₁	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
18	-CH-CH ₂		-OCH ₃		C ₁₉ H ₁₈ ClFO ₄	364,79	-	-	Cal.	62,55	4,97	-
19	-C≡CH-		"	"	C ₁₉ H ₁₆ ClFO ₄	362,77	78	56	Cal.	62,90	4,45	-
20	"	"	"		C ₁₉ H ₁₈ O ₄	310,33	54	67	Cal.	73,53	5,85	-
									Cal.	73,23	6,04	
									Tr.			

Les composés de formule (I) ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des activités dans le domaine psychotrope, notamment comme inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase.

Ces activités sont mises en évidence dans les tests suivants :

- 5 Test A : Antagonisme vis-à-vis du ptosis observé une heure après une injection intraveineuse (2 mg/kg) de réserpine chez la souris selon le protocole décrit par GOURET C. et THOMAS J. dans J. Pharmacol. (Paris), (1973), 4, 401.
- Test B : Potentialisation chez la souris des tremblements généralisés provoqués par une injection intrapéritonéale (200 mg/kg) de dl-5-hydroxytryptophane, selon
10 le protocole décrit par GOURET C. et RAYNAUD G. dans J. Pharmacol. (Paris) (1974), 5, 231.
- Test C : L'activité inhibitrice de la Monoamine oxydase est mesurée sur deux
homogénats de cerveau de rat à des temps variables après administration par voie
orale d'une dose de 5 mg/kg des composés de formule (I). L'activité de type "A"
15 est mesurée en utilisant la sérotonine comme substrat et celle de type "B" en utilisant la phényléthylamine, selon les protocoles décrits par R.J. WURTMAN et J. AXELROD dans J. Biol. Chem. 241, 2301, (1966) et J.A. ROTH et C.N. GILLIS dans Mol. Pharmacol. 11, 28-35, (1975).

Les résultats, dans ces trois tests obtenus avec les composés de
20 formule (I) ainsi que ceux obtenus avec des substances témoins sont rassemblés dans les tableaux II et III suivants.

TABLEAU II - TESTE A - TEST B

Composé numéro de code	Toxicité aigüe DL 50 (mg/kg/p.o.) (souris)	Test A DE 50 (mg/kg/p.o.)	Test B DE 50 (mg/kg/p.o.)
1	-	19	14
2	> 2000	5,5	9
3 B	2000	3,6	1,7
4	> 2000	0,3	0,19
5 B	-	11,5	15,5
6	-	1,4	1,5
6 A	> 2000	4,4	5,8
6 B	> 2000	1,6	2
7 A	-	12,5	10
7 B	> 2000	2,5	3,2
8 A	> 2000	6,2	4,4
8 B	2000	0,58	0,29
9	> 2000	0,22	-
10 A	> 2000	24	10
10 B	> 2000	15	10
11	> 2000	2,3	1,6
12	-	10	16
13 A	> 2000	12	20
13 B	> 2000	0,9	1,7
14	-	0,68	0,55
15	-	5,8	12
16	> 2000	1,2	3,5
17 A	> 2000	5,5	6,4
17 B	1700	0,32	0,55
18 A	-	23	16
18 B	> 2000	5,4	3,1
19	> 2000	2,1	2,4
20	> 2000	4,4	4
NIALAMIDE	1100	4,5	5,2
DEPRENYL	520	9	3
TRANILCYPROMINE	58	1,55	1,37
PARGYLINE	480	34	48

TABLEAU III - TEST C

Composé Numéro de code	Dose (mg/kg/p.o.)	Activité IMAO "A"			Activité IMAO "B"		
		Max	8 hrs	24 hrs	Max	8hrs	24 hrs
5 6 B	5	83	12	0	17	2	0
8 B	5	89	40	0,5	35	11	3
10 A	5	27	11	4	79	40	4
10 B	5	68	39	2	82	62	8
10 13 B	5	91	43	3	23	7	4
4	5	90	45	0	8	8	0
6	5	87	20	1	22	13	3
17 B	5	95	86	27	17	2	0
18 A	5	21	11	5	80	58	16
15 18 B	5	62	21	2	90	70	12
13 A	5	51	26	2	11	7	0
9	5	97	80	26	83	32	3
11	5	80	34	1	96	81	15
19	5	72	49	16	97	92	48
20 14	5	97	68	0	71	22	0
NIALAMIDE	5	Inactif			Inactif		
TRANLYCYPROMINE	5	88	65	67	100	76	84
DEPRENYL	5	10	0	0	85	71	63
25 PARGYLINE	5	8	6	7	72	72	70

Comme il ressort des résultats exprimés dans les tableaux II et III, l'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet l'emploi en thérapeutique des composés de formule (I) en tant qu'inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ils seront employés notamment comme antidépresseurs et dans les pathologies cérébrales déficitaires de la sénescence.

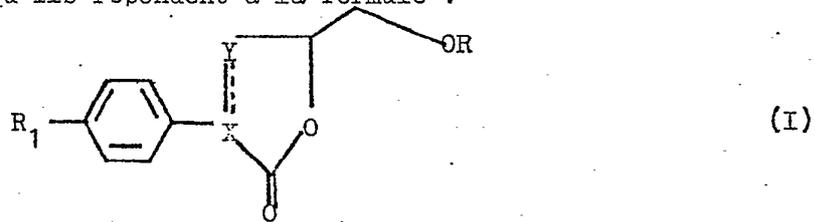
Ils seront de préférence administrés en association avec un excipient physiologiquement acceptable, par voie orale, sous forme de comprimés, dragées ou gélules, à une posologie pouvant aller jusqu'à 500 mg/jour en moyenne de principe actif, ou sous forme de soluté injectable à une posologie pouvant aller jusqu'à 50 mg/jour de principe actif ; le solvant utilisé est constitué par des mélanges binaires et ternaires contenant par exemple de l'eau du pro-

pylène glycol, du polyéthylène glycol 300 ou 400, ou tout autre solvant physiologique, les proportions relatives des différents constituants étant ajustées en fonction de la dose administrée. Enfin, il est à noter que lesdits comprimés, dragées, gélules et solutions injectables peuvent contenir un ou plusieurs

5 composés de formule (I) selon l'invention.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de la 5H-furanone-2 et de la 3H-dihydrofuranone-2, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène auquel cas - X - Y - représente l'enchaînement -CH-CH₂- et R₁ représente l'un des groupes suivants : méthyl-3 butyloxy, cyclohexylméthyloxy, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy et cyano-3 nitro-5 benzyloxy ;

- R représente le groupe acétyle auquel cas - X - Y - représente l'enchaînement -CH-CH₂- et R₁ représente le groupe métanitrobenzyloxy A ou métanitrobenzyloxy B ; ou

- R représente le groupe méthyle auquel cas :

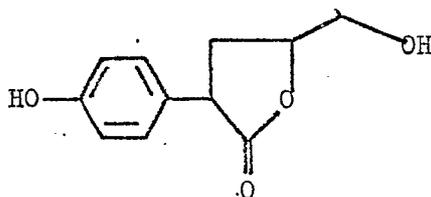
. soit - X - Y-représente l'enchaînement -CH-CH₂-, R₁ représentant alors l'un des groupes suivants : chloro-4 butyloxy, chloro-4 butyloxy B, cyano-4 butyloxy, benzyloxy, benzyloxy B, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métachlorobenzyloxy, métachlorobenzyloxy A, métachlorobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy, métacyanobenzyloxy A, métacyanobenzyloxy B, méthyloxy-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyloxy, cyano-3 nitro-5 benzyloxy A, cyano-3 nitro-5 benzyloxy B, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy A, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy B ;

. soit - X - Y-représente l'enchaînement -C=CH-, R₁ représentant alors l'un des groupes suivants : métanitrobenzyloxy, métachlorobenzyloxy, métacyanobenzyloxy, benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy.

2. A titre de médicaments, notamment comme antidépresseurs et pour le traitement des pathologies cérébrales déficitaires de la sénescence, les dérivés selon la revendication 1.

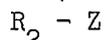
3. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé selon la revendication 1.

4. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser sur le composé de formule (II) A, (II) B ou (II) A + B :



(II) A, (II) B, (II) A + B

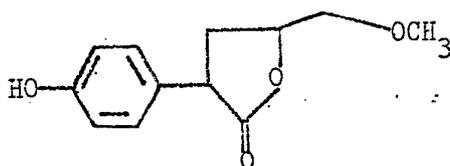
les halogénures de formule :



dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et R_2 représente le groupe méthyl-3 butyle, cyclohexylméthyle, métanitrobenzyle, métacyanobenzyle et cyano-3 nitro-5 benzyle, condensation éventuellement suivie d'une chromatographie liquide à haute performance du produit obtenu, pour séparer les couples de diastéréoisomères.

5. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe acétyle, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser les composés de formule (I) de structure A ou B, où R représente un atome d'hydrogène, $-X-----Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente le groupe métanitrobenzyloxy, avec le chlorure d'acétyle, en présence de triéthylamine, en milieu tétrahydrofuranique.

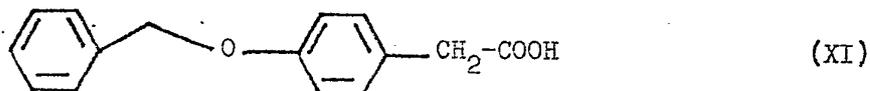
6. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle et $-X-----Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$, à l'exception de celui où R_1 est un groupe benzyloxy ou benzyloxy B, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule (IX) :



(IX)

avec les halogénures de formule R_3-Z , dans laquelle Z représente l'atome de chlore ou de brome et R_3 représente un groupe chloro-4 butyle, cyano-4 butyle, métanitrobenzyle, métachlorobenzyle, métacyanobenzyle, méthyl-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyle, ou chloro-3 fluoro-4 benzyle, condensation éventuellement suivie d'une chromatographie liquide à haute performance du produit obtenu, pour séparer les couples de diastéréoisomères.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle, $-X-----Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 est un groupe benzyloxy ou benzyloxy B, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule :

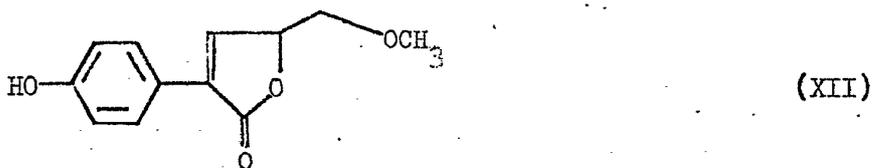


5 avec l'époxy -1,2 méthoxy-3 propane de formule :



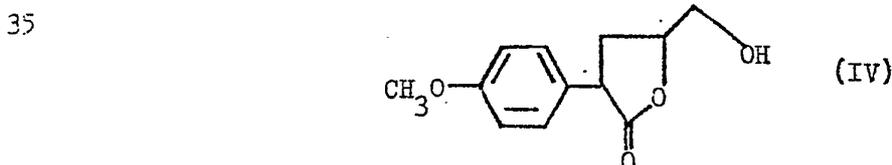
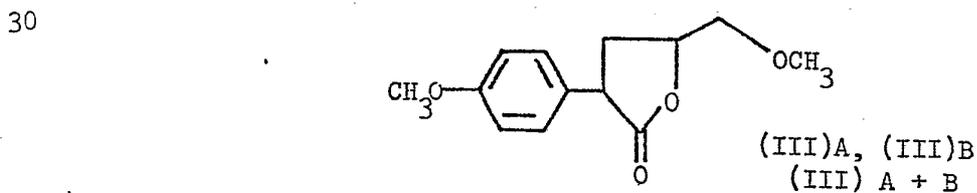
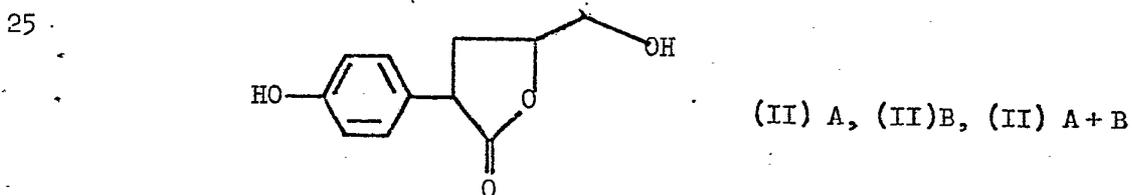
10 condensation éventuellement suivie d'une chromatographie liquide à haute performance du produit obtenu, pour séparer la fraction identifiée B.

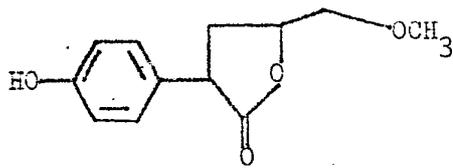
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle et -X---Y- représente l'enchaînement -C=CH-, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule (XII) :



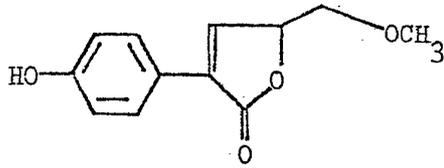
20 avec les alcools de formule R_4-OH , dans laquelle R_4 représente les groupes métacyanobenzyle, métachlorobenzyle, métanitrobenzyle, benzyle et chloro-3 fluoro-4 benzyle.

9. A titre d'intermédiaires de synthèse, les composés de formule :

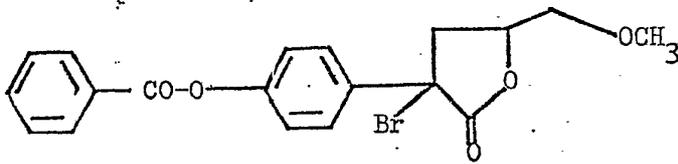




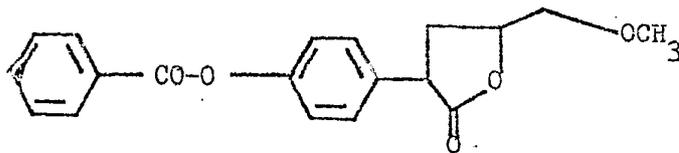
(IX)



(XII)



(XIII)



(XIV)