

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

②2 Date de dépôt : 5 octobre 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 14 du 6 avril 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SOCIETE CORTIAL (SA)* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jarry, Marie-Hélène Creuzet, Claude  
niou, Gisèle Prat et Henri Pontagnier.

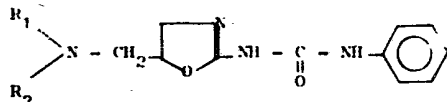
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : M. T. Tajan.

⑤4 Nouvelles N-(aminométhyl-5 oxazolin-2 yl-2) N'-phénylurées, leur méthode de préparation ainsi que leur appli-  
cation thérapeutique.

⑤7 La présente invention concerne de nouvelles N-(aminomé-  
thyl-5 oxazolin-2 yl-2) N'-phénylurées, leur méthode de prépa-  
ration ainsi que leur application thérapeutique.

Les produits de la présente invention ont pour formule  
générale :



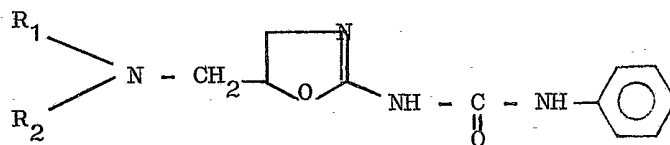
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> identiques ou différents = alkyl (tel que  
CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ou arylalkyl (tel que benzyl) ou aryl (tel  
que phényle); R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent former avec l'atome d'azote  
auquel ils sont rattachés un hétérocycle tel que pipéridine,  
alkylpipéridine, pyrrolidine, morpholine, tétrahydroisoquinoléine.  
On les obtient de façon générale par une réaction mettant en  
jeu l'isocyanate de phényle et une amino-2 aminométhyl-5  
oxazoline-2.

Ces produits sont utiles en thérapeutique, par exemple, dans  
le traitement des troubles du rythme cardiaque, de l'épilepsie,  
de la maladie ulcéreuse et des états inflammatoires ou œdé-  
mateux.

La présente invention concerne de nouvelles N-(aminométhyl-5 oxazolin-2 yl-2) N'-phénylurées, leur méthode de préparation ainsi que leur application thérapeutique.

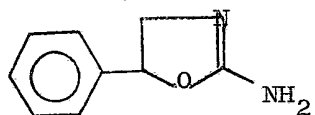
Les produits de la présente invention ont pour formule générale

5



avec  $R_1$ ,  $R_2$  identiques ou différents = alkyl (tel que  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ) ou arylalkyl (tel que benzyl) ou aryl (tel que phényl) ;  
 $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle tel que pipéridine, alkylpipéridine, pyrrolidine, morpholine, tétrahydroisoquinoléine.

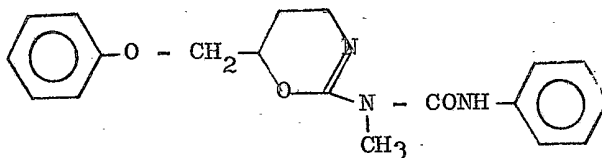
On connaît déjà des amino-2 oxazolines-2. Ainsi l' amino-2 phényl-5  
 15 oxazoline-2



a été brevetée par la société MacNeil Incorporated en France sous le n° 2448M pour ses propriétés de stimulation du système nerveux central et son activité anorexigène. L' amino-2 (dichloro-3,4 phénoxy méthyl)-5 oxazoline-2 a été testée par A.H. Abdallah et coll. pour son activité cardiovasculaire et anorexigène (Toxicol. appl. Pharmacol., 1973, 26, 513-22 ; 1973, 25, 344-53) et a été  
 25 brevetée par la Société Dow Chemical aux Etats Unis sous le n° 3637726 le 9 avril 1970 pour son activité antimicrobienne.

On connaît également un dérivé de substitution de l'urée de formule

30



décrit par la Société Delalande dans le brevet français n° 7311985.

Les produits de la présente invention se distinguent des dérivés déjà connus par la présence en position 5 du cycle oxazoline d'un substituant aminométhyl. Ils présentent des propriétés pharmacologiques permettant leur  
 35 application en thérapeutique notamment dans le traitement des convulsions, des troubles du rythme, de la maladie ulcéreuse et des états inflammatoires ou oedémateux.

Les produits de la présente invention sont préparés de façon générale par  
 40 réaction entre une amino-2 aminométhyl-5 oxazoline-2 et l'isocyanate de

phényle dans un solvant tel que le benzène à la température d'ébullition du solvant.

L'invention va être décrite plus précisément dans les exemples suivants sans toutefois que ceux ci ne limitent sa portée.

5

#### Exemple 1

Préparation de la N-(diéthylaminométhyl-5 oxazolin-2 yl-2) N'-phénylurée.

Produit de formule I avec  $R_1 = R_2 = C_2H_5$ .

- 10 Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation, on introduit 17,1 g d' amino-2 diéthylaminométhyl-5 oxazoline-2 préalablement dissoute dans 150 cm<sup>3</sup> de benzène. Le mélange est porté à ébullition et 11,9 g d'isocyanate de phényle sont ajoutés goutte à goutte. Le chauffage est prolongé deux heures après la fin de l'addition d'isocyanate de
- 15 phényle. Lors du refroidissement il se forme un précipité qui est essoré et recristallisé dans CCl<sub>4</sub>. Rendement 92 %. Point de fusion 148°C. RMN dans DMSOD6 (sont donnés les déplacements chimiques exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme étalon interne) 0,9 ppm, 6 protons, triplet (CH<sub>3</sub>) ; 2,3 -2,8 ppm, 6 protons, massif complexe, (CH<sub>2</sub>N) ; 3,2-4,0 ppm, 2 protons,
- 20 massif complexe, (H en 4 du cycle oxazoline) ; 4,4-5,0 ppm, 1 proton, massif complexe (H en 5 du cycle oxazoline) ; 6,7-7,8 ppm, 5 protons, massif complexe, (protons aromatiques) ; 8,7 et 9,3 ppm, 2 protons, dômes, (NHCONH).

#### Exemple 2

- 25 Préparation de la N-phényl N'-(pipéridinométhyl-5 oxazolin-2 yl-2) urée ; Formule I avec  $R_1$  et  $R_2$  ensemble = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Ce produit est préparé selon la technique décrite dans l'exemple 1. Point de fusion 170°C. RMN dans CDCl<sub>3</sub> 1,2-1,8 ppm, 6 protons, massif complexe

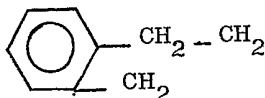
- 30 (CH<sub>2</sub>C) ; 2,2-2,8 ppm, 6 protons, massif complexe (CH<sub>2</sub>N) ; 3,3-4,0 ppm, 2 protons, massif complexe (H en 4 du cycle oxazoline) ; 4,5-5,1 ppm, 1 proton, massif complexe (H en 5 du cycle oxazoline) ; 6,8-7,7 ppm, 5 protons, massif complexe (protons aromatiques) ; 8,2 et 8,8 ppm, 2 protons, dômes (NHCONH).

35

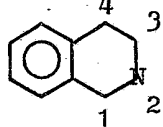
#### Exemple 3

Préparation de la N-phényl N'-(tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinométhyl-5 oxazolin-2 yl-2) urée ; formule I avec  $R_1$  et  $R_2$  ensemble =

40



Ce produit est préparé selon la technique décrite dans l'exemple 1. Point de fusion 179°C.

RMN dans DMSOD6 (  ) 2,6-3,1 ppm, 6 protons, massif

5

complexe (H en 3,4 du cycle isoquinoléine + CH<sub>2</sub> en alpha) ; 3,2-4,0 ppm, 4 protons, massif complexe (H en 1 du cycle isoquinoléine + H en 4 du cycle oxazoline) ; 4,6-5,1 ppm, 1 proton, massif complexe (H en 5 du cycle oxazoline) ; 6,6-7,7 ppm, 9 protons, massif complexe (H aromatiques) ; 8,7-9,3 ppm, 2 protons, dômes (NHCONH).

10

Les propriétés toxicopharmacologiques des produits de la présente invention sont exposées ci-après.

La toxicité a été déterminée chez la souris pour diverses voies d'administration. Ainsi les produits des exemples 1, 2 et 3 n'entraînent aucune mortalité quand ils sont administrés par voie orale à 300 mg/kg ou par

15

voie intrapéritonéale à 200 mg/kg. Administrés par voie intrapéritonéale à la dose de 100 mg/kg les produits des exemples 1 et 2 empêchent l'apparition d'arythmies chez des souris soumises à des anesthésies au chloroforme.

20

Administré par voie intrapéritonéale à la dose de 80 mg/kg le produit de l'exemple 3 entraîne une inhibition des convulsions induites par une injection de 0,5 mg/kg de bicuculline 30 mn après. Le produit de l'exemple 3 n'agit pas sur la Gaba transaminase car il n'inhibe plus les convulsions induites par une seconde administration de bicuculline 5 h après. Son activité est donc du type gabergique direct.

25

A la concentration de 100 microg/ml le produit de l'exemple 1 inhibe à plus de 50 % l'effet chronotrope induit par 5 microg/ml d'histamine sur l'oreillette droite de cobaye battant spontanément.

30

Administré par voie orale à la dose de 200 mg/kg le produit de l'exemple 1 entraîne une inhibition de 51 % de l'oedème de la patte du rat induit par la carragénine.

Compte tenu de leurs activités pharmacologiques, les produits de la présente invention peuvent être employés en thérapeutique humaine et vétérinaire. Associés aux excipients habituels ils pourront être utilisés par exemple pour traiter les troubles du rythme cardiaque, les épilepsies généralisées ou localisées, les convulsions fébriles de l'enfant, la maladie ulcéreuse, les états inflammatoires et oedémateux.

35

Ils seront administrés par exemple par voie orale sous forme de dragées, comprimés, sirop, ampoules, par voie rectale sous forme de suppositoires, par

40

voie intramusculaire ou intraveineuse ou par voie topique sous forme de

pommade ou de gel ; les doses administrées varieront selon l'indication et le sujet de 1 à 100 mg/j en 2 à 6 prises pour la voie orale, de 1 à 100 mg/j en 1 ou 2 prises pour la voie rectale, de 0,5 à 50 mg par injection pour les voies parentérales.

5

10

15

20

25

30

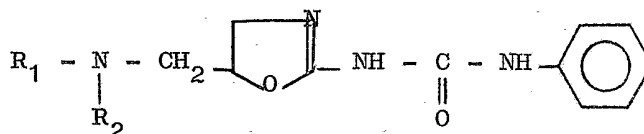
35

40

## REVENDECATIONS

## 1 - Nouveaux produits de formule générale

5

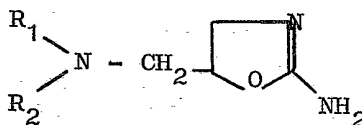


avec  $R_1$ ,  $R_2$  identiques ou différents = alkyl (tel que  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  
 10  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ) ou arylalkyl (tel que benzyl) ou aryl (tel que phényl) ;  
 $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome auquel ils sont rattachés un  
 hétérocycle tel que pipéridine, alkylpipéridine, pyrrolidine, morpholine,  
 tétrahydroisoquinoléine.

15

2 - Méthode de préparation des produits selon la revendication 1  
 caractérisée en ce que l'on fait réagir dans un solvant tel que le benzène, à  
 la température d'ébullition du solvant, l'isocyanate de phényle avec un dérivé  
 de formule générale

20



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  identiques ou différents = alkyl (tel que  $CH_3$ ,  
 $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ) ou arylalkyl (tel que benzyl) ou aryl (tel que  
 phényl) ;  $R_1$  et  $R_2$  peuvent former avec l'atome d'azote auxquels ils sont  
 25 rattachés un hétérocycle tel que pipéridine, alkylpipéridine, pyrrolidine,  
 morpholine, tétrahydroisoquinoléine.

3 - Nouveau médicament caractérisé en ce que le principe actif est  
 constitué par au moins un produit selon la revendication 1.

30

4 - Nouveau médicament selon la revendication 3 utile pour le traitement  
 des troubles du rythme cardiaque.

5 - Nouveau médicament selon la revendication 3 utile pour le traitement  
 des épilepsies et convulsions.

35

6 - Composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle  
 contient à titre de principe actif au moins un produit selon la revendication  
 1 en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

40