

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 536 070

②1 N° d'enregistrement national :

82 19078

⑤1 Int Cl³ : C 07 C 119/14; A 61 K 31/16, 31/195.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15 novembre 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 20 du 18 mai 1984.

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

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO, Société Anonyme.* — FR.

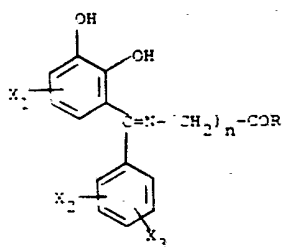
⑦2 Inventeur(s) : Jean-Pierre Kaplan et Bernard Raizon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre.

⑤4 Diphényl-azométhines hydroxylées, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Dérivés benzyldéniques répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

n est un nombre entier allant de 1 à 12,

X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, R représente un radical NH_2 , OH ou OM (M = métal alcalin ou alcalinoterreux).

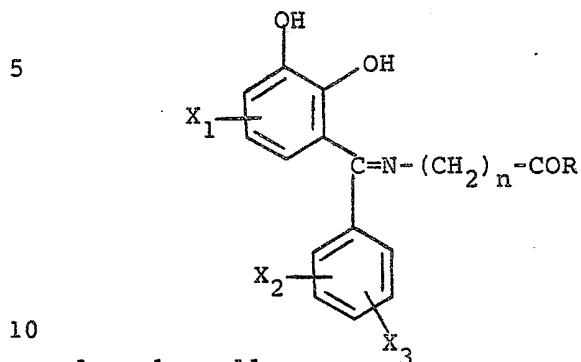
Application en thérapeutique.

FR 2 536 070 - A1

D

La présente invention a pour objet des dérivés benzyldéniques hydroxylés, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule



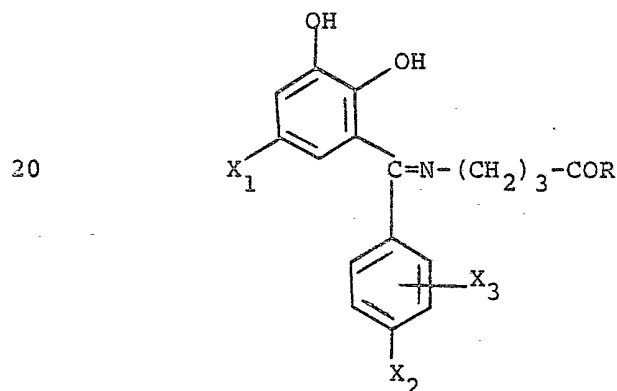
dans laquelle

n est un nombre entier allant de 1 à 12,

X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

15 R représente un radical NH_2 , OH ou OM (M=métal alcalin ou alcalinoterreux).

Les composés préférés de l'invention sont ceux qui répondent à la formule



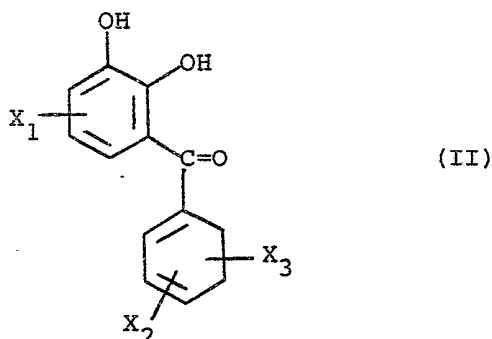
dans laquelle

R, X_1 , X_2 et X_3 ont les significations données ci-dessus.

Les composés de l'invention peuvent être préparés

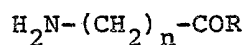
- soit par synthèse chimique par réaction entre la benzo-

5 phénone correspondante de formule (II)



10

avec un composé de formule (IV)

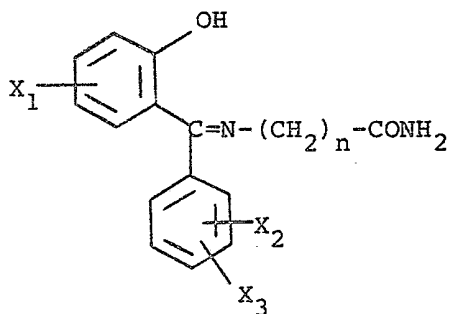


éventuellement sous forme de sel tel que le chlorhydrate ;

15 à une température de 20 à 120°C, dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol ou le mélange méthanol/toluène, en présence d'une base ;

- soit par extraction après métabolisation in vitro d'homo-

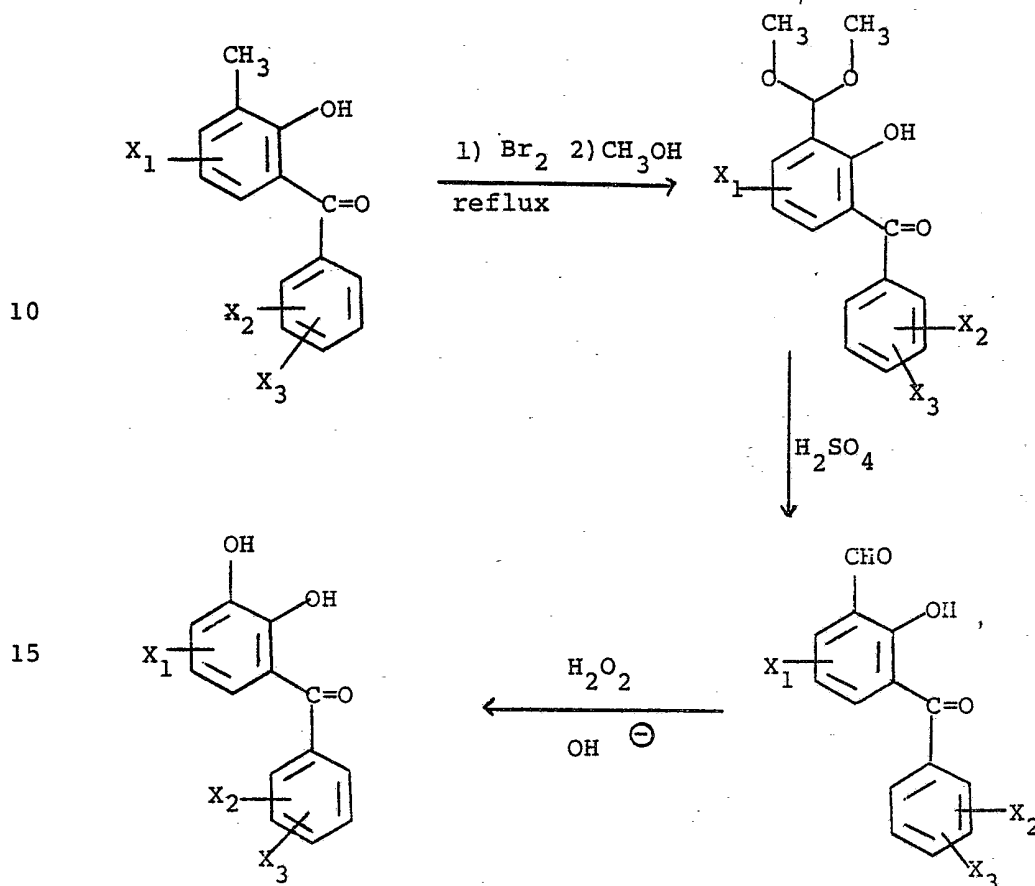
20 gènes de foie ou in vivo d'animaux, auxquels on administre un composé de formule



25

composé décrit par la demanderesse dans son brevet
75 24065 et son addition 76 21922.

Les benzophénones de départ (II) sont obtenues à partir des
benzophénones portant un radical méthyle en 3 selon le
schéma réactionnel suivant :



20 Les exemples suivants illustrent l'invention. Les analyses
et les spectres, IR et RMN confirment la structure des
composés.

Exemple 1 [(fluoro-5dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl)
méthylène] amino-4 butanamide.

25 On traite les animaux (rats - Charles River d'un poids de
200 g environ), par voie intraveineuse, par 20 mg/kg de
[[[chloro-4 phenyl) (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)méthylène]
amino] -4 butanamide.

On récupère la bile de ces animaux par canulation du cholédoque pendant 6 h.

On hydrolyse la bile par la β -glucuronidase à 37°C, pendant 5 minutes, à pH 6,5.

- 5 On extrait le mélange avec 6 fois le volume de n-hexane, ce qui permet d'éliminer les composés les plus lipophiles présents dans la bile.

On récupère la phase aqueuse et l'extrait à l'acétate d'éthyle (6 volumes) ; la phase organique est évaporée et l'extrait

- 10 sec est repris par du méthanol chaud. On laisse refroidir. Il se forme un précipité qui est le composé recherché. On fait recristalliser le produit dans du méthanol chaud.

F = 224-230°C (dec) - mesuré au Tottoli

- 15 Le composé se présente sous la forme d'une poudre cristalline orange brillant.

Le spectre IR mesuré dans KBr présente les caractéristiques suivantes :

- 3400-3100 cm^{-1} : vNH_2 de l'amide et vOH avec la liaison H intra ou intermoleculaire hydrogène
- 20 3000-2900 cm^{-1} : vCH_2
- 2800-2200 cm^{-1} : vOH avec la liaison H intramoléculaire ($\text{OH} \dots \text{N}=\text{C}$)
- 1660 cm^{-1} : $\text{vC}=\text{O}$ de l'amide
- 1600 cm^{-1} : $\text{vC}=\text{N}$ de l'amide
- 1270-1130 cm^{-1} : $\text{vC}-\text{O}$, phenol
- 25 840 cm^{-1} : δ benzene paradisubstitué

Les spectres UV et de RMN confirment la structure du composé.

Exemple 2 Acide $\left[[(\text{fluoro-5 dihydroxy-2,3 phényl})(\text{chloro-4 phényl})\text{méthylène}]\text{amino}\right]\text{-4 butanoïque.}$

- 30 Ce composé passe et reste dans la phase méthanolique lors du traitement de l'extrait sec par du méthanol chaud décrit dans l'exemple 1. On l'extrait de la phase méthanolique par chromatographie sur silice (l'éluant est un mélange 7/3 benzène/éthanol).

Exemple 3 $\left[\left[(\text{chloro-5 dihydroxy-2,3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \right. \right.$
 $\left. \left. \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] \text{-4 butanamide.}$

1. (chloro-5 dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone)

1.1. Dans un ballon bicol de 0,5 l on introduit 28,1 g (0,1 mole) de (chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone 150 ml de chloroforme et 0,5 g de peroxyde de benzoyle, sous une hotte bien ventilée.

On porte le milieu réactionnel à la température du reflux et allume la lampe à rayons ultra-violets.

10 On introduit alors en 1 seule fois 25 ml (0,5 mole) de brome et chauffe le mélange réactionnel à la température du reflux en présence d'UV pendant 16 h.

La réaction est suivie par RMN. On évapore le solvant et chasse l'acide bromhydrique présent en évaporant 3 fois 50 ml de benzène.

Le résidu est alors repris par 600 ml de méthanol et l'on chauffe à reflux pendant 6 h. On laisse refroidir et filtre les cristaux apparus.

Après recristallisation dans un mélange éther/pentane on obtient la benzophénone portant un groupe diméthyl-acétal en position 3.

F = 82-83°C

1.2. Dans un ballon de 0,5 l, on introduit 17,8 g (52 mmole) de l'acétal obtenu précédemment, 50 ml d'acide sulfurique concentré, 200 ml d'eau et 250 ml de toluène.

On chauffe le mélange réactionnel, 3 h à la température du reflux, le laisse revenir à la température ambiante. On décante la phase organique, la lave jusqu'à neutralité, la sèche sur Na_2SO_4 , puis on filtre et évapore à sec.

30 Après recristallisation dans du tertibutyl-méthyl-éther on obtient la (chloro-5 hydroxy-2 formyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone qui est un produit polymorphe qui a deux points de fusion 109,9°C puis 119,8°C.

1.3. Dans un ballon tricol de 2 l, on introduit 800 ml d'eau distillée et 1,60 g de soude en pastilles. On porte le mélange réactionnel à la température du reflux en faisant barbotter un courant gazeux d'Argon. On introduit alors 12 g
5 (40 mmole) de benzophénone et chauffe à reflux jusqu'à solubilisation totale.

On obtient alors une solution orangée, toujours sous argon, on introduit en une seule coulée, une solution de 16 ml de H_2O_2 (110 volumes) dans 144 ml d'eau distillée.

10 Presque instantanément la solution se trouble et la couleur devient jaune. Un précipité (jaune) se forme rapidement.

On continue le reflux pendant 1/2 heure, filtre à chaud et lave 3 fois le précipité par 100 ml d'eau distillée.

On place le gateau de filtration dans une solution 6 N d'HCl
15 (500 ml) et agite pendant une nuit.

On filtre le précipité et l'essore on reprend le gateau de filtration par de l'éther, décante, lave la phase organique à l'eau, à l'eau bicarbonatée, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 , filtre et évapore à sec.

20 On dissout le produit brut dans 40 ml de toluène bouillant et l'on ajoute lentement 60 ml de pentane. On obtient ainsi la (chloro-5 dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl)méthanone ayant un point de fusion de 133 - 135°C .

2. $\left[[(\text{chloro-5 dihydroxy-2,3 phényl})(\text{chloro-4 phényl})\right.$
25 $\left. \text{méthylène}] \text{amino} \right] -4 \text{ butanamide.}$

On chauffe à la température du reflux un mélange de 1,96 g (14,1 mmole) de chlorhydrate de gabamide et 0,764 g (14,1 mmole) de méthylate de sodium avec 4 g (14,1 mmole) de (chloro-5 dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl)méthanone dans
30 400 ml de méthanol pendant 10 heures puis on laisse le produit en contact pendant 48 h.

On reprend le résidu sec par 2 l de CH_2Cl_2 et le lave avec 500 ml de H_2O . On décante, sèche sur MgSO_4 , filtre et évapore à sec puis on entraîne le résidu sur fritté par 100 ml d'éther de pétrole.

- 5 On dissout le produit dans 1 l d'acétate d'éthyle bouillant, traite au charbon, filtre, concentre à 100 ml. Le produit cristallise. On le filtre, l'essore et le lave par 2 fois 50 ml d'éther.

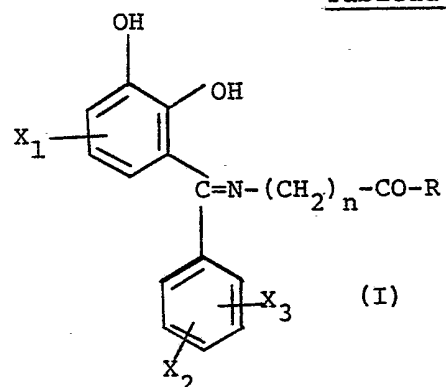
Le produit recristallisé est analytiquement pur.

10

F = 224 - 225°C

Dans le tableau suivant sont représentés les composés de l'invention obtenus à titre d'exemples ainsi que dans le tableau II les benzophénones de départ (II).

Tableau I



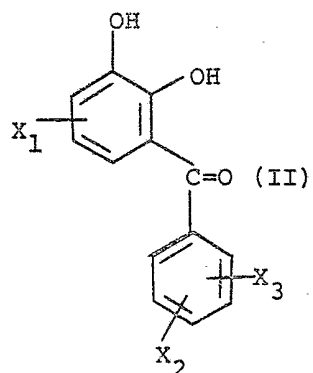
5

10

Composé	n	R	X ₁	X ₂	X ₃	F (°C)
1	3	NH ₂	5-F	4-Cl	H	224-230
2	3	OH	5-F	4-Cl	H	dec
3	3	NH ₂	5-Cl	4-Cl	H	224-225

Tableau II

5



10

Composé	X ₁	X ₂	X ₃	F (°C)
1	5-F	4-Cl	H	124-126
2	5-Cl	4-Cl	H	133-135

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques dans le domaine du système nerveux central.

Les composés de l'invention ont en particulier été étudiés dans le test de l'antagonisme vis-à-vis de la mortalité

5 induite par la bicuculline chez la souris.

La bicuculline est un bloqueur relativement sélectif des récepteurs GABA-ergiques post synaptiques et ses effets convulsivants et létaux sont antagonisés par les composés élevant le taux de GABA cérébral ou possédant une activité GABA-mimétique.

10 On mesure alors la dose qui protège 50 % des animaux contre l'effet de la bicuculline.

Les composés de l'invention sont actifs comme anticonvulsivants et sont donc utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement de diverses maladies du

15 système nerveux central, par exemple pour le traitement de maladies neurologiques comme l'épilepsie.

L'invention comprend par conséquent toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) comme principes

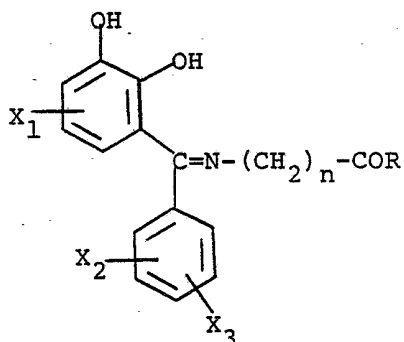
20 actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale (comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solutions ou suspensions buvables) ou parentérale.

La posologie quotidienne peut aller de 50 à 1000 mg.

Revendications

1. Dérivés benzylidéniques répondant à la formule (I)

5



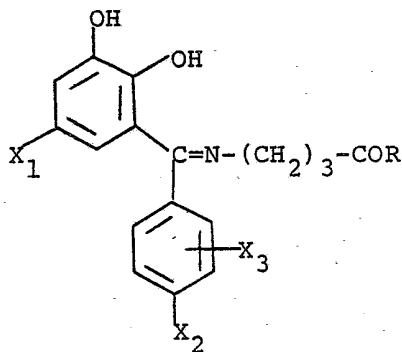
dans laquelle

n est un nombre entier allant de 1 à 12,

10 X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

R représente un radical NH_2 , OH ou OM (M=métal alcalin ou alcalinoterreux).

2. Dérivés benzylidéniques selon la revendication 1 et
15 répondant à la formule



20 dans laquelle

R, X_1 , X_2 et X_3 ont les significations données dans la revendication 1.

3. Le [(fluoro-5 dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl) méthylène]amino-4 butanamide.

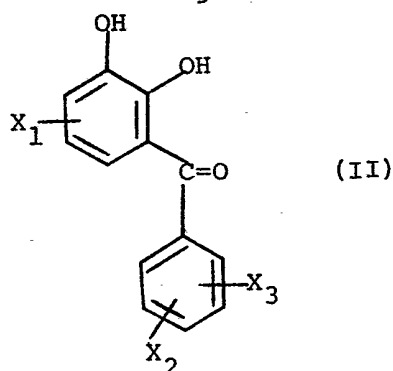
4. L'acide [[(fluoro-5 dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl)méthylène]amino]-4 butanoïque.

5. Le [[(chloro-5 dihydroxy-2,3 phényl) (chloro-4 phényl) méthylène]amino]-4. butanamide.

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que

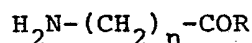
- soit l'on fait réagir la benzophénone de formule (II)

10



15

avec un composé de formule (IV)

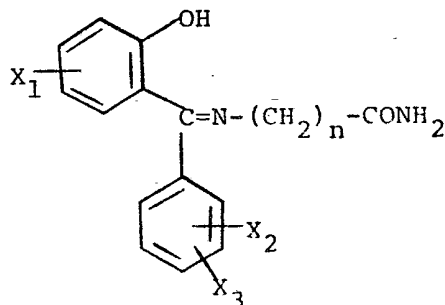


éventuellement sous forme de sel tel que le chlorhydrate ;
à une température de 20 à 120°C, dans un solvant tel que le
méthanol, l'éthanol ou le mélange méthanol/toluène, en
présence d'une base ;

20

- soit on effectue une extraction après métabolisation in vitro d'homogénats de foie ou in vivo d'animaux, auxquels on administre un composé de formule

25



30

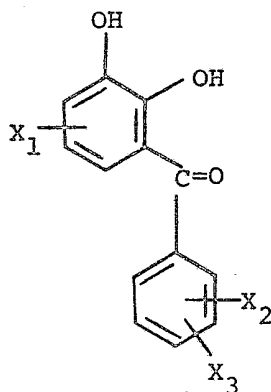
dans laquelle

X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

7. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 en association avec tout excipient approprié.

9. Benzophénones, utiles pour la préparation des composés de la revendication 1, répondant à la formule



dans laquelle

X_1 , X_2 et X_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.