

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 479 823

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21) **N° 80 07659**

Se référant : au brevet d'invention n° 79 11453 du 7 mai 1979.

(54) Nouveaux dérivés de la 5H-furanone-2 et de la 3H-dihydrofuranone-2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 307/32; A 61 K 31/34; C 07 D 307/58.

(22) Date de dépôt..... 4 avril 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 41 du 9-10-1981.

(71) Déposant : Société anonyme dite : DELALANDE SA, résidant en France.

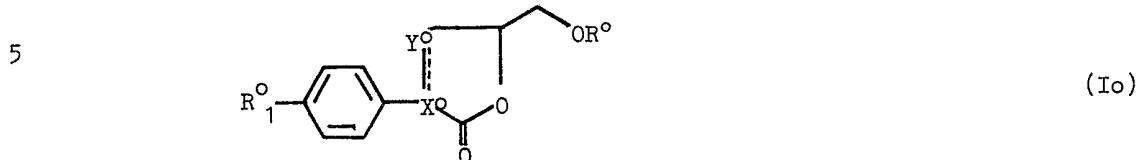
(72) Invention de : Michel Langlois, Alain Lacour, Bernard Bucher et Gisèle Mocquet.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

La demande de brevet principal n° 79.11453 a pour objet des dérivés de la 5H-furanone-2 et de la 3H-dihydrofuranone-2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique, ces dérivés répondant à la formule :

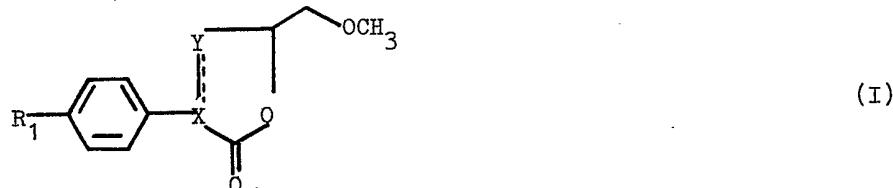


10 dans laquelle X° ----- Y° représente l'enchaînement CH-CH₂ ou C=CH et R° désigne notamment un groupe méthyle.

La présente demande de premier certificat d'addition concerne d'autres nouveaux dérivés de la 5H-furanone-2 et de la 3H-dihydrofuranone-2, ayant la même structure de base que les composés de formule (Ia) et possédant

15 la formule suivante :

20



dans laquelle X ----- Y représente l'enchaînement CH-CH₂ ou l'enchaînement C=CH.

Comme cela était le cas pour les dérivés de la 3H-dihydrofuranone-2 décrits dans la demande de brevet principal, les nouveaux dérivés de formule (I) où X ----- Y représente l'enchaînement CH-CH₂, possèdent deux atomes de carbone asymétriques et sont donc constitués d'un mélange de quatre diastéréoisomères. Aussi et comme cela était également le cas dans ladite demande de brevet principal, certains de ces dérivés ont été soumis à un traitement chromatographique, ce qui a permis 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 :

35 - d'une part par identification des produits les plus polaires avec les produits obtenus par hydrogénéation catalytique des 5H-furanones-2 correspondants, et

- d'autre part, par analogie avec les travaux de W. David Ollis

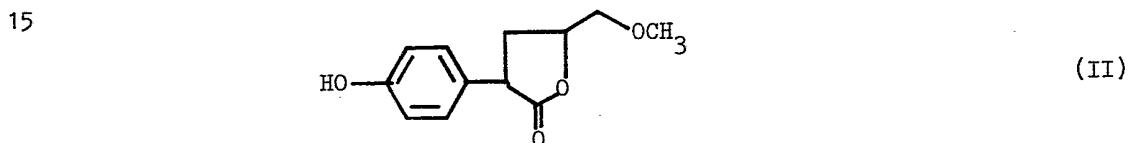
et Coll. décrits dans J. Chem. Soc. Perkin I, 1975, 1480.

Enfin, et toujours de la même manière que dans la demande de brevet principal, les dérivés de la 3H-dihydrofuranone-2 définis sans autre mention correspondent à un mélange des quatre diastéréoisomères.

5 Compte tenu de ce qui précède, les nouveaux dérivés selon la présente demande répondent à la formule (I) dans laquelle X ----- Y représente :

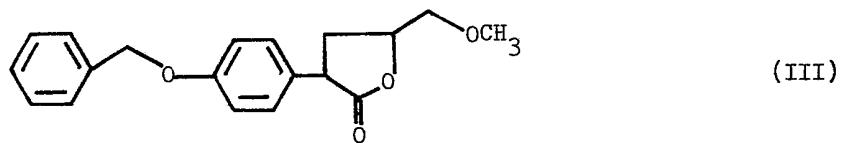
- soit l'enchaînement $\text{CH}-\text{CH}_2$, R_1 désignant alors l'un des groupes suivants : chloro-3 fluoro-4 benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy A, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy B,
- 10 - soit l'enchaînement $\text{C}=\text{CH}$, R_1 désignant alors le groupe benzyloxy ou le groupe chloro-3 fluoro-4 benzyloxy.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle X ----- Y représente l'enchaînement $\text{CH}-\text{CH}_2$, consiste à condenser le composé de formule :

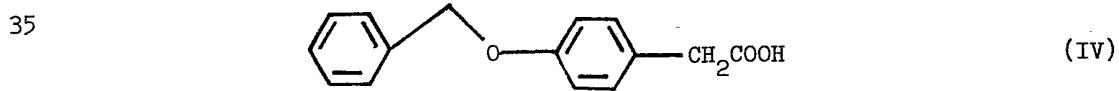


20 avec le chlorure ou le bromure de chloro-3 fluoro-4 benzyle, au reflux dans un solvant organique tel que l'acetonitrile et en présence d'une base telle que le carbonate de potassium. Le produit résultant peut être soumis à la chromatographie H.L.P.C., ce qui permet de séparer deux couples de diastéréoisomères.

25 Le composé de formule (II), nouveau, est obtenu par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, en solution dans un solvant organique tel que le méthanol, du composé de formule :



qui lui aussi est nouveau et est préparé selon un procédé consistant à condenser l'acide de formule :

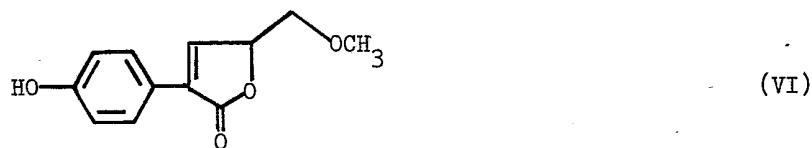


avec l'époxy-1,2 méthoxy-3 propane de formule :



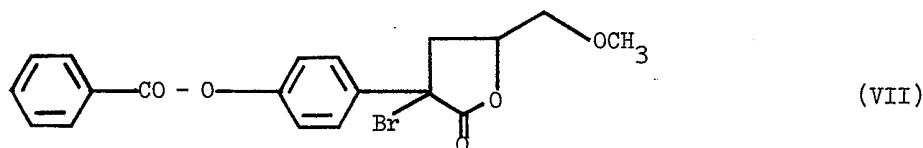
de préférence à reflux dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane et en présence de naphtalène-lithium et de diéthylamine, et à traiter le produit ainsi obtenu par une solution aqueuse d'un acide tel que l'acide chlorhydrique. Le produit brut résultant est alors dissous dans le benzène et 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.L.P.C.

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

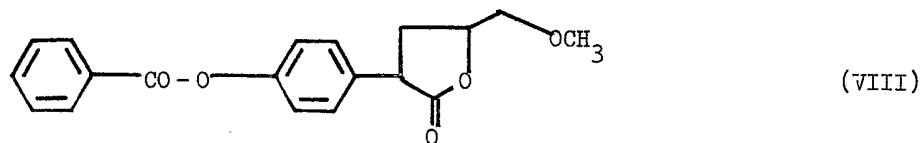


avec l'alcool benzylique ou l'alcool chloro-3 fluoro-4 benzylique, cette condensation étant de préférence effectuée en milieu tétrahydrofuranique, en présence de triphényl phosphine ($P\phi_3$) et de diazadicarboxylate d'éthyle (EtOCO-N=N-COOEt).

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



Le composé de formule (VII), 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 :



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

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

Exemple 1 : para-benzylxyphényl-3 méthoxy méthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (III)

A une solution de 13 g de naphtalène dans 100 ml de T.H.F., on ajoute 1,5 g de lithium, laisse deux heures en contact à température ambiante, puis ajoute 15 g de diéthylamine et agite jusqu'à disparition du lithium. On ajoute ensuite une solution de 20 g d'acide parabenzyloxyphénylacétique (IV) dans 30 ml de T.H.F., puis après 30 mn on ajoute lentement une solution de 9 g d'époxy-1,2 méthoxy-3 propane (V) et porte le mélange au reflux pendant 4 heures. Puis on jette le produit de réaction 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 65 % du composé attendu.

- . 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 |

Exemple 2 : para-hydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (II)

On hydrogénolyse à 30° C pendant 2 heures, sous une pression de 5 bars d'hydrogène une suspension de 43 g de composé (III), obtenu à l'exemple 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 |

5

Exemple 3 : para-(chloro-3 fluoro-4 benzyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5
3H-dihydrofuranone-2 (I)

Numéros de code : 18, 18 A et 18 B

On porte à reflux pendant 2 heures 30 mn, un mélange de 10 g de composé (II) obtenu à l'exemple précédent, de 4 g de chlorure de chloro-3 fluoro-4 benzyle, et de 19,3 g de carbonate de potassium dans 100 ml d'acéto-nitrile. Puis on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans le toluène, filtre, évapore le filtrat, ce qui conduit au composé de numéro de code 18. Ce dernier est chromatographié par H.P.L.C., le mélange d'élution étant le suivant : acétate d'éthyle 60 %, n-heptane 40 %. On obtient 2,9 g (18 %) du composé "trans" de numéro de code 18 A (le moins polaire), dont les caractéristiques sont :

- . Point de fusion : 70° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{18}ClFO_4$
- . Poids moléculaire : 364,79
- . Analyse élémentaire :

| | C | H |
|-------------|-------|------|
| Calculé (%) | 62,55 | 4,97 |
| Trouvé (%) | 62,65 | 4,84 |

25

et 3 g (18 %) du composé "cis" de numéro de code 18 B (le plus polaire) dont les caractéristiques sont :

- . Point de fusion : 76° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{18}ClFO_4$
- . Poids moléculaire : 364,79
- . Analyse élémentaire :

35

| | C | H |
|-------------|-------|------|
| Calculé (%) | 62,55 | 4,97 |
| Trouvé (%) | 62,81 | 4,76 |

Exemple 4 : (para-benzoyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (VIII)

A une solution de 1 g de parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (II), décrit à l'exemple 2, dans 25 ml de tétrahydrofurane, 5 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.

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

15

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

20 Exemple 5 : Bromo-3 (p-benzoyloxy) phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 (VII)

On porte à reflux pendant 3 heures, une solution de 10g de composé (VIII) obtenu à l'exemple précédent, de 5,4 g de N-Bromosuccinimide et de quelques cristaux de peroxyde de benzoyle dans 350 ml de tétrachlorure de carbone. 25 Puis on filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'éther. On obtient 63 % du composé attendu.

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

35

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

Exemple 6 : parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 5H-furanone-2 (VI)

On porte à reflux pendant 4 heures une solution de 10 g du composé (VII) obtenu à l'exemple 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 %
- 5 . Point de fusion : 141° C
- . Formule brute : $C_{12}H_{12}O_4$
- . Analyse élémentaire :

| | C | H |
|----------------|-------|------|
| 10 Calculé (%) | 65,44 | 5,49 |
| Trouvé (%) | 64,57 | 5,49 |

Exemple 7 : para-[(chloro-3 fluoro-4) benzyloxy] phényl-3 méthoxyméthyl-5
 15 5H-furanone-2 (I)
Numéro de code : 19
 A une solution, balayée par un courant d'argon et refroidie à 0° C
 de 3,3 g du composé (VI) obtenu à l'exemple précédent, de 4,3 g de triphényl-
 phosphine et de 2,6 g d'alcool (chloro-3 fluoro-4) benzylique dans 50 ml de
 20 T.H.F., on ajoute 2,8 g d'Azodicarboxylate d'éthyle (DEADC) en 10 mn. Puis on
 laisse 30 mn à 0° C puis 90 mn à température ambiante, évapore le solvant, et
 chromatographie le résidu sur colonne de silice. Après élimination des impu-
 retés par le toluène, on arrête la chromatographie et extrait le produit de la
 silice par un mélange de chloroforme et de méthanol. On évapore les solvants
 25 et recristallise dans l'éther de pétrole.

- . Rendement : 56 %
- . Point de fusion : 78° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{16}ClFO_4$
- . Poids moléculaire : 362,77
- 30 . Analyse élémentaire :

| | C | H |
|----------------|-------|------|
| 35 Calculé (%) | 62,90 | 4,45 |
| Trouvé (%) | 62,71 | 4,32 |

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants et
 par recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 67 % de parabenzy-
 loxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 5H-furanone-2 (I)

Numéro de code : 20

- . Point de fusion : 54° C
- . Formule brute : C₁₉H₁₈O₄
- . Poids moléculaire : 310,33
- . Analyse élémentaire :

5

| | C | H |
|-------------|-------|------|
| Calculé (%) | 73,53 | 5,85 |
| Trouvé (%) | 73,23 | 6,04 |

10

Exemple 8 : p-benzylxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofuranone-2 ["cis"]

Numéro de code : 5B

On hydrogène à 0° C et sous pression ordinaire, en présence de 0,05 g de palladium sur charbon, une solution de 5 g de p-benzylxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 5H-furanone-2 (I), obtenu à l'exemple 7, dans 50 ml de méthanol anhydre. Après 80 minutes de réaction, on filtre, évapore le filtrat et obtient 90 % de composé "cis" 5B.

Exemple 9

On a préparé le p-benzylxyphényl-3 méthoxyméthyle-5 3H-dihydrofuranone-2, conformément au procédé de l'exemple 3, mais en partant du chlorure de benzyle en lieu et place du chlorure de chloro-3 fluoro-4 benzyle. On chromatographie ensuite ce produit par H.P.L.C. et compare le composé isolé le plus polaire (numéro de code 5B) au composé obtenu à l'exemple 8. On constate qu'ils sont identiques, notamment en chromatographie sur couche mince. On en déduit que le composé le plus polaire est de structure "cis".

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 :

30 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 35 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" est mesurée en utilisant la sérotonine comme substrat et celle de type "B" en utilisant la phénylethylamine, 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. 28-35, (1975).

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

TABLEAU I (Test A - Test B)

| Composé testé | 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.) |
|-----------------|--|------------------------------|------------------------------|
| 18 A | - | 23 | 16 |
| 18 B | > 2000 | 5,4 | 3,1 |
| 19 | > 2000 | 2,1 | 2,4 |
| 20 | > 2000 | 4,4 | 4 |
| Tranylcypromine | 58 | 1,55 | 1,37 |
| Nialamide | 1100 | 4,5 | 5,2 |
| Déprényl | 520 | 9 | 3 |
| Pargyline | 480 | 34 | 48 |

TABLEAU II (Test C)

| 5 Composé testé | Dose (mg/kg/p.o.) | Activité IMAC "A" | | | Activité IMAC "B" | | |
|--------------------|----------------------|-------------------|---------------|----------------|-------------------|---------------|----------------|
| | | Max. | Après 8 h. | Après 24 h. | Max. | Après 8 h. | Après 24 h. |
| 18 A | 5 | 21 | 11 | 5 | 80 | 58 | 16 |
| 18 B | " | 62 | 21 | 2 | 90 | 70 | 12 |
| 19 | " | 72 | 49 | 16 | 97 | 92 | 48 |
| Nialamide | 5 | INACTIF | | | INACTIF | | |
| Tranycypromine | " | 88 | 65 | 67 | 100 | 76 | 84 |
| Déprényl | " | 10 | 0 | 0 | 85 | 71 | 63 |
| Pargyline | " | 8 | 6 | 7 | 72 | 72 | 70 |

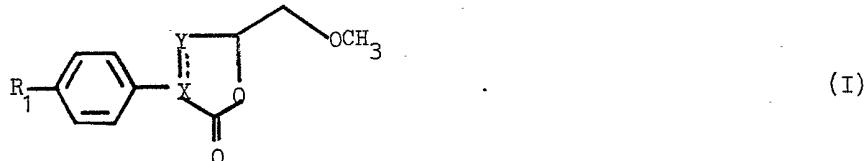
10
15
20
25
30 Comme il ressort des résultats exprimés dans les tableaux I et II, l'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet l'emploi en thérapeutique des composés de formule I en tant qu'inhibiteurs de la monoamine oxydase, ces composés seront employés notamment comme antidépresseurs et dans les pathologies cérébrales déficitaires de la sénescence.

Ils seront administrés 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 propylène 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 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 :

5



10

dans laquelle X ----- Y représente :

15

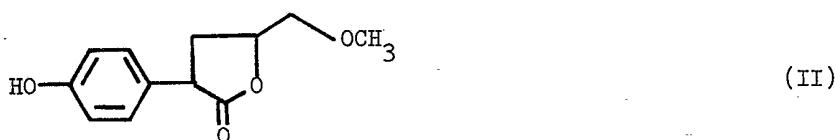
- soit l'enchaînement CH-CH₂, R₁ désignant alors l'un des groupes suivants : chloro-3 fluoro-4 benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy A, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy B,
- soit l'enchaînement C=CH, R₁ désignant alors le groupe benzyloxy ou le groupe chloro-3 fluoro-4 benzyloxy.

2. A titre de médicaments, notamment pour le traitement des dépressions endogènes et exogènes, les dérivés de formule (I) 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 X ----- Y représente l'enchaînement CH-CH₂, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule :

25



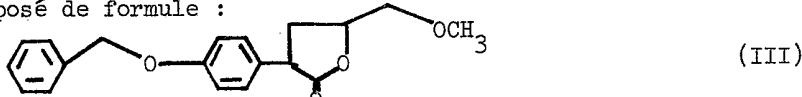
30

avec le chlorure ou le bromure de chloro-3 fluoro-4 benzyle.

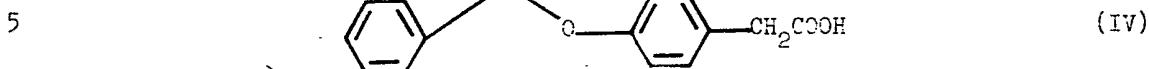
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la condensation est effectuée dans un solvant organique tel que l'acetonitrile et en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

35

6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, du composé de formule :



7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule (III) est obtenu en condensant l'acide de formule :



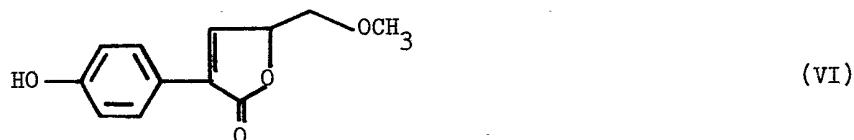
10 avec l'époxy-1,2 méthoxy-3 propane de formule :



15

le produit obtenu étant ensuite traité par une solution aqueuse d'un acide tel que l'acide chlorhydrique.

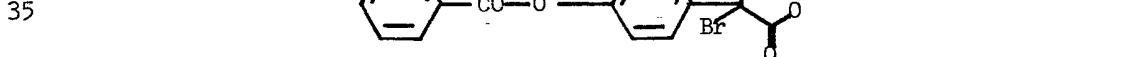
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle X —— Y représente l'enchaînement C=CH, caractérisé en ce qu'il consiste à 20 condenser le composé de formule :



25 avec l'alcool benzylique ou l'alcool chloro-3 fluoro-4 benzylique.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la condensation est effectuée dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane et en présence de triphényl phosphine ($P\phi_3$) et de diazadicarboxylate d'éthyle.

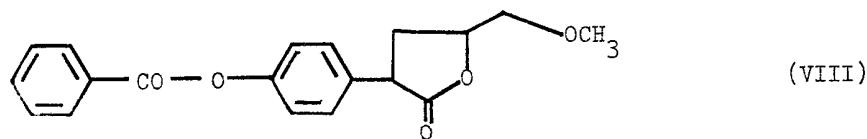
10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que 30 le composé de formule (VI) est obtenu par débenzoylation et débromhydratation simultanées, au moyen d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, du composé de formule :



11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est obtenu par traitement de la N-bromosuccinimide

(N.B.S.) , en présence de peroxyde de benzoyle du composé de formule :

5



12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est obtenu par condensation du composé de formule 10 (II) avec le chlorure de benzoyle, en présence de triéthylamine.

13. A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la préparation des composés de formule (I), les composés de formules (II), (III), (VI), (VII) et (VIII).