(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 552 762**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **83 15580**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 405/06, 405/14, 413/14; A 61 K 31/495.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 30 septembre 1983.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 14 du 5 avril 1985.

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

(71) **Demandeur(s) :** *DELALANDE SA, société anonyme.* — FR.

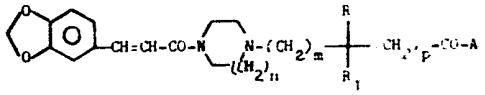
(72) **Inventeur(s) :** Alain Platel et Guy Bourgery.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Cabinet Malémont.

(54) Nouveaux amides pipéraziniques et homopipéraziniques dérivés de l'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(57) Nouveaux dérivés de l'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique, répondant à la formule :

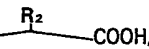


dans laquelle :

n = 1 ou 2;

R et R_1 représentent H ou alkyle;

A = OH; NH_2; N-alkylamino; N,N-dialkylamino; pyrrolidino; pipéridino; morpholino; hexaméthylènimino; radical nortropanique ou N-lactamique; $NH-(CH_2)_q-COOH$;



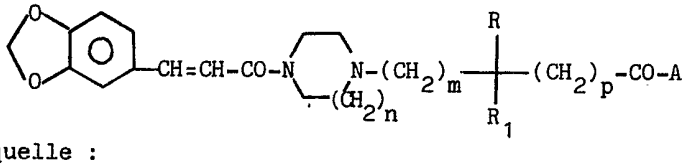
(m, p) = (0,0), (1,0), (0,1) ou (1,1); ainsi que leurs sels, hydrates et N-oxydes.

Ces composés sont utiles en thérapeutique en raison de leur activité stimulante, protectrice et/ou correctrice des fonctions cérébrales.

FR 2 552 762 - A1

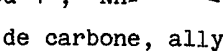
La présente invention a pour objet de nouveaux composés dérivés de l'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon l'invention comprennent plus précisément les dérivés répondant à la formule générale :



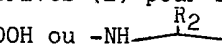
(I)

dans laquelle :

- n = 1 ou 2,
- R et R_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone,
- A représente un groupe choisi parmi les suivants : OH ; NH_2 ; N-alkylamino ou N,N-dialkylamino dans lesquels les restes alkyle comportent de 1 à 4 atomes de carbone ; pyrrolidino ; pipéridino ; morpholino ; hexaméthylèneimino ; nortropanique de structure  ; N-lactamique tel que  ou ; $-NH-(CH_2)_q-COOH$ dans laquelle q = 1, 2, 3 ou 4 ;  où R_2 représente un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, allyle ou benzyle ; et
- le couple (m, p) = (0,0), (1,0), (0,1) ou (1,1),

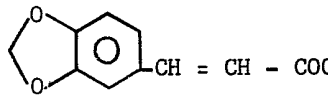
ainsi que les sels d'addition d'acide minéral ou organique (tel que l'acide chlorhydrique ou maléique par exemple) des dérivés de formule (I), les hydrates de ces sels et dérivés et les N-oxydes de ces dérivés, à l'exclusion toutefois des dérivés de formule (I), des sels et des hydrates pour lesquels l'ensemble (m, p, R, R_1) prend la valeur (0, 0, H, H) et A représente un groupe OH, NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pyrrolidino, pipéridino ou morpholino.

Les composés selon l'invention sont obtenus par mise en oeuvre de divers procédés de synthèse. Ainsi :

A/ Le procédé selon l'invention pour la préparation des dérivés de formule (I) y compris ceux pour lesquels l'ensemble (m, p, R, R_1) = (0,0,H,H) et A = NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pyrrolidino, pipéridino ou morpholino, à l'exception des dérivés (I) pour lesquels A représente un groupe OH, N-lactamique, $-NH-(CH_2)_q-COOH$ ou , consiste :

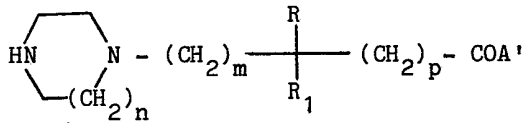
1 - soit à condenser selon la réaction dite de "BOISSONNAS", en présence d'une base organique, de préférence la triéthylamine, et d'un chlorofor-

miate tel que le chloroformiate d'éthyle ou d'isobutyle, dans un solvant aprotique (tel que chloroforme, chlorure de méthylène, DMF ou THF), l'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique de formule :



(II)

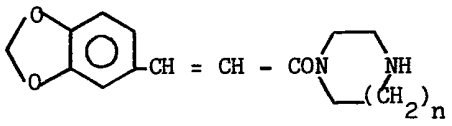
respectivement avec les dérivés de formule :



(III)

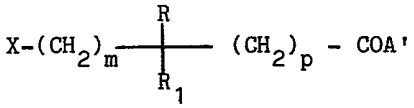
dans laquelle n, m, p, R, R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et A' représente un groupe amino, N-alkylamino ou N,N-dialkylamino dans lesquels les restes alkyle ont de 1 à 4 atomes de carbone, ou encore un groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino, hexaméthylèneimino ou nortropanique.

2 - soit à condenser les composés de formule :



(IV)

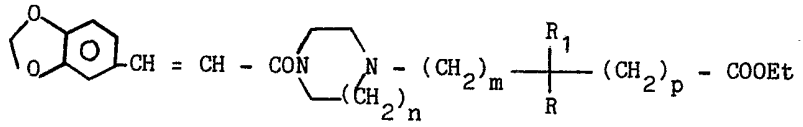
dans laquelle n prend la valeur 1 ou 2, respectivement avec les composés de formule :



(V)

dans laquelle m, p, R, R_1 et A' ont les mêmes significations que dans la formule (III) et X représente un groupe bon partant tel que Cl par exemple. Cette condensation est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que l'acétone, l'acétonitrile, la méthyléthylcétone, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, le DMF, le THF ou le chlorure de méthylène, en présence d'une base organique ou minérale, notamment le carbonate de sodium ou de potassium.

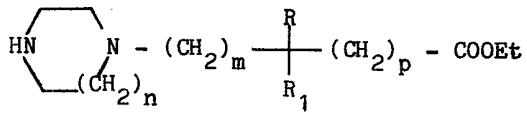
B/ Le procédé selon l'invention pour la préparation des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe hydroxyle, y compris ceux pour lesquels l'ensemble (m, p, R, R_1) = (0, 0, H, H), consiste en une saponification, notamment à l'aide de NaOH aqueuse des composés de formule :



(VI)

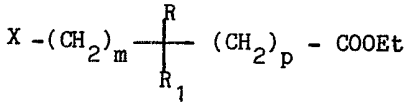
dans laquelle n, m, p, R et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Ces derniers sont préparés conformément aux protocoles décrits aux paragraphes A/1- et A/2- précédents, soit par réaction dite de "BOISSONNAS" entre le composé (II) et les composés de formule :



(IIIa)

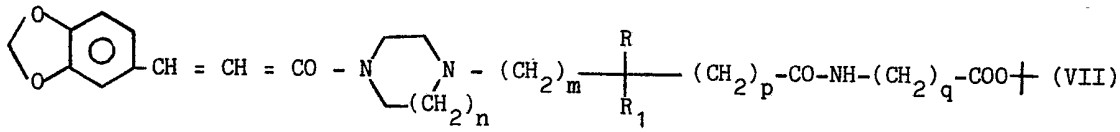
dans laquelle n, m, p, R et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (VI), soit par condensation des composés (IV) avec les composés de formule :



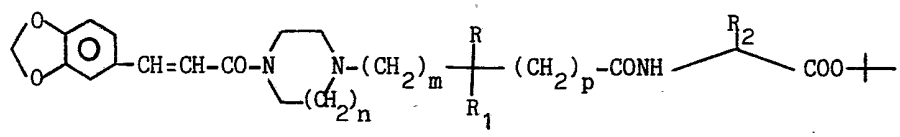
(Va)

dans laquelle m, R, R_1, p ont les mêmes significations que dans la formule (VI) et X représente un groupe bon partant tel que Cl par exemple.

C/ Le procédé selon l'invention pour la préparation des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe $-NH-(CH_2)_q-COOH$ ou $-NH-\underset{}{\overset{R_2}{C}}-COOH$, consiste à hydrolyser le groupe ester des composés de formule :

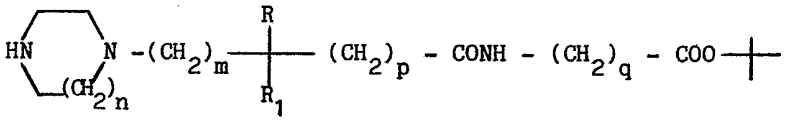


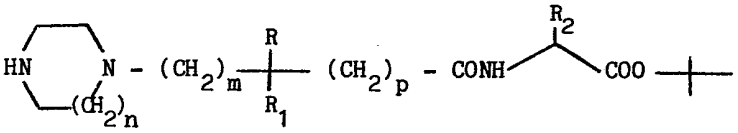
(VII)

ou  (VIIa)

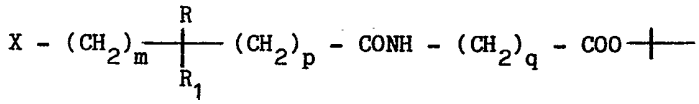
dans lesquelles n, m, p, q, R, R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), cette hydrolyse étant de préférence réalisée par l'acide trifluoroacétique, dans un solvant organique tel que CH_2Cl_2.

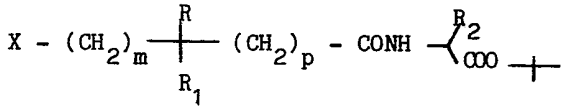
Les composés (VII) et (VIIa) sont préparés conformément aux protocoles décrits aux paragraphes A/1- et A/2- précédents, soit par réaction dite de "BOISSONNAS" entre le composé (II) et respectivement les composés de formule :

 (IIIb)

ou  (IIIc)

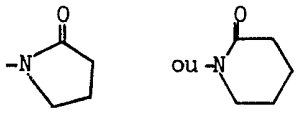
dans lesquelles n, m, p, q, R, R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans les formules (VII) et (VIIa), soit par condensation des composés (IV) respectivement avec les composés de formule :

 (Vb)

ou  (Vc)

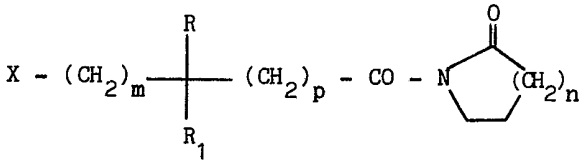
dans lesquelles m, p, q, R, R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans les formules (IIIb) et (IIIc) et X représente un groupe bon partant tel que Cl par exemple.

D/ Le procédé selon l'invention pour la préparation des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un motif -N-lactamique tel que



, consiste à condenser les composés de formule (IV)

respectivement avec les composés de formule :



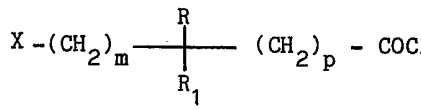
(Vd)

dans laquelle m, p, R et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I), n prend la valeur 1 ou 2 et X représente un groupe bon partant tel que Cl, conformément au protocole décrit au paragraphe A/2- précédent.

Il est à noter que les composés (III), (IIIa), (IIIb) et (IIIc) mis en oeuvre dans les procédés ci-dessus, sont obtenus par condensation de la pipérazine ou de l'homopipérazine, de préférence dans l'éthanol à 96° respectivement avec les composés de formule (V), (Va), (Vb) et (Vc).

Les composés (IV) sont obtenus par condensation de la pipérazine ou de l'homopipérazine avec le chlorure d'acide de l'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique (II) [obtenu par action du chlorure de thionyle sur l'acide (II)], dans l'acide acétique.

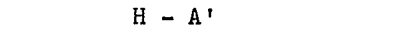
Les composés (V), (Vb), (Vc) sont obtenus par condensation des composés de formule :



(VIII)

dans laquelle m, p, R et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et X représente un groupe bon partant tel que Cl, respectivement avec :

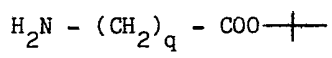
- les composés de formule :



(IX)

dans laquelle A' a les mêmes significations que dans la formule (V) ;

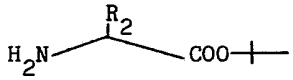
- les composés de formule :



(X)

dans laquelle q = 1, 2, 3 ou 4, et

- les composés de formule :

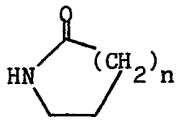


(Xa)

dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (Vc).

Ces condensations sont effectuées en présence d'une base organique telle que de préférence la triéthylamine, et dans des solvants aprotiques tels que de préférence le toluène, le chlorure de méthylène ou le THF.

Les composés (Vd) sont quant à eux préparés par condensation des composés de formule (VIII) avec les composés de formule :

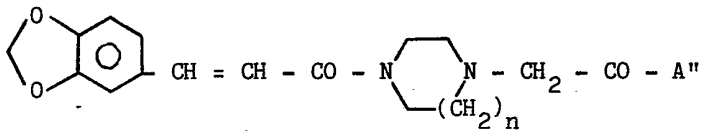


(XI)

dans laquelle n = 1 ou 2, dans le benzène ou le toluène.

Enfin, les composés de formules (X) et (Xa) sont obtenus conformément aux protocoles opératoires décrits dans J. Chem. Soc. 1965, 7305 .

L'ensemble des procédés A/ à D/ ci-dessus conduisent aux dérivés (I) objet de la présente invention, y compris aux dérivés de formule :



(I')

où n = 1 ou 2 et A" = OH, NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pipérazino, pipéridino ou morpholino.

E/ Les dérivés (I) objet de la présente invention peuvent être salifiés selon les méthodes usuelles. La salification peut, par exemple, être obtenue par action sur ces dérivés d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou d'un acide organique tel que l'acide maléique, cette opération étant de préférence réalisée dans un solvant, ou un mélange de solvants telsque l'acétone, l'éthanol ou l'eau.

F/ Les N-oxydes selon l'invention sont préparés selon les méthodes usuelles, de préférence par action de peracides organiques (tels que le M.C.P.B.A. ou l'acide para-nitroperbenzoïque) dans un solvant aprotique tel que de préférence le chlorure de méthylène, respectivement sur les dérivés (I) selon l'invention et sur les dérivés (I').

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

Exemple 1 : chlorhydrate du (3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-1 (pyrrolidino-carbonyl-2 éthyl)-4 pipérazine (I)

Numéro de code : 3

On porte au reflux pendant 10 heures une suspension de 10,8 g de 3,4-dioxyméthylène cinnamoyl pipérazine (IV), de 8,7 g de chloro-1 pyrrolidino-carbonyl-2 éthyle (V) et de 5,8 g de carbonate de potassium dans 50 ml d'éthanol. Puis on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans la méthyléthylcétone, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium (ou de magnésium), filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'éther isopropylique. Le produit obtenu est dissous dans l'éthanol, on ajoute de l'éthanol chlorhydrique et filtre le précipité obtenu. On obtient ainsi 8,5 g du produit attendu.

. Rendement : 48 %

. Point de fusion : $>$ 260° C

. Formule brute : $C_{21}H_{28}ClN_3O_4$

. Poids moléculaire : 421,91

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	59,78	6,69	9,96
Trouvé (%)	59,75	6,94	9,83

Par le même procédé, on obtient également les composés suivants :

- chlorhydrate hydraté du (3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-1 (N-nortropanyl-carbonylméthyl)-4 pipérazine (I)

  Numéro de code : 1

  . Point de fusion : 200° C (décomposition)

  . Formule brute : $C_{23}H_{30}ClN_3O_4$ + 0,5 % H_2O

  . Poids moléculaire : 450,20

  . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	61,36	6,77	9,33
Trouvé (%)	61,00	6,96	8,60

- chlorhydrate hydraté du (3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-1 (pyrrolidino-carbonyl-1 éthyl)-4 pipérazine (I)

Numéro de code : 4

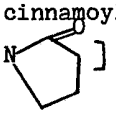
. Point de fusion : 252° C

. Formule brute : $C_{21}H_{28}ClN_3O_4$ + 1,15 % H_2O

. Poids moléculaire : 426,82

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	59,09	6,74	9,85
Trouvé (%)	59,11	6,68	9,75

- (3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-1 (N-pyrrolidinone-2 carbonylméthyl)-4 pipérazine [(I), A = ]

Numéro de code : 5

. Point de fusion : 163° C

. Formule brute : $C_{20}H_{23}N_3O_5$

. Poids moléculaire : 385,41

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	62,32	6,02	10,90
Trouvé (%)	62,03	6,02	10,82

ainsi que les composés de formules (VI), (VII), (VIIa), mais par condensation des composés (IV) respectivement avec les composés (Va), (Vb) et (Vc), les

composés (VI), (VII) et (VIIa) étant employés bruts (après contrôle C.C.M.) pour la synthèse des dérivés (I) correspondants.

Exemple 2 : chlorhydrate hydraté du (3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-1 (N-nortropanylcarbonylméthyl)-4 pipérazine (I)

Numéro de code : 1

A une solution refroidie à - 5° C de 7,7 g d'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique (II) dans 90 ml de DMF, on ajoute 7 ml de triéthylamine puis 3,8 ml de chloroformiate d'éthyle. On laisse 30 minutes à - 5° C, puis on ajoute lentement une solution de 10,7 g de N-nortropanylcarbonylméthyl pipérazine (III), dans 50 ml de DMF. Puis on laisse agiter à température ambiante pendant 48 heures, évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau, dilue avec de l'acétate d'éthyle, filtre, décante le filtrat, concentre la phase organique, filtre, lave le filtrat avec une solution aqueuse de soude 1N, puis à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat. Le résidu ainsi que les deux premiers précipités obtenus précédemment sont rassemblés et chromatographiés sur une colonne de silice [chromatographie liquide à moyenne pression (M.P.L.C.)]. Par élution par le mélange chlorure de méthylène (90 %) - méthanol (10 %) puis recristallisation dans l'éther isopropylique, puis dans l'acétate d'éthyle, on obtient 6,2 g de produit aux caractéristiques suivantes :

- Rendement : 37 %
- Point de fusion : 138° C
- Formule brute : $C_{23}H_{29}N_3O_4$
- Poids moléculaire : 411,49

et qui est dissous dans 50 ml d'éthanol. On ajoute 2,2 ml d'éthanol chlorhydrique ≃8 N et filtre le précipité obtenu. On obtient ainsi 6 g du produit attendu identique à celui obtenu conformément à l'exemple 1.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient ainsi les dérivés (I) de numéros de code 3, 4, 5 obtenus conformément à l'exemple 1, ainsi que les composés de formule (VI), (VII) et (VIIa) [par condensation du composé (II) respectivement avec les composés (IIIa), (IIIb) et (IIIc)] qui sont employés bruts (après contrôle C.C.M.) pour la synthèse des dérivés (I) correspondants.

Exemple 3 : N-nortropane carbonylméthyl pipérazine (III)

On porte à 40° C une solution de 28 g de pipérazine anhydre dans 245 ml d'éthanol, puis on ajoute en 30 minutes, 30,5 g de N-chlorométhylcarbonyl

nortropane (V). Puis on laisse agiter 20 heures à température ambiante, évapore le solvant, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, filtre et évapore le filtrat. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice [chromatographie liquide à moyenne pression (M.P.L.C.)]. Par élution par les mélanges méthanol (99 %) - ammoniaque (1 %), puis méthanol (95 %) - ammoniaque (5 %), on obtient 29 g (rendement: 75 %) du produit attendu.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formules (IIIa), (IIIb) et (IIIc) qui sont employés bruts (après contrôle C.C.M.) pour la synthèse des composés (VI), (VII) et (VIIa) correspondants. Les composés (III) sont quant à eux également employés bruts (après contrôle C.C.M.) pour la synthèse des dérivés (I) correspondants.

Exemple 4 : N-chlorométhylcarbonylnortropane (V)

A une solution refroidie à - 10° C de 24,5 g de nortropane (IX) et de 27,8 g de triéthylamine dans 150 ml de toluène, on ajoute en 2 heures 27,1 g de chlorure de chloracétyle (VIII). Puis on filtre, lave le précipité à l'acétate d'éthyle, rassemble les filtrats, les lave à l'eau, puis à l'aide d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude, puis à l'eau, les sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat. On obtient ainsi 35,2 g (rendement : 85 %) du produit attendu, employé brut (après contrôle C.C.M.) pour la synthèse des dérivés (I) correspondants.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formules (Vb) et (Vc) employés bruts (après contrôle C.C.M.) pour la synthèse des composés (VII) et (VIIa) correspondants.

Exemple 5 : Acide N-[[(3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-4 pipérazinyl]-1 méthylcarbonylamino]-4 butyrique (I)

Numéro de code : 2

A 50 ml d'acide trifluoroacétique refroidis à 5° C, on ajoute en agitant une solution de 9,2 g d'ester tertiobutylique de l'acide [[(3,4-dioxyméthylène cinnamoyl)-4 pipérazinyl]-1 méthylcarbonylamino]-4 butyrique (VII), préparé conformément à l'exemple 1 ou 2 précédent, dans 20 ml de chlorure de méthylène, sans que la température du milieu réactionnel ne dépasse 20° C (addition en 15 minutes environ). Puis on laisse agiter 12 heures, évapore les solvants, reprend le résidu dans l'eau, lave la phase aqueuse à l'aide d'éther éthylique, porte le pH du milieu à $\simeq$5 à l'aide l'ammoniaque, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat.

Le résidu est cristallisé dans l'acétate d'éthyle, puis recristallisé dans le méthanol. On obtient 2,9 g du produit attendu.

. Rendement : 36 %

. Point de fusion : 165° C

. Formule brute : $C_{20}H_{25}N_3O_6$

. Poids moléculaire : 403,42

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	59,54	6,25	10,42
Trouvé (%)	59,18	6,35	10,24

Exemple 6 : N-(3,4-dioxyméthylène cinnamoyl) pipérazine (IV)

On chauffe au reflux pendant 40 minutes un mélange de 250 g d'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique (II) dans 875 ml de chlorure de thionyle. Puis on distille le chlorure de thionyle n'ayant pas réagi, reprend le résidu dans le toluène, évapore le toluène, cristallise le résidu dans l'éther de pétrole et filtre (273 g). Le produit obtenu est ajouté à 20° C, lentement, à une solution de 224 g de pipérazine anhydre dans 1800 ml d'acide acétique (solution préalablement obtenue par addition lente de la pipérazine dans l'acide acétique à 40° C). Puis on laisse agiter 12 heures, évapore l'acide acétique sous bon vide, reprend le résidu dans l'eau glacée, filtre, basifie le filtrat à l'aide de soude en pastilles, extrait le précipité formé à l'aide de méthyl-éthylcétone, sèche sur sulfate de sodium (ou de magnésium), filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans le toluène. On obtient 110 g du produit attendu.

. Rendement : 32 %

. Point de fusion : 135° C

. Formule brute : $C_{14}H_{16}N_2O_3$

. Poids moléculaire : 260,28

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	64,60	6,20	10,76
Trouvé (%)	64,29	6,27	10,50

Exemple 7 : N-chlorométhylcarbonyl pyrrolidinone-2 (Vd)

A une solution de 112,9 g de chlorure de chloracétyle dans 1400 ml de benzène, on ajoute lentement 170 g de pyrrolidinone-2 (XI). Puis on laisse agiter à température ambiante pendant 24 heures, filtre, évapore le filtrat et distille le résidu. On obtient 134,7 g du produit attendu.

. Rendement : 73 %

. $Eb_{0,01}$: 112° C

Les composés selon l'invention, à savoir les dérivés de formule (I), leurs sels, les hydrates de ces dérivés et sels ainsi que les N-oxydes ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des activités pharmacologiques et notamment des activités stimulantes, protectrices et/ou correctrices des fonctions cérébrales.

Ces activités ont été mises en évidence notamment par le test de la rétention mnésique de l'activité exploratoire effectué selon le protocole suivant :

On mesure dans un appareil ACTIMETRE APELAB [BOISSIER et SIMON, Arch. Inter. Pharmacodyn. 158, 212, (1965)], l'activité exploratoire pendant 5 minutes de souris males SWISS-WEBSTER, puis les animaux reçoivent une injection par voie intrapéritonéale (ou par voie orale), des composés selon l'invention ou de sérum physiologique. Après une semaine, on mesure de nouveau l'activité exploratoire des animaux traités et l'effet sur la rétention mnésique est mesurée par une habituation, c'est-à-dire par une diminution statistiquement significative (t de STUDENT par groupes appariés) de l'activité exploratoire.

Pour illustrer l'invention, nous donnons dans le tableau II ci-dessous, les résultats obtenus avec quelques composés selon l'invention.

La toxicité aiguë approchée est déterminée selon la méthode décrite par MILLER et TAINTER dans Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944).

Les résultats obtenus avec quelques composés selon l'invention sont également rassemblés, à titre d'exemples, dans ce tableau II.

TABLEAU II

Composés testés Numéros de Code	Test de la rétention mnésique		Toxicité aiguë (souris)	
	Dose (souris) mg/kg/i.p.	% de diminution de l'activité exploratoire	Dose mg/kg/i.p.	Mortalité %
1	0,03	19,9	-	-
2	10	26,3	-	-
3	1	21,8	400	0 %
4	0,01	22,7	400	0 %

Comme le montrent les résultats précédents, les composés selon l'invention présentent une activité pharmacologique marquée et une faible toxicité. Les composés selon l'invention pharmaceutiquement acceptables trouvent donc leur application en thérapeutique comme médicaments utiles notamment pour stimuler l'efficience intellectuelle chez le sujet normal, pour préserver les fonctions cérébrales chez le sujet âgé et pour traiter les troubles de la vigilance et/ou de la mémorisation, consécutifs à diverses pathologies, notamment les traumatismes crâniens, les commotions cérébrales ou les accidents cérébrovasculaires aigus ou subaigus.

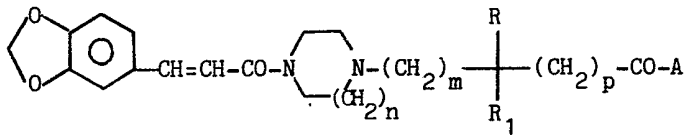
La présente invention s'étend par ailleurs aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, l'un au moins des médicaments définis ci-dessus, ces compositions pouvant être formulées notamment en vue de leur administration orale ou parentérale. Ainsi, elles pourront par exemple être administrées par voie orale sous forme de dragées, gélules, comprimés ou sous forme de soluté buvable, à des doses pouvant aller jusqu'à 2,5 g de principe actif/jour en plusieurs prises par jour (jusqu'à six prises) ou par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant jusqu'à 1 g de principe actif (1 à 3 injections journalières).

Dans le cas de l'administration orale sous forme de dragées, gélules et comprimés, ces derniers pourront avantageusement contenir un véhicule (tel

que dérivés cellulosiques, polymères vinyliques ou gommes) qui permet une modulation de la libération du principe actif. Les solutés buvables seront avantageusement des solutions ou suspensions aqueuses (véhicule = eau) ou des solutions ou suspensions partiellement aqueuses (véhicule = eau + alcool, eau + glycérine ou eau + propylène glycol). Enfin, dans le cas de l'administration par voie parentérale, le principe actif pourra être injecté sous la forme de suspension ou de solutions injectables de lyophilisats contenant ce principe actif.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de l'acide 3,4-dioxyméthylène cinnamique, répondant à la formule :

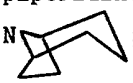
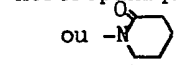


(I)

dans laquelle :

. n = 1 ou 2,

. R et R_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone,

. A représente un groupe choisi parmi les suivants : OH ; NH_2 ; N-alkylamino ou N,N-dialkylamino dans lesquels les restes alkyle comportent de 1 à 4 atomes de carbone ; pyrrolidino ; pipéridino ; morpholino ; hexaméthylène-imino ; nortropanique de structure  ; N-lactamique tel que  ou  ; $-NH-(CH_2)_q-COOH$ dans laquelle q = 1, 2, 3 ou 4 ;  où R_2 représente un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, allyle ou benzyle ; et

. le couple (m, p) = (0,0), (1,0), (0,1) ou (1,1),

ainsi que les sels d'addition d'acide minéral ou organique des dérivés de formule (I), les hydrates de ces sels et dérivés et les N-oxydes de ces dérivés, à l'exclusion toutefois des dérivés de formule (I), des sels et des hydrates pour lesquels l'ensemble (m, p, R, R_1) prend la valeur (0, 0, H, H) et A représente un groupe OH, NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pyrrolidino, pipéridino ou morpholino.

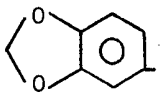
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente un groupe pyrrolidino.

3. Médicaments, notamment à activités stimulantes, protectrices et/ou correctrices des fonctions cérébrales, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les composés objet de la revendication 1 ou 2 pharmaceutiquement acceptables.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, au moins l'un des médicaments selon la revendication 3, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

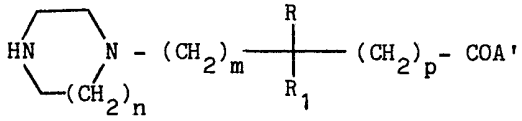
5. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) objet de la

revendication 1, à l'exception de ceux pour lesquels A représente un groupe OH, N-lactamique, $-NH-(CH_2)_q-COOH$ ou $-NH-\underset{}{\overset{R_2}{CH}}-COOH$, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser selon la réaction dite de "BOISSONNAS", l'acide de formule :



(II)

respectivement avec les dérivés de formule :

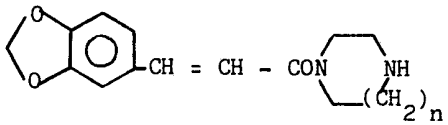


(III)

dans laquelle n, m, p, R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I) définie à la revendication 1 et A' représente un groupe amino, N-alkylamino ou N,N-dialkylamino dans lesquels les restes alkyle ont de 1 à 4 atomes de carbone, ou encore un groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino, hexaméthylèneimino ou nortropanique, l'ensemble (m, p, R, R_1) ne pouvant toutefois prendre la valeur (0, 0, H, H) quand A' = NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pyrrolidino, pipéridino ou morpholino.

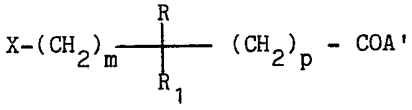
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on opère en présence de triéthylamine et de chloroformiate d'éthyle ou d'isobutyle, dans un solvant aprotique.

7. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) objet de la revendication 1, à l'exception de ceux pour lesquels A = OH, $-NH-(CH_2)_q-COOH$ ou $NH-\underset{}{\overset{R_2}{CH}}-COOH$, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser les composés de formule :



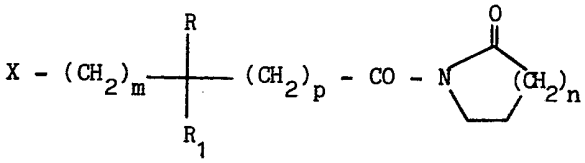
(IV)

dans laquelle n prend la valeur 1 ou 2, respectivement avec les composés de formule :



(V)

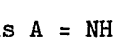
dans laquelle m, p, R, R_1 et A' ont les mêmes significations que dans la formule (III) définie à la revendication 5 et X représente un groupe bon partant, l'ensemble (m, p, R, R_1) ne pouvant toutefois prendre la valeur (0, 0, H, H) quand A' = NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pyrrolidino, pipéridino ou morpholino, ou avec les composés de formule :

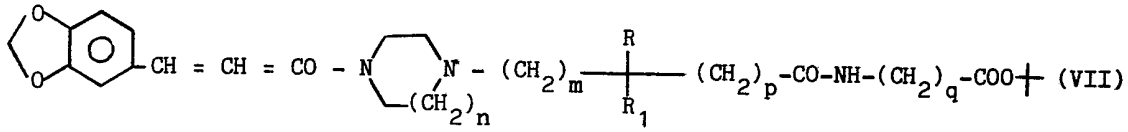


(Vd)

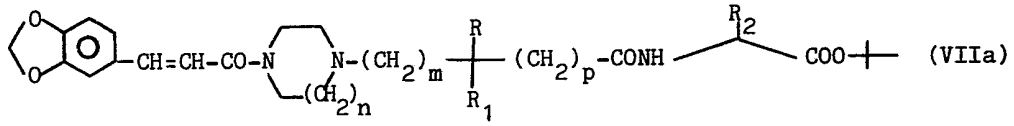
dans laquelle m, p, R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I) définie à la revendication 1, n = 1 ou 2 et X représente un groupe bon partant.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base organique ou minérale.

9. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) objet de la revendication 1 pour lesquels A = NH $-(CH_2)_q-COOH$ ou NH$-$, caractérisé en ce qu'il consiste à hydrolyser le groupe ester respectivement des composés :



(VII)

ou 

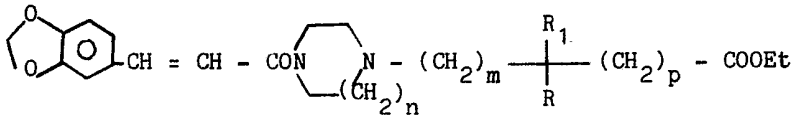
(VIIa)

dans lesquelles n, m, p, q, R, R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) définie à la revendication 1.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'hydrolyse est réalisée par l'acide trifluoroacétique, notamment dans un

solvant aprotique.

11. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) objet de la revendication 1, pour lesquels A = OH, caractérisé en ce qu'il consiste à saponifier respectivement les composés de formule :

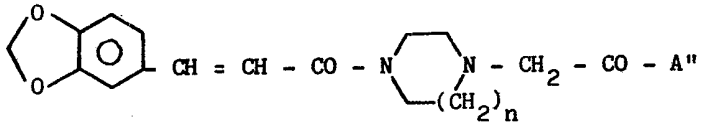


(VI)

dans laquelle n, m, p, R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I) définie à la revendication 1, l'ensemble (m, p, R, R_1) ne pouvant toutefois prendre la valeur (0, 0, H, H).

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la saponification est réalisée à l'aide de soude aqueuse.

13. Procédé de préparation des N-oxydes objet de la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter par un peracide les dérivés (I) objet de la revendication 1 et les dérivés de formule :



(I')

où n = 1 ou 2 et A" = OH, NH_2, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, pipérazino, pipéridino ou morpholino.