



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 207/08  
A 61 K 31/40

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

637 378

⑳ Numéro de la demande: 1883/79

⑦ Titulaire(s):  
Synthélabo, Paris 7e (FR)

㉒ Date de dépôt: 26.02.1979

③ Priorité(s): 27.02.1978 FR 78 05580

⑦ Inventeur(s):  
Jean Pierre Kaplan, Chevilly-Larue (FR)  
Henry Najer, Paris (FR)  
Daniel Charles Léon Obitz, Orsay (FR)

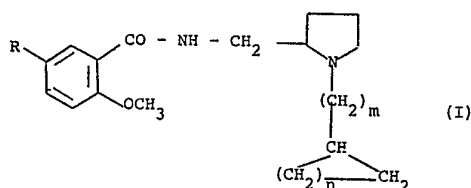
㉔ Brevet délivré le: 29.07.1983

④ Fascicule du brevet  
publié le: 29.07.1983

⑦ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤ Benzamides cycloalkylalkyliques.

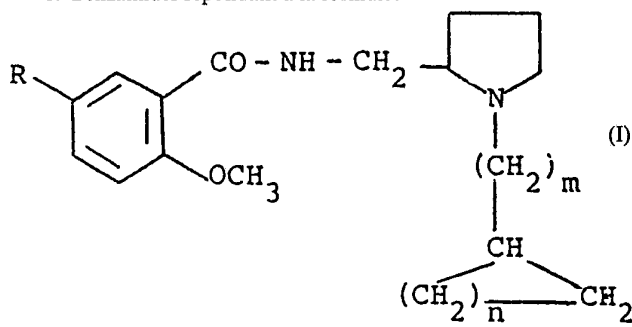
⑦ Les composés répondent à la formule:



dans laquelle n et m = 1, 2, 3 ou 4 et R représente CF<sub>3</sub> ou un alkylthio en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Ces composés sont actifs sur le système nerveux central et peuvent être employés, par exemple sous forme de sels avec un acide, pour le traitement d'états dépressifs et de psychoses. Ils sont préparés par réaction d'une aminométhyl-2 pyrrolidine correspondante avec un acide méthoxy-2 R-5 benzoïque ou l'un de ses dérivés fonctionnels.

## REVENDEICATIONS

1. Benzamides répondant à la formule:



dans laquelle n et m sont égaux, indépendamment l'un de l'autre, à 1, 2, 3 ou 4, et R représente le radical CF<sub>3</sub> ou un radical alkylthio dont l'alkyle est droit ou ramifié et a de 1 à 6 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

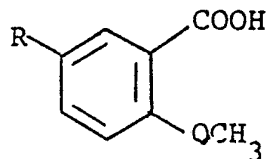
2. Benzamides de formule I selon la revendication 1, sous la forme de racémates.

3. Benzamides de formule I selon la revendication 1, sous la forme d'énantiomères.

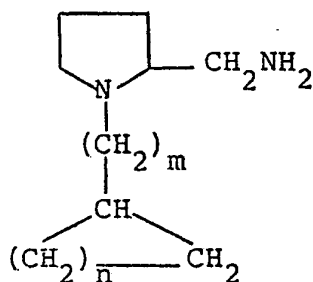
4. Benzamides selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés par le fait que m et n sont égaux à 1.

5. Benzamides selon la revendication 4, caractérisés par le fait que R représente CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>S ou C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S.

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 et de leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiques acceptables, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide méthoxy-2 R-5 benzoïque de formule:



ou l'un de ses dérivés fonctionnels avec une pyrrolidine de formule:



sous forme de racémate ou d'énantiomère.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on met en jeu un ester de l'acide de formule (II) ou un halogénure, ce dernier de préférence en présence d'un agent accepteur d'acide.

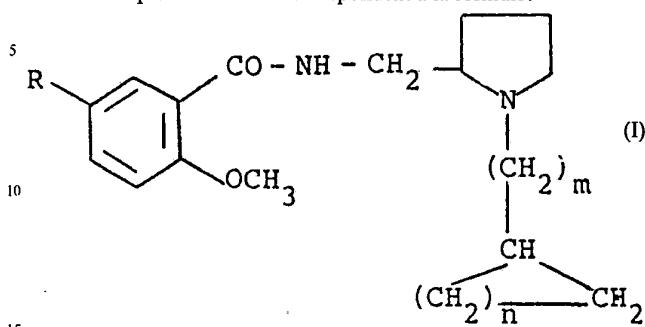
8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on transforme les composés de formule (I) obtenus en leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, par action d'un acide correspondant.

9. Utilisation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'états dépressifs et de psychoses.

2

acides pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et leur application en thérapeutique.

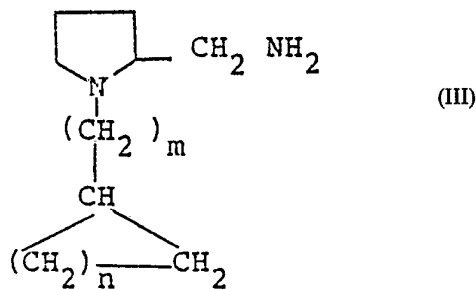
Les composés de l'invention répondent à la formule:



dans laquelle n et m sont égaux, indépendamment l'un de l'autre, à 1, 2, 3 ou 4, et R est le radical CF<sub>3</sub> ou un radical alkylthio dont l'alkyle est droit ou ramifié et a de 1 à 6 atomes de carbone.

Les composés de l'invention sont actifs dans le domaine du système nerveux central.

Selon l'invention, on prépare les composés par condensation d'un acide méthoxy-2 R-5 benzoïque (II) ou d'un de ses dérivés fonctionnels (halogénure, ester) et d'une pyrrolidine, sous forme de racémate ou d'énantiomère, de formule:



L'acide méthoxy-2 trifluorométhyl-5 benzoïque a déjà été décrit dans la littérature.

Les acides méthoxy-2 alkylthio-5 benzoïques (II) et leurs chlorures sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant:

(Voir tête de la page suivante)

Les cycloalkylalkylpyrrolidines (III) sont obtenues, par exemple, selon les procédés décrits par la titulaire dans ses brevets Nos 74.41718 et 77.19391.

La condensation est effectuée à une température de 0 à 30° C dans un solvant tel que l'acétone.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Les analyses et spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

Exemple 1:

*N*-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthyl]méthoxy-2 méthylthio-5 benzamide et son chlorhydrate.

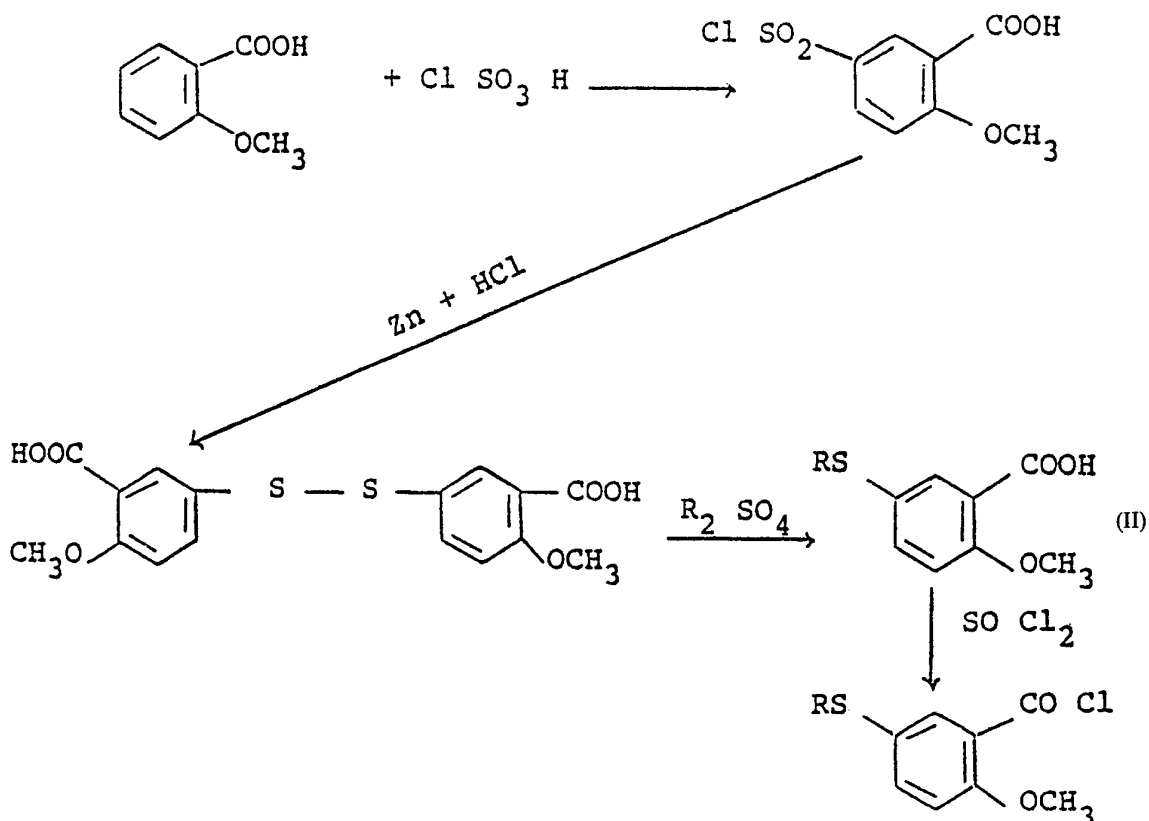
1. Acide méthoxy-2 chlorosulfonyl-5 benzoïque.

Dans un tricol avec agitation et réfrigérant, on introduit 44 ml (0,506 mol) de chlorhydrique sulfurique et l'on refroidit à 5°.

On ajoute alors par petites portions 20 g d'acide méthoxy-2 benzoïque, à une vitesse telle que la température puisse être maintenue entre 10 et 15°. Une fois l'addition terminée on laisse le milieu revenir à la température ambiante puis s'y maintenir 1 h. La température est ensuite portée progressivement à 60-70° où elle est maintenue durant 1 h, ce qui correspond à la fin du dégagement gazeux. On laisse alors le milieu se refroidir et verse ce liquide brun dans un mélange de 60 ml d'eau et 250 g de glace. Un solide apparaît que l'on filtre et lave plusieurs fois à l'eau glacée. Il est ensuite séché sous vide à 80° C.

F = 143-145° C

La présente invention concerne des méthoxy-2 benzamides sous forme de racémates ou d'énantiomères, leurs sels d'addition aux



## 2. Acide dithiobis(méthoxy-4 benzoïque-3).

Dans un réacteur muni d'un agitateur mécanique, on introduit 100 g (0,4 mol) d'acide méthoxy-2 chlorosulfonyl-5 benzoïque, 750 ml d'éthanol et 500 ml d'acide chlorhydrique concentré 12N.

A la suspension, agitée vigoureusement, on ajoute par portions 130,8 g de zinc en poudre (2 mol), en 2 h environ, de manière à maintenir la température à 15-20° C, en refroidissant si nécessaire par un bain d'eau glacée.

En fin d'opération, le milieu est filtré.

Au filtrat, on ajoute 1 l d'eau et, sous agitation, 70 g de chlorure ferrique. On laisse 1 h sous agitation, puis on filtre le produit précipité, que l'on lave 3 fois avec de l'eau. On le purifie par dissolution dans une solution de bicarbonate de sodium en présence de noir. On sépare l'insoluble par filtration. Le filtrat est acidifié par de l'acide chlorhydrique en excès, et le précipité résultant est filtré, est lavé 3 fois avec de l'eau, puis séché.

Après recristallisation dans de l'acide acétique, lavage par l'éther et séchage 8 h à 80° C sous vide, on obtient le composé.

$$F = 212-212,5^\circ \text{C}$$

## 3. Acide méthoxy-2 méthylthio-5 benzoïque et son chlorure.

Dans un réacteur, on introduit 50 g (0,136 mol) d'acide dithiobis(méthoxy-4 benzoïque-3) et on ajoute une solution de 27,3 g (0,682 mol) de NaOH dans 1 l d'eau.

A la solution résultante, on ajoute goutte à goutte 34,8 g (0,275 mol) de sulfate de méthyle. On agite 4 h, puis on extrait l'éther. On recueille la phase aqueuse et acidifie. On extrait l'huile résultante avec de l'éther, on sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On recueille un solide que l'on triture dans du cyclohexane.

$$F = 68,5-69^\circ \text{C}$$

Dans un Erlenmeyer, on introduit 14,4 ml (0,2 mol) de chlorure de thionyle et 19,8 g (0,1 mol) d'acide. On agite à la température ambiante, puis on chauffe à reflux durant 4 h.

On évapore à sec, et distille l'huile résiduelle au tube à boules.

$$Eb_{0,1} = 180^\circ \text{C}$$

## 4. N-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2)méthyl]méthoxy-2 méthylthio-5 benzamide.

Dans un Erlenmeyer, on introduit 10,7 g (0,069 mol) de cyclopropylméthyl-1 aminométhyl-2 pyrrolidine, 9,6 g (0,069 mol) de carbonate de potassium et de l'acétone. Tout en refroidissant par un bain de glace et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte 15 g (0,069 mol) de chlorure d'acide méthoxy-2 méthylthio-5 benzoïque. On agite 2 h à la température ambiante. On évapore à sec à une température  $\leq 30^\circ \text{C}$  et on reprend par de l'eau et du chloroforme. On recueille la phase organique, on l'extrait en milieu acide, on alcalinise la phase aqueuse et extrait au chloroforme. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On recueille une huile que l'on fait passer dans une colonne de silice en éluant à l'acétone.

$$Eb_{0,05} = 240^\circ \text{C}$$

## 5. Chlorhydrate.

On introduit 6,68 g (0,02 mol) de N-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthyl]méthoxy-2 méthylthio-5 benzamide dans 100 ml d'éther. On ajoute goutte à goutte une quantité équimoléculaire d'éther chlorhydrique, on sépare l'huile.

On reprend par 100 ml d'éther et on agite, puis évapore à sec. On triture l'huile résiduelle dans 100 ml d'acétate d'éthyle. Au bout de 1 h, un solide blanc apparaît. On le filtre et le sèche.

$$F = 111,5-112^\circ \text{C}$$

## Exemple 2:

Isomère (S) (-) du N-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthyl]méthoxy-2 méthylthio-5 benzamide.

Dans un Erlenmeyer, on introduit 10,7 g (0,069 mol) d'aminométhyl-2 cyclopropylméthyl-1 pyrrolidine (S), 9,6 g (0,069 mol) de carbonate de potassium et de l'acétone. Tout en refroidissant avec un bain de glace et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte 15 g (0,069 mol) de chlorure de l'acide méthoxy-2 méthylthio-5 benzoïque en solution dans de l'acétone.

On laisse revenir à la température ambiante et on agite 2 h. On évapore à sec et triture l'huile résiduelle dans de l'eau et de l'éther.

On recueille la phase organique que l'on extrait en milieu acide, on alcalinise avec du carbonate de sodium et extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore, on recueille une huile que l'on fait passer sur une colonne de silice en éluant à l'acétate d'éthyle puis à l'acétone. On distille l'huile obtenue.

$$Eb_{0,05} = 220^{\circ} \text{C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83^{\circ} \text{ (c=1, DMF)}$$

Le chlorhydrate est obtenu dans de l'éther chlorhydrique.

$$F = 116-116,5^{\circ} \text{C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21^{\circ} \text{C (c=1, DMF)}$$

#### Exemple 3:

*N*-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2)méthyl]méthoxy-2 éthylthio-5 benzamide.

##### 1. Acide méthoxy-2 éthylthio-5 benzoïque et son chlorure.

On opère comme dans l'exemple 1, en remplaçant le sulfate de méthyle par du sulfate d'éthyle.

F = 58-59° C pour l'acide.  $Eb_{0,05} = 160^{\circ} \text{C}$  pour le chlorure d'acide.

##### 2. *N*-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2 méthyl]méthoxy-2 éthylthio-5 benzamide.

Dans un Erlenmeyer, on introduit 9,4 g (0,0611 mol) de cyclopropylméthyl-1 aminométhyl-2 pyrrolidine, 8,5 g (0,0611 mol) de carbonate de potassium et de l'acétone. A une température  $\leq 10^{\circ} \text{C}$  et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte 14,1 g (0,0611 mol) de chlorure d'acide méthoxy-2 éthylthio-5 benzoïque dans de l'acétone. On agite durant 2 h à la température ambiante. On évapore à sec, reprend par de l'eau et du chloroforme; on sépare la phase organique, l'extrait en milieu acide, alcalinise, extrait au chloroforme, sèche sur du sulfate de magnésium et évapore. On recueille une huile que l'on fait passer sur une colonne de silice en éluant à l'acétone. On recueille une huile que l'on distille.

$$Eb_{0,05} = 240^{\circ} \text{C}$$

#### Exemple 4:

*N*-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2)méthyl]méthoxy-2 trifluorométhyl-5 benzamide et son chlorhydrate.

Dans un Erlenmeyer, on introduit 6,37 g (0,0413 mol) d'aminométhyl-2 cyclopropylméthyl-1 pyrrolidine, 5,7 g (0,0413 mol) de carbonate de potassium et 125 ml d'acétone, puis on refroidit à environ  $5^{\circ} \text{C}$  et on y verse goutte à goutte lentement ( $T < 8^{\circ} \text{C}$ ) 9,85 g (0,0413 mol) du chlorure de l'acide méthoxy-2 trifluorométhyl-5 benzoïque dans 50 ml d'acétone, sous courant d'azote. Après l'addition, on agite 2 h dans de la glace fondante et 1 h à la température ambiante, puis on évapore à sec. On reprend le résidu entre l'eau et l'éther, on décante, réextrait 2 fois les eaux mères et lave les extraits organiques avant de les sécher sur sulfate de magnésium. On filtre, évapore à sec et obtient une huile jaune.

On prépare le chlorhydrate du benzamide par agitation dans de l'éther sec à l'aide de HCl dans de l'éther. On essore, lave et sèche le solide. On recristallise le solide 2 fois dans de l'acétone et on obtient une fine poudre blanche.

$$F = 149,5-150^{\circ} \text{C}$$

#### Exemple 5:

*Isomère (S) (-) du N*-[(cyclopropylméthyl-1 pyrrolidinyl-2)méthyl]méthoxy-2 trifluorométhyl-5 benzamide.

Dans un Erlenmeyer, on introduit 2,15 g (0,0139 mol) d'aminométhyl-2 cyclopropylméthyl-1 pyrrolidine (S), 1,92 g (0,0139 mol) de carbonate de potassium et 100 ml d'acétone. Tout en refroidissant dans un bain de glace et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte 3,32 g (0,0139 mol) de chlorure de l'acide méthoxy-2 trifluorométhyl-5 benzoïque dans de l'acétone. On laisse revenir à la température ambiante et agite 2 h.

On évapore à sec, reprend par de l'eau et de l'éther. On recueille la phase organique et l'extrait en milieu acide. On alcalinise avec du carbonate de sodium, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium et évapore.

On recueille une huile que l'on distille.

$$Eb_{0,05} = 250^{\circ} \text{C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75,5^{\circ} \text{ (c=1, DMF)}$$

Tableau

Composé	R	m	n	Fusion ou ébullition (°C)
1	CH <sub>3</sub> S	1	1	Base $Eb_{0,05} = 240$ HCl F = 111,5-112
2 (S)	CH <sub>3</sub> S	1	1	Base $Eb_{0,05} = 220$ HCl F = 116-116,5
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	1	1	Base $Eb_{0,05} = 240$
4	CF <sub>3</sub>	1	1	HCl F = 149,5-150
5 (S)	CF <sub>3</sub>	1	1	Base $Eb_{0,05} = 250$

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

La toxicité a été évaluée chez des souris mâles Swiss CD1, d'un poids moyen de 20 g par voie i.p.

La  $DL_{50}$  varie de 75 à 200 mg/kg.

L'activité neuroleptique a été déterminée par l'antagonisme vis-à-vis du climbing (redressement) induit par l'apomorphine chez la souris [Gouret C. (1973), «J. Pharmacol.» (Paris), 4, 341].

La  $DA_{50}$  varie de 0,03 à 0,08 mg/kg, par voie i.p.

Les composés de l'invention sont utilisables dans le traitement de diverses affections psychomatiques et de troubles psychiques (états dépressifs et psychoses).

L'invention comprend toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) et leurs sels comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration par voie orale, endorectale ou parentérale.

Toutes les formes pharmaceutiques appropriées aux voies orale, endorectale ou parentérale conviennent.

La posologie quotidienne peut aller de 1 à 200 mg.