

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

2 742 152

②1 N° d'enregistrement national : 95 14394

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 319/06, A 61 K 31/335C 07 M 7:00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 06.12.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 13.06.97 Bulletin 97/24.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME  
— FR.

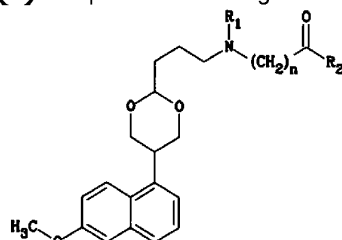
⑦2 Inventeur(s) : DARGAZANLI GIHAD, EVANNO  
YANNICK, FROST JONATHAN, LARDENOIS  
PATRICK, SEVRIN MIREILLE et GEORGE PASCAL.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 DERIVES DE 5-NAPHTALEN-1-YL-1,3-DIOXANES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN  
THERAPEUTIQUE.

⑤7 Composé de formule générale (I)



(I)

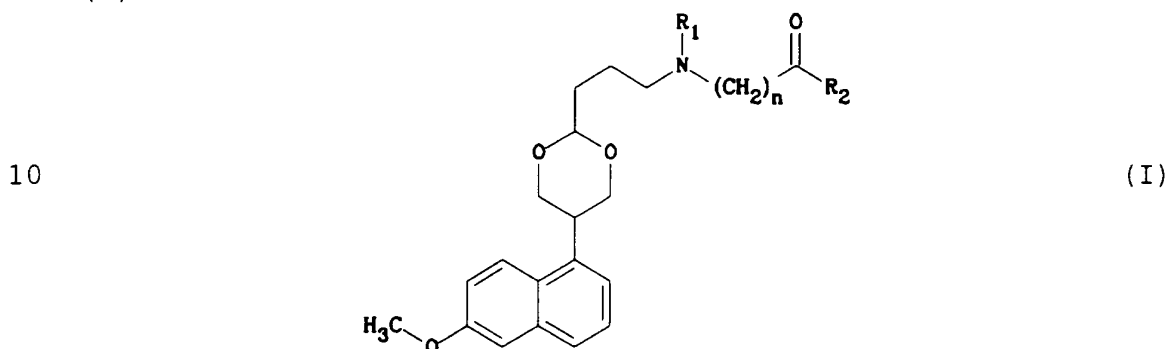
dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
groupe alkyle ou phénylméthyle, R<sub>2</sub> représente un groupe  
hydroxy ou alcoxy ou un groupe de formule générale  
NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un  
atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloal-  
kyle, un groupe cycloalkylméthyle, un groupe phényle, un  
groupe phénylméthyle ou un groupe pyridinyle, ou bien R<sub>3</sub>  
et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un cycle pyr-  
rolidine ou pipéridine, et n représente le nombre 1, 2 ou 3.  
Application en thérapeutique.

FR 2 742 152 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 5-naphtalén-1-yl-1,3-dioxanes, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



- 15 dans laquelle

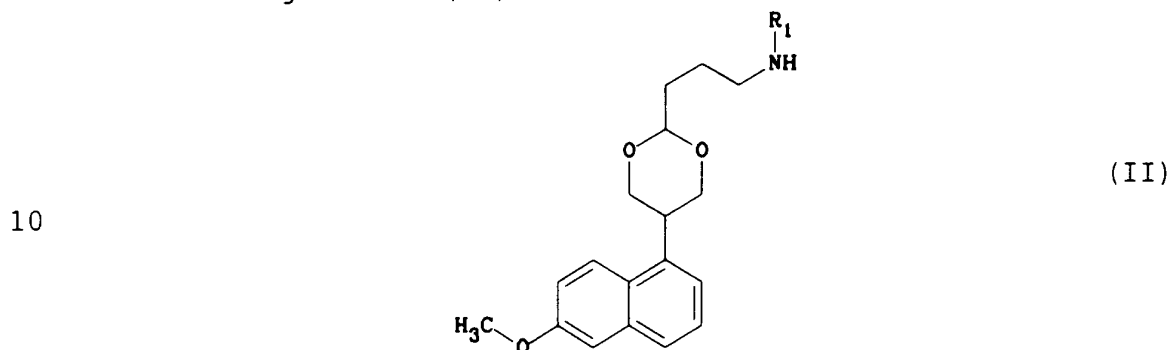
$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ou un groupe phénylméthyle,  
 $R_2$  représente un groupe hydroxy ou  $(C_1-C_4)$ alcoxy ou un groupe de formule générale  $NR_3R_4$  dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$ , indépendam-  
 20 ment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle linéaire ou éventuellement ramifié, un groupe  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle, un groupe  $(C_3-C_6)$ cy-  
 cloalkylméthyle, un groupe phényle, un groupe phénylméthyle ou un groupe pyridinyle, ou bien encore  $R_3$  et  $R_4$  forment  
 25 ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine ou pipéridine, et  
 $n$  représente le nombre 1, 2 ou 3.

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme de  
 30 stéréoisomères *cis* ou *trans* ou de mélanges de tels isomères ;  
 il peuvent également exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

Les composés préférés sont ceux dans la formule générale  
 35 (I) desquels  $R_1$  représente un groupe méthyle ou éthyle,  $R_2$  représente un groupe amino ou  $(C_1-C_4)$ alkylamino, et  $n$  est égal à 1.

Les composés selon l'invention peuvent être préparés par divers procédés.

Selon une première variante, on peut faire réagir une amine  
5 de formule générale (II)



dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
15 alkyle, avec un alcanolate  $\omega$ -halogéné de formule générale (III)



20 dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et n est tel que défini ci-dessus ; on obtient ainsi un composé de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et  $R_2$  représente un groupe éthoxy. Si on le désire, on peut ensuite saponifier le  
25 composé ainsi obtenu, pour le transformer en l'acide correspondant, ou bien on peut le faire réagir avec une amine de formule générale  $HNR_3R_4$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus, pour le transformer en amide. Les conditions de ces réaction sont classiques et sont bien connues de  
30 l'homme du métier.

Selon une deuxième variante, on peut obtenir les amides de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en faisant réagir directement  
35 l'amine de formule générale (II) avec un alcanamide  $\omega$ -halogéné de formule générale (IV)



dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et  $R_3$ ,  $R_4$  et n sont tels que définis ci-dessus. Les conditions de cette réaction sont bien connues de l'homme du métier.

- 5 Selon une troisième variante, on peut obtenir les amides de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et  $n=2$  en faisant réagir l'amine de formule générale (II) avec un propénamide de

10



- 15 dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-dessus. Les conditions de cette réaction de Michael sont bien connues.

Enfin, et selon une quatrième variante, on peut préparer les composés de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un groupe phénylméthyle par benzylation du composé correspon-

20 dant de formule générale (I), dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, dans un solvant polaire aprotique, par exemple l'acétonitrile, en présence d'une base, par exemple de carbonate de potassium.

25

Les amines de départ de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle peuvent être obtenues par réduction des alcanamides correspondants, décrits dans la demande de brevet EP-461958 ; les amines de départ de formule

30 générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenues par réaction du 2-(6-méthoxynaphthalén-1-yl)propane-1,3-diol avec la 4,4-diéthoxybutanamine, comme décrit dans ladite demande de brevet.

- 35 Les composés de départ de formules générales (III), (IV) et (V) sont disponibles dans le commerce ou bien peuvent être obtenus par des méthodes connues.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de

quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des  
5 exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1  
donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot,  
et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ;  
il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être  
10 remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

2-[[3-[5-(6-Méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]-  
amino]acétamide.

15

1.1. Chlorhydrate de 5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-  
dioxane-2-propanamine.

Dans un ballon de 1 l contenant 300 ml de toluène on intro-  
duit 7,56 g (32,5 mmoles) de 2-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)pro-  
20 pane-1,3-diol, 6,8 g (42,1 mmoles) de 4,4-diéthoxybutanamine,  
puis 70 ml d'éther chlorhydrique, et on chauffe le mélange au  
reflux pendant 2 h.

On le refroidit, on collecte le précipité par filtration, et  
on le rince à l'éther diéthylique.

25 On obtient 10,2 g de chlorhydrate brut sous forme de solide  
beige.

Point de fusion : 224-226°C.

1.2. 2-[[3-[5-(6-Méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]-  
30 propyl]amino]acétamide.

Dans un ballon de 100 ml contenant 30 ml d'acétonitrile on  
introduit 1,2 g (4 mmoles) de 5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-  
1,3-dioxane-2-propanamine, 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonate de  
potassium et 0,4 g (4,2 mmoles) de chloroacétamide, et on  
35 chauffe le mélange à 80°C pendant 3 h.

On le laisse refroidir, on ajoute 50 ml d'eau, et on extrait  
avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase  
organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on  
évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le

résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,4 g (1,1 mmole) de solide blanc qu'on recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 148-150°C.

Exemple 2 (Composé N°6).

2-[Ethyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide.

2.1. Chlorhydrate de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine.

Dans un ballon de 500 ml contenant une suspension de 1,66 g (43,6 mmol) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 50 ml de tétrahydrofurane, chauffée au reflux, on ajoute une suspension de 10 g (29,1 mmol) de *N*-[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide dans 75 ml de tétrahydrofurane, et on maintient le reflux et l'agitation pendant 3 h.

On refroidit le mélange, on l'hydrolyse en ajoutant 10,5 ml d'une solution 1 M de tartrate de sodium et de potassium, on l'agite pendant 12 h, on sépare le solide par filtration, en lavant ce dernier avec du tétrahydrofurane, et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 10,27 g de produit huileux dont on prélève 0,5 g pour former le chlorhydrate dans l'éthanol.

Point de fusion : 165°C (décomposition).

2.2. 2-[Ethyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide.

Dans un ballon de 100 ml contenant 40 ml de *N,N*-diméthylformamide on introduit 3 g (8,2 mmol) de chlorhydrate de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 5,6 g (40,5 mmol) de carbonate de potassium et 0,9 g (9,6 mmol) de chloroacétamide, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 4 h.

On le laisse refroidir, on ajoute 70 ml d'eau et on l'extrait avec deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase

organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de

5 méthanol 98/2.

On obtient 2,6 g (6,7 mmoles) de solide blanc qu'on recristallise dans un mélange d'éther isopropylique et de dichlorométhane.

Point de fusion : 120-121°C.

10

Exemple 3 (Composé N°10).

(*E*)-But-2-enedioate de 2-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]-*N*-pyridin-2-ylacétamide (1:1).

15

Dans un ballon de 100 ml contenant 25 ml d'acétonitrile on introduit 1,4 g (4,24 mmoles) de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 0,6 g (4,3 mmoles) de carbonate de potassium et 0,72 g (4,2 mmoles) de 2-chloro-*N*-pyridin-2-ylacétamide, et on agite le mélange à 25°C pendant 12 h.

20

On ajoute 50 ml d'eau et on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle 70/30. On obtient 1,46 g (3,15 mmoles) de composé qu'on cristallise sous forme de fumarate dans l'éther isopropylique.

25

30 Point de fusion : 60-67°C.

Exemple 4 (Composé N°17).

Ethanedioate de 3-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]propanamide (1:1).

35

Dans un ballon de 100 ml contenant 20 ml d'acétonitrile on introduit 1,3 g (4 mmoles) de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine et 0,43 g (6 mmoles) d'acrylamide, et on chauffe le mélange au reflux pendant 8 h.

On ajoute à nouveau 0,3 g (4 mmoles) d'acrylamide et on maintient le reflux pendant 8 h supplémentaires.

On refroidit le mélange, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on

5 l'extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 97/3.

On obtient 0,98 g de composé que l'on cristallise sous forme d'oxalate dans le propan-2-ol.

Point de fusion : 125°C (décomposition).

15 Exemple 5 (Composé N°7).

Ethanedioate de *N*-méthyl-2-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide (1:1).

20 5.1. 2-[Ethyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétate d'éthyle.

Dans un ballon de 100 ml contenant 21 ml d'acétonitrile on introduit 1,4 g (4,24 mmoles) de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 1,75 g (12,7 mmoles) de carbonate de potassium et 0,5 ml (4,45 mmoles) de bromo-  
25 acétate d'éthyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.

On le refroidit, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à  
30 l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 99/1 et on obtient 1,17 g (3 mmoles) de composé sous forme d'huile  
35 incolore. On en prépare l'oxalate de manière classique;  
Point de fusion : 124-127°C.

5.2. Ethanedioate de *N*-méthyl-2-[éthyl[3-[5-(6-méthoxy-naphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide (1:1).

Dans un réacteur de 250 ml contenant 11 ml d'une solution de méthylamine à 33% dans l'éthanol on introduit 1,15 g (3 mmol) de 2-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétate d'éthyle et on chauffe le mélange à 50°C sous scellé pendant 5 j.

On le refroidit, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on l'extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,16 g (2,89 mmol) de composé sous forme d'huile jaune que l'on cristallise sous forme d'oxalate dans le propan-2-ol.

Point de fusion : 140°C (décomposition).

Exemple 6 (Composé N°18).

20 Ethanedioate de 4-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]butanoate d'éthyle.

Dans un ballon de 100 ml contenant 50 ml de *N,N*-diméthylformamide on introduit 7,31 g (20 mmol) de chlorhydrate de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 2,76 g (20 mmol) de carbonate de potassium et 3,9 g (20 mmol) de bromobutanoate d'éthyle, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 7 h.

On le laisse refroidir, on le concentre sous pression réduite, on reprend le résidu avec 70 ml d'eau, on extrait avec deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 6,1 g (13,7 mmol) de composé huileux que l'on cristallise sous forme d'oxalate dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion : 132-135°C.

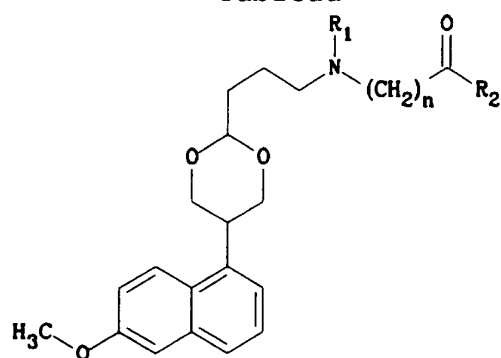
Exemple 7 (Composé N°15).

Chlorhydrate de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl](phénylméthyl)amino]acétamide.

- 5 Dans un ballon de 25 ml contenant 8 ml d'acétonitrile on introduit 0,5 g (1,39 mmole) de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide, 0,29 g (2,1 mmoles) de carbonate de potassium et 0,18 ml (1,5 mmole) de bromure de benzyle, et on chauffe le mélange au reflux
- 10 pendant 2 h.
- On le laisse refroidir, on ajoute 15 ml d'eau, on extrait avec deux fois 15 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on
- 15 purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.
- On obtient 0,24 g (0,53 mmole) de composé sous forme d'huile que l'on cristallise sous forme de chlorhydrate dans l'éther
- 20 isopropylique.
- Point de fusion : 214°C (décomposition).

- Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les
- 25 propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.
- Dans la colonne "R<sub>2</sub>", C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> représente un groupe cyclopropyle, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> représente un groupe cyclohexyle, -2-NC<sub>5</sub>H<sub>4</sub> représente un groupe pyridin-2-yle, NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub> représente un groupe pipéridin-1-yle, NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub> représente un groupe pyrrolidin-1-yle.
- 30 Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.
- Dans la dernière colonne sont indiqués les points de fusion F(°C) ou les indices de réfraction n<sub>D</sub><sup>20</sup>.
- Tous les composés sont des stéréoisomères *trans* (<sup>1</sup>H RMN),
- 35 excepté le composé N°24 qui est un mélange de stéréoisomères *cis* et *trans* à majorité *trans*.

Tableau



(I)

| N° | R <sub>1</sub>                                | R <sub>2</sub>                                      | n | Sel  | F(°C) ou n <sub>D</sub> <sup>20</sup> |
|----|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---|------|---------------------------------------|
| 1  | H                                             | NH <sub>2</sub>                                     | 1 | -    | 148-150                               |
| 2  | CH <sub>3</sub>                               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    | 1 | ox.  | 127-128                               |
| 3  | CH <sub>3</sub>                               | NH <sub>2</sub>                                     | 1 | -    | 146-147                               |
| 4  | CH <sub>3</sub>                               | NHCH <sub>3</sub>                                   | 1 | ox.  | 169-170                               |
| 5  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    | 1 | ox.  | 124-127                               |
| 6  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NH <sub>2</sub>                                     | 1 | -    | 120-121                               |
| 7  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHCH <sub>3</sub>                                   | 1 | ox.  | 140 (d)                               |
| 8  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | 1 | ox.  | 168-169                               |
| 9  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | 1 | ox.  | 145-146                               |
| 10 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NH-2-NC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>                 | 1 | fum. | 60-67                                 |
| 11 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                    | 1 | -    | 102-103                               |
| 12 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>                     | 1 | -    | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> =1,571   |
| 13 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>                      | 1 | -    | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> =1,573   |
| 14 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 1 | ox.  | 136-137                               |
| 15 | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | NH <sub>2</sub>                                     | 1 | HCl  | 214 (d)                               |
| 16 | H                                             | NH <sub>2</sub>                                     | 2 | -    | 122 (d)                               |
| 17 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NH <sub>2</sub>                                     | 2 | ox.  | 125 (d)                               |
| 18 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    | 3 | ox.  | 132-135                               |
| 19 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NH <sub>2</sub>                                     | 3 | -    | 89-90                                 |
| 20 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHCH <sub>3</sub>                                   | 3 | -    | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> =1,571   |
| 21 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | 1 | ox.  | 130-131                               |
| 22 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | NHCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>     | 1 | ox.  | 126-127                               |
| 23 | CH <sub>3</sub>                               | NH <sub>2</sub>                                     | 2 | ox.  | 137 (d)                               |
| 24 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               | OH                                                  | 3 | -    | 50-60                                 |

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances thérapeutiques.

- 5   Activité neuroprotectrice vis-à-vis de l'ischémie focale chez le rat.

L'activité neuroprotectrice des composés selon l'invention a été démontrée dans un modèle d'ischémie focale permanente provoquée par occlusion intraluminale de l'artère cérébrale  
10   moyenne chez le rat, selon une méthode analogue à celle décrite dans *Stroke* (1989) 20 84-91.

Sous anesthésie au methohexital sodique on ligature l'artère ptérygopalatine, l'artère carotidienne commune et l'artère carotidienne externe gauche et on introduit un fil de poly-  
15   amide dans l'artère carotidienne interne sur une longueur d'environ 18 mm correspondant à la distance qui sépare la naissance de l'artère carotidienne interne de celle de l'artère cérébrale moyenne.

Les composés à étudier sont administrés après l'occlusion par  
20   voie intraveineuse.

24 h après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne on sacrifie les animaux et on prélève le cerveau.

On évalue le volume de l'infarctus cérébral à partir de la mesure de la surface de la nécrose sur 6 coupes coronales  
25   colorées par le chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium.

A titre d'exemple, le composé N°6 du tableau qui précède réduit significativement le volume de l'infarctus d'environ 31%, à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse aux temps 10 min, 1 h 30 min, 3 h et 6 h après l'occlusion.

30

Activité vis-à-vis des convulsions toniques induites chez la souris par électrochoc supramaximal.

Le protocole de cet essai est décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New  
35   York, 111-126 (1982).

10 min après administration intraveineuse du composé à tester, on note le nombre de souris présentant des convulsions toniques (extensions des pattes antérieures et postérieures), immédiatement après application d'un courant électrique

- (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) à l'aide d'un appareil Apelex ETC UNIT 7801<sup>TM</sup>. Les résultats sont exprimés par la DA<sub>50</sub>, dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, **96**, 99-113 (1949)), à l'aide du logiciel Probit<sup>TM</sup>, à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 souris. Les DA<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 1 et 10 mg/kg.
- 10 Les résultats des essais montrent que les composés selon l'invention ont des propriétés neuroprotectrices, et qu'ils peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des désordres
- 15 cérébrovasculaires d'origine ischémique ou hypoxique (infarctus cérébral, traumatisme crânien ou médullaires, arrêt cardiaque ou respiratoire, attaque ischémique transitoire, asphyxie périnatale), du glaucome, des maladies neurodégénératives progressives (démences séniles comme la maladie d'Alzheimer, démences vasculaires, maladie de Parkinson,
- 20 maladie de Huntington, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, sclérose latérale amyotrophique, maladies neurodégénératives d'origine virale, etc), et dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux associés à la chirurgie cardiaque et vasculaire et à la thérapie endovasculaire.
- 25 Du fait de leurs propriétés anticonvulsivantes ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'épilepsie. Enfin, le traitement d'autres affections, telles que les douleurs neurogènes (par exemple liées aux neuropathies ou à la crise migraineuse), la spasticité neurologique et les
- 30 dyskinésies, peut également être envisagé.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes de compositions pharmaceutiques appropriées à l'administration entérale ou parentérale, telles que comprimés, dragées,

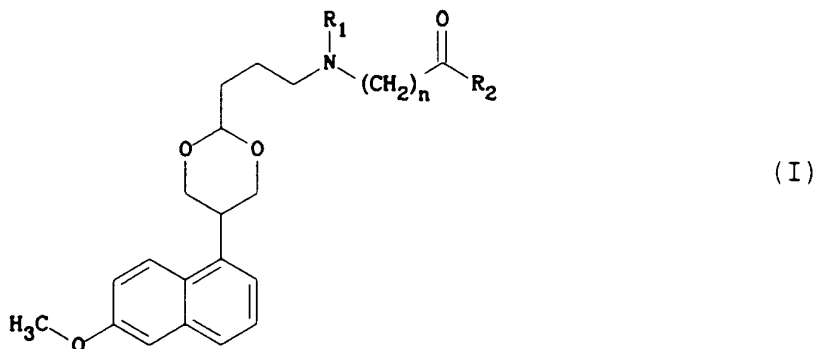
35 gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0 à 1000 mg de substance active.

## Revendications

1. Composé, sous forme de stéréoisomère pur ou de mélange de stéréoisomères, répondant à la formule générale (I)

5

10

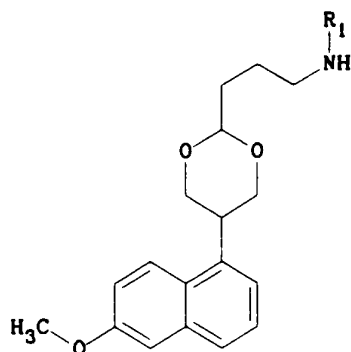


dans laquelle

- 15  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou un groupe phénylméthyle,  
 $R_2$  représente un groupe hydroxy ou  $(C_1-C_4)$ alcoxy ou un groupe de formule générale  $NR_3R_4$  dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle linéaire ou éventuellement ramifié, un groupe  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle, un groupe  $(C_3-C_6)$ cycloalkylméthyle, un groupe phényle, un groupe phénylméthyle ou un groupe pyridinyle, ou bien encore  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle  
 20 pyrrolidine ou pipéridine, et  
 25  $n$  représente le nombre 1, 2 ou 3,  
 à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$   
 30 représente un groupe méthyle ou éthyle,  $R_2$  représente un groupe amino ou  $(C_1-C_4)$ alkylamino, et  $n$  est égal à 1.

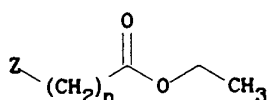
3. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule  
 35 générale (II)



(II)

5

dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un alcanolate  $\omega$ -halogéné de formule générale (III)



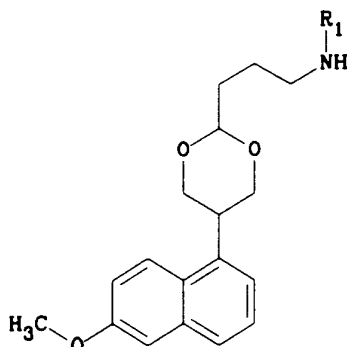
(III)

15

dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et n est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et  $R_2$  représente un groupe éthoxy, puis, si on le désire, on saponifie le composé ainsi obtenu, pour le transformer en l'acide correspondant, ou bien on le fait réagir avec une amine de formule générale  $HNR_3R_4$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1, pour le transformer en amide.

25

4. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule générale (II)



(II)

30

35

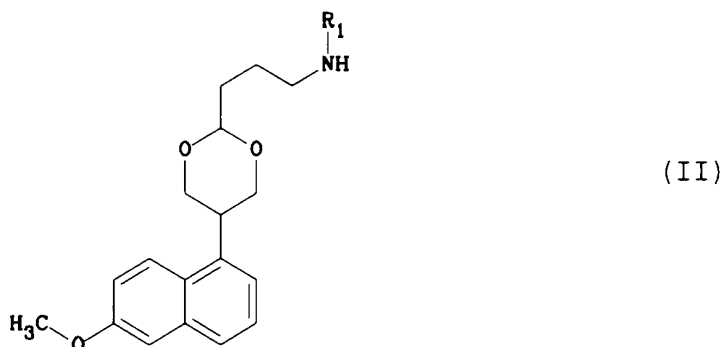
dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un alcanamide  $\omega$ -halogéné de formule générale (IV)

15



5 dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et n sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule  
10 générale (II)



15

20 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un propénamide de formule générale (V)



25

dans laquelle  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont tels que définis dans la revendication 1.

6. Procédé de préparation de composés selon la revendication 30 1, caractérisé en ce qu'on effectue une benzylation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé  
35 selon la revendication 1.

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes    |                                                           |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EP-A-0 461 958 (SYNTHELABO) 18 Décembre<br>1991<br>* le document en entier *<br>----- | 1-8                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int.CL.6)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       | C07D                                                      |
| Date d'achèvement de la recherche<br>29 Juillet 1996                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                       | Examineur<br>Zervas, B                                    |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>.....<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |                                                                                       |                                                           |