

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000946A3

NUMERO DE DEPOT : 8701117

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 23 Mai 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 02 Octobre 1987 à 14h25
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY INSTITUT
FARMAKOLOGII AKADEMII MEDITSINSKIKH NAUK SSSR
Baltiiskaya ulitsa 8, MOSCOU(UNION SOVIETIQUE)

représenté(e)s par : KEUTERICKX Joseph, OFFICE PARETTE (Fred. Maes),
Avenue d'Auderghem 33 Bte 4 - 1040 - BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PARA-CHLORO-N-(3-MORPHOLINOPROPYL) BENZAMIDE, SON CHLORHYDRATE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET MEDICAMENT A ACTION ANTIDEPRESSIVE ET PSYCHOSTIMULATRICE A BASE DE CHLORHYDRATE DE CETTE SUBSTANCE.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 23 Mai 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :


M. J. L.
Directeur.

INVENTEURS - BREVET N° 08701117

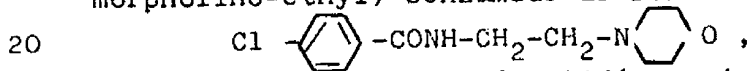
Artur Viktorovich Valdman, Leningradsky prospekt, 71, kv. 122, Moscou (SU); Marina Mikhailovna Kozlovskaya, B. Kharitonievsky pereulok, 9, kv. 29, Moscou (SU); Vladimir Alexeevich Zagorevsky, ulitsa Obrucheva, 14, kv. 81, Moscou (SU); Klara Ivanovna Lopatina, ulitsa Profsojuznaya, 20/9, kv. 81, Moscou (SU); Tatyana Alexandrovna Voronina, ulitsa Usacheva, 29, korpus 3, kv. 165, Moscou (SU); Vladimir Valentinovich Kushnarev, ulitsa 26 Bakinskikh komissarov, 4, korpus 4, kv. 10, Moscou (SU); Tatyana Vladimirovna Sokolova, ulitsa Akademika Yangelya, 14, korpus 7, kv. 73, Moscou (SU); Dmitry Jurievich Rusakov, ulitsa Stroikovskaya, 10, kv. 138, Moscou (SU); Ljubov Nikolaevna Nerobkova, Moskovskaya oblast, Pushikino, ulitsa Tsentralnaya, 1, kv. 30, Zverosovkhoz (SU); Nikolai Andreevich Avdulov, Bezbozhny pereulok, 14, kv. 35, Moscou (SU); Boris Ivanovich Ljubimov, Sredne-Kislovsky pereulok, 7/10, kv. 17, Moscou (SU); Boris Mikhailovich Pyatin, ulitsa Kominterna, 43/5, kv. 122, Moscou (SU); Olga Vasilievna Scherbakova, ulitsa Berzarina, 4, kv. 9, Moscou (SU).

"Para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide, son chlorhydrate, leur procédé de préparation et médicament à action antidépressive et psychostimulatrice à base de chlorhydrate de cette substance".

La présente invention concerne la chimie organique, et plus précisément le parachloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide, son chlorhydrate un procédé pour leur préparation et un
 5 médicament, à action antidépressive et psychostimulatrice à base de chlorhydrate de cette substance, trouvant application en médecine pour le traitement des dépressions de diverses étio-
 logies.

10 On connaît des médicaments possédant une activité antidépressive, tels que l'Imipramine, la Chlorimipramine, le Pirlindol, la Désméthylimipramine, etc. (M.D. Mashkovsky, Lekarstvennye sredstva, Moscou, Eds. Meditsina
 15 1977). Tous les médicaments indiqués se caractérisent par un spectre d'action limité et par la manifestation d'effets secondaires.

On connaît le composé para-chloro-N-(2-morpholino-ethyl) benzamide de formule :



qui possède une activité antidépressive (c'est le médicament Moclobémide).

L'activité antidépressive de ce composé est fondée sur sa propriété d'inhiber la monoamine-oxydase du foie, ce qui limite le domaine
 25 de son application. De plus, ce composé est toxique. Le procédé de préparation dudit composé consiste à faire réagir le chlorure de



para-chlorobenzoyl et la N-(2-amino-éthyl) morpholine au sein de la pyridine ou de l'éther-éthylé. Dans le premier cas, on réduit par évaporation la masse réactionnelle, on chasse le résidu deux fois par le toluène, puis on traite avec un alcali et on extrait par un solvant organique. On lave la solution organique à l'eau, on sèche et on évapore. On obtient le para-chloro- N-(2-morpholino-éthyl) benzamide à point de fusion de 137°C. Dans le second cas, le produit isolé à partir de la solution d'ester est recristallisé dans l'isopropanol et on obtient le chlorhydrate du composé indiqué (30% en masse) (demande de brevet allemand A 2.706.179).

Le procédé en question se caractérise par un bas rendement en produit visé à cause de la formation de produits de réactions secondaires ainsi que par une réalisation incommode du processus en présence d'un solvant toxique (pyridine). Ce procédé n'a pas trouvé d'utilisation industrielle.

Les composés revendiqués dans la présente invention sont nouveaux et n'ont pas été décrits dans la littérature.

On s'est donc proposé de préparer des composés nouveaux possédant une haute activité antidépressive et psychostimulatrice, un large spectre d'action et une faible toxicité, ainsi que de mettre au point une technologie de préparation simplifiée de ces substances.

Conformément à l'invention, les composés nouveaux, notamment le para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide et son chlorhydrate répondent à la formule générale :

Cl--CONH-CH₂-CH₂-CH₂-O·X, dans laquelle X représente HCl ou est absent.

Le procédé de préparation du para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide et de son chlorhydrate, conformément à l'invention, consiste à faire réagir la N-(3-aminopropyl) morpholine et le chlorure de para-chlorobenzoyl au sein d'un solvant organique polaire, inhibant la formation de produits de réactions secondaires, puis à isoler le produit visé.

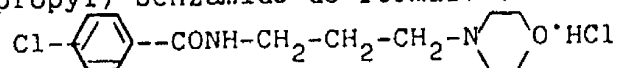
A titre de solvant organique polaire, on utilise de préférence l'éthanol, l'isopropanol, le chloroforme, l'acétone, le dichloroéthane, le chlorure de méthylène ou l'acétonitrile.

Le chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide se forme à la suite de la réaction, on l'isole et le recristallise dans un solvant organique afin de l'épurer.

Pour préparer le para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide (base), on fait réagir le chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide obtenu avec un alcali dans un milieu aqueux.

Les composés revendiqués sont dotés d'une activité antidépressive et psychostimulatrice, ils ne sont pas toxiques.

Le médicament conforme à l'invention, à action antidépressive et psychostimulatrice, renfermant un principe actif et un excipient pharmaceutique, contient à titre de substance active le chlorhydrate de para-chloro N-(3-morpholinopropyl) benzamide de formule :



Le médicament peut être appliqué sous diverses formes galéniques ; on utilise de préférence le médicament revendiqué sous forme de solutions injectables et de comprimés.

5 Le médicament sous forme d'injections contient de préférence la substance active à raison de 0,25% en masse et en qualité d'excipient pharmaceutique, il contient de préférence comme solvant de l'eau bidistillée.

10 Le médicament revendiqué sous forme de comprimés renferme de préférence la substance active à raison de 0,01 g par comprimé, et en qualité d'excipient pharmaceutique de l'amidon ou de la poudre de sucre.

15 Le médicament revendiqué est plus efficace que le Moclobémide pour le traitement d'une large gamme de dépressions de diverses sévérités, présente des traits individuels du spectre d'activité psychotrope, il a un large spectre
20 d'action thérapeutique, un début d'action très rapide et une action plus prolongée.

Le médicament revendiqué présente une haute activité antiarythmique, il est efficace chez les malades en état de rémission alcoolique
25 et hors de la période d'abstinence aigüe. Il peut être recommandé également pour le traitement des troubles psychodépressifs dans les pratiques gériatologique et infantile ainsi que lors du développement d'une fatigue exorbitante.
30 Le médicament revendiqué, à côté de la composante sérotoninergique, a une composante dopaminergique marquée, qui manque chez le Moclobémide.

Le procédé de préparation des composés revendiqués est mis en oeuvre de la manière suivante:

On fait réagir le chlorure de para-
5 chloro-benzoyle et la N-(3-aminopropyl)
morpholine au sein d'un solvant organique
polaire, inhibant la formation des produits de
réactions secondaires. On utilise comme solvant
organique polaire l'éthanol, l'isopropanol,
10 l'acétone, le dichloroéthane, le chlorure de
méthylène ou l'acétonitrile.

La réaction fournit le chlorhydrate de
para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide
qu'on filtre et qu'on recristallise. On
15 obtient un produit à point de fusion de
188-189°C, qui est une substance cristalline
blanche, bien soluble dans l'eau, l'alcool
éthylique, l'acétone.

Pour isoler le para-chloro-N(3-morpholi-
20 nopropyl) benzamide, on traite le chlorhydrate
de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide
obtenu avec une solution aqueuse d'alcali, on
extrait la base obtenue avec un solvant orga-
nique, on sèche, on chasse le solvant et on
25 obtient un produit à point de fusion de
87-88°C, qui est une substance cristalline
blanche, soluble dans l'acétone, l'éthanol, le
chloroforme, difficilement soluble dans l'eau.

Le procédé indiqué permet d'éviter la
30 formation des produits de réactions secondaires
et d'augmenter jusqu'à 97% en masse le rende-
ment en produits visés.

L'activité antidépressive et psychostimulatrice des composés revendiqués a été étudiée expérimentalement sur les animaux et sur l'homme dans des cliniques.

5 Lors des études pharmacologiques détaillées réalisées sur des modèles adéquats de la pathologie du comportement (oppression, dépression) chez les animaux (chiens, chats, rats, souris) lors d'une administration unique, réitérative (double et prolongée pendant 7 à 14 jours), les composés revendiqués [le para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide et son chlorhydrate] se sont manifestés comme des composés à haute activité éliminant la dépres-
10 sion (la durée de l'administration dépendait de la sévérité de l'état pathologique). Les composés revendiqués possèdent un spectre individuel d'activité psychotrope qui les distingue des antidépresseurs connus du groupe des composés
15 tricycliques (Imipramine, Désméthylimipramine, Amitryptiline), des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (Nialamide, Nuredal) et également des antidépresseurs atypiques (Viloxazine, Befuraline, Miansérine).

25 On a étudié la toxicité, aiguë et chronique, des composés revendiqués : le para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide (base) et son chlorhydrate. La toxicité aiguë DL_{50} chez les rats après administration orale est
30 de : 4000 mg/kg du poids de l'animal pour la base et 5000 mg/kg pour le chlorhydrate

Les composés revendiqués ont été administrés pendant 6 mois aux animaux par voie interne aux doses : 1 mg/kg, 50 mg/kg, 300

mg/kg (1/16 de la DL₅₀) pour les rats et 50 mg/kg pour les cobayes et 50 mg/kg pour les chiens.

5 L'état général et le comportement des animaux d'après les résultats d'observation ne se distinguaient pas de ceux des animaux témoins.

10 Les composés revendiqués étaient administrés à 6 lapins pendant 30 jours aux doses de 5 mg/kg : par voie goutte-à-goutte intraveineuse (sous forme de solution à 0,025%) pendant 10 jours, par voie intramusculaire pendant 10 jours et par voie orale pendant 10 jours. Les observations ont montré que l'état
15 général de 5 lapins ne se distinguait pas de l'état général des témoins, un lapin présentant les symptômes d'un trouble de la circulation cérébrale.

20 Des essais ont été réalisés sur un type de dépression du comportement chez les chats. Une dépression prolongée (plus de 7 jours) s'est développée chez les chats après l'administration de la Réserpine (0,1 mg/kg) ou après une irritation électrocutanée réitérative
25 (situation de conflit, peur). Après l'administration du composé revendiqué (chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholino-propyl) benzamide à une dose unique de 0,5-1 mg/kg, toutes les manifestations de la dépression ont été
30 éliminées au 3e jour du traitement. L'élimination de l'accablement (asthénie), de l'inhibition, la restitution de l'activité de motivation, de la réaction émotionnelle adéquate et de l'estimation d'appréciation de la situation
35 étaient les manifestations principales dans le

développement de l'effet antidépresseur. Le composé revendiqué a également conduit à l'élimination des dysfonctions somatovégétatives (l'activité motrice s'est rétablie, la catalepsie s'est atténuée, l'homéostasie de température s'est rétablie, etc...). L'élimination de la peur, la restitution de l'activité de comportement orientée étaient les facteurs principaux dans le développement de l'action antidépressive sur le modèle de la dépression réactive.

Les études neurochimiques réalisées sur les mêmes animaux ont montré que l'effet antidépresseur du composé revendiqué sur le modèle de la dépression à la Résépine du comportement a été en corrélation avec la normalisation de l'état des systèmes dopaminergique et sérotoninergique du cerveau et, à un moindre degré, du système noradrénergique.

Les résultats des essais sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1

Différences individuelles de l'action des
anti-dépresseurs connus et du composé
revendiqué sur certaines manifestations du
5 complexe de la dépression du comportement
provoquée par la Réserpine chez le chat

10	NN	Manifestations	Dépression du	
			Norme	comportement
	1	2	3	4
	1	Agressivité	2,7	-2,6
	2	Peur	2,6	-2,4
15	3	Conflit	2,7	-2,3
	4	Négativité	2,9	-2,5
	5	Plaisir	2,2	-2,6
	6	Bienveillance	2,1	-1,9
	7	Chasse	2,2	-2,6
20	8	Activité de recherche	2,5	-3,1
	9	Comportement alimen- taire	1,8	-2,2
	10	Echappement aux ac- tions d'aversion	1,5	-1,9
25	11	Activité motrice spon- tanée	3,2	-2,5
	12	Catalepsie	-	++
	13	Miose	-	++
	14	Ptose	-	++

Antidépresseurs

	Composé	Desmé-					
5	NN revendi- qué	thylimi- pramine	Nia- lanide	Pir- lindol	Vilo- xazine	Befu- raline	
	1	5	6	7	8	9	10
	1	-2,6	2,4	2,2	-1,8	1,3	-1,7
10	2	-2,4	1,7	1,9	-2,2	2,1	-2,3
	3	-2,2	1,9	2,1	-2,1	0,6	-1,9
	4	-3,0	-2,2	-2,4	2,2	1,9	2,4
	5	-1,6	-1,4	2,0	2,6	1,4	2,7
	6	2,3	-1,8	-1,9	2,7	1,1	0,5
15	7	2,2	-1,2	-1,7	1,3	1,6	1,4
	8	1,7	-2,0	-2,1	2,0	1,6	2,1
	9	3,4	-2,0	-2,1	1,8	2,2	3,0
	10	2,4	-2,0	-1,8	1,9	2,1	1,9
	11	3,0	1,1	1,6	0,9	1,4	1,9
20	12	+	-	-	++	+-	+-
	13	++	-	-	+	-	+
	14	+	-	-	+	-	

+ - Les recherches de l'activité

antidépresseive ont été réalisées suivant le
 25 test de l'épreuve de la nage (méthode de
 Porsolt et al. 1977). Une administration unique
 du composé revendiqué sur ce modèle a diminué
 d'une façon certaine la durée d'immobilisation
 des souris soumises à une nage forcée dans un
 30 espace fermé. L'administration du composé
 revendiqué à la dose de 1 mg/kg pendant deux
 semaines et les tests effectués sur les souris
 selon cette méthode 24 heures après la dernière
 administration ont montré la conservation et le

renforcement de l'effet antidépresseur suivant
le test de la nage. L'efficacité du composé
revendiqué surpassait une série
d'antidépresseurs connus. Les résultats de
5 l'étude sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2

5 Effet de l'administration unique du
composé revendiqué et de différents
antidépresseurs connus sur le
comportement des souris dans les
conditions du test de la nage

10	Subs-		Doses	Durée moyenne	Pourcentage
	NN	tances	en mg/kg	d'immobilisa- tion (sec)	d'écart par rapport aux témoins
	1	2	3	4	5
15	1	Composé	Témoins	233±11	-
	2	revend.	5,0	138±17**	-41
	3		1,0	120±13**	-48
	4		0,5	111±15**	-52
	5		0,1	118±12**	-49
20	6	Moclo-	Témoins	133± 4	-
	7	bemide	5,0	72± 5**	-46
	8		1,0	89±12**	-38
	9		0,5	100± 8**	-25
	25	10		0,1	117±13
30	11	Pirlin-	Témoins	203± 7	-
	12	dol	25,0	169±10*	-17
	13		10,0	147±19*	-28
	14		5,0	168±14*	-17
	15		1,0	179±17	-12

Suite Tableau 2

	16 Chlori-	Témoins	208 _± 14	-
	17 mipra-			
5	mine	10,0	99 _± 19**	-52
	18	5,0	111 _± 11**	-47
	19	1,0	154 _± 15*	-26

* et ** différences significatives vis à vis des témoins quand

10 $P < 0,05$ et $P < 0,01$ respectivement.

L'étude de l'effet antidépresseur au cours de l'utilisation prolongée du composé revendiqué fut effectuée suivant la méthode "d'impuissance apprise" (méthode d'Anisman).

15 L'impuissance apprise est basée sur le fait que les souris et les rats, après avoir subi une irritation électrocutanée préalable inévitable, manifestent un déficit considérable du comportement de l'échappement dans la "chambre de navette". Cette forme de dépression du

20 comportement s'est conservée chez les animaux pendant deux semaines. L'administration unique des antidépresseurs de divers groupes n'exerce pas d'influence sur les indices du

25 comportement. Cependant le composé revendiqué réduit considérablement la latence moyenne de la période d'échappement chez les souris. L'administration du composé revendiqué pendant 7 jours a provoqué des modifications

30 essentielles du comportement des animaux. Après l'administration du composé revendiqué pendant 14 jours, les animaux accomplissaient la réaction d'échappement comme les animaux

témoins. L'effet de l'administration du composé revendiqué pendant 14 jours était analogue à celui des antidépresseurs tricycliques. Toutefois, comme les essais l'ont montré, l'activité antidépressive du composé revendiqué s'est déjà manifestée avec une administration unique, et l'élimination complète de la dépression du comportement s'est développée sur ce modèle au 5-7e jour. Les résultats des études sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3

Effet d'administrations unique et réitératives du composé revendiqué sur les indices de la réaction d'échappement chez les souris soumises à une action stressante inévitable préalable selon le modèle "d'impuissance apprise" par comparaison avec des administrations similaires d'antidépresseurs connus

NN Substances (mg/kg)	Pourcent d'échappement du nombre total d'épreuves		Latence moyenne de la période d'échappement
	1	2	M _± m (sec)
	Administration unique		
1	Témoin-1	10	4,1 \pm 0,3
2	Témoin-2	51	10,0 \pm 0,7
3	Composé revendiqué (1,0)	++40	4,3 \pm 0,9**
4	Pirlindol (10,0)	++38	5,5 \pm 0,6**
5	Desipramine (10,0)	+34	++7,0 \pm 0,4* ₋

Suite Tableau 3

Administration pendant 7 jours			
5	6 Témoin-1	11	5,9±0,4
	7 Témoin-2	59	11,1±0,8
	8 Composé revendiqué	24**	6,9±0,4**
	9 Pirlindol	13**	7,3±0,6**
10	10 Desipramine	++31*	7,8±0,4**
Administration pendant 14 jours			
	11 Témoin-1	16	5,8±0,4
	12 Témoin-2	59	10,6±0,9
15	13 Composé revendiqué	14**	5,4±0,5**
	14 Pirlindol	16**	5,3±0,9**
	15 Desipramine	18**	+7,1±0,4**

+P < 0,05 ; ++P < 0,01 par rapport au témoin-1
(souris intactes)

20 *P < 0,05 ; **P < 0,01 par rapport au
témoin-2
(souris stressées)

25 De la même manière, les essais de
comportement réalisés sur les modèles adéquats
de la pathologie du comportement ont montré
qu'après deux administrations du composé
revendiqué on a déjà observé le début de
l'action curative chez les chats, les souris et
les rats. L'élimination complète de la
30 dépression du comportement, selon la sévérité du

trouble, s'est observée au 3-5e jour de l'administration aux animaux du composé revendiqué.

L'effet du composé revendiqué sur les actions du 5-oxytryptophane a été étudié selon la méthode de "secousse de la tête" chez les souris. le composé revendiqué a potentialisé l'action du 5-oxytryptophane. Cet effet était plus marqué que celui observé après administration de la Chlorimipramine et du Pirlindol. L'effet de potentialisation s'est considérablement renforcé après l'administration des antidépresseurs pendant deux semaines. Les résultats des essais sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4

Effet du composé revendiqué sur le phénomène de "secousse de la tête" chez les souris provoqué par l'ingestion du 5-oxytryptophane à la dose de 180 mg/kg

		Nombre de secousses de la tête	
		M±m	
MN	Substances (mg/kg)	administration unique	administration pendant 14 jours
		3	4
15	1 Témoin	20,3±0,9	20,0±3,4
	2 Composé revendiqué (1,0)	31,2±3,7*	56,2±5,9**
20	3 Chlorimipramine (10,0)	27,2±1,9*	30,8±3,8*
	4 Pirlindol (10,0)	28,2±2,6	34,2±3,4*

* et ** - différences significatives du témoin pour $P < 0,05$ et $P < 0,01$ respectivement. Les essais réalisés sur des modèles de comportement plus simples et sur des modèles caractérisant les propriétés pharmacologiques ont montré que le composé revendiqué dès la dose efficace initiale de 0,5 mg/kg jusqu'à 70 mg/kg

n'a pas troublé la coordination des mouvements ;
à la dose de 100 mg/kg il a provoqué des
modifications insignifiantes (chez 25%
d'animaux) et c'est seulement à la dose de 200
5 mg/kg que la coordination a été troublée.

Le composé revendiqué n'a pas
d'influence sur la température du corps, alors
que le Pirlindol a abaissé la température du
corps chez les souris comme aussi l'Imipramine.

10 L'étude de l'action sur l'activité
bioélectrique cérébrale des rats et des chats a
montré que le composé revendiqué provoque un
renforcement de l'activité lente dans les
électrogrammes des régions corticales et
15 septales du cerveau des rats. Le composé
revendiqué provoque un accroissement du rythme
théta de l'hypocampe avec un renforcement
simultané de l'activité bêta, ce qui témoigne de
l'effet activant de la substance sur les
20 structures réticulo-hypothalamiques
désynchronisantes du cerveau. La confrontation
de ces données avec les résultats de l'étude des
antidépresseurs tricycliques et des
antidépresseurs atypiques connus a révélé une
25 particularité de l'action du composé revendiqué
sur l'activité bioélectrique du cerveau.

On a étudié l'influence du composé
revendiqué sur le processus d'apprentissage
dans les conditions de la méthode d'échappement
30 passif. Le composé revendiqué a été administré
aux doses de 0,5 mg/kg et 5 mg/kg. Le composé
revendiqué améliore sensiblement l'aptitude des
animaux à la mémorisation en situation. Les
résultats sont résumés dans le tableau 5

Tableau 5

Effet du composé revendiqué sur le processus d'apprentissage dans les conditions de la méthode d'échappement passif chez les souris

NN	NN des souris	Réflexe d'orientation suivant l'apprentissage		Reproduction après 48 heures		
		temps de séjour dans la chambre claire (secondes)	temps de séjour dans la chambre noire (secondes)	période latente de la visite dans la chambre (secondes)	temps de séjour dans la chambre claire (secondes)	temps de séjour dans la chambre noire (secondes)
1	2	3	4	5	6	7
Animaux Témoins						
1	1	70	50	5	60	60
2	2	60	60	105	105	15
3	3	40	80	120	120	0
4	4	40	80	15	20	100
5	5	20	100	30	110	10
6	6	10	110	120	120	0
7	7	25	95	15	70	50
8	8	20	100	15	70	50
9	9	10	110	5	10	110
10	10	20	100	115	115	5
11	somme	315	885	545	800	400
12	moyenne	31,5 \pm 6,5	88,5 \pm 6,5	54,5 \pm 12,4	80 \pm 11,9	40 \pm 11,3
Animaux ayant reçu le Composé revendiqué à la dose de 5 mg/kg						
13	1	60	60	120	120	0
14	2	50	70	5	75	45
15	3	35	85	120	120	0
16	4	20	100	100	100	20
17	5	55	65	30	115	5
18	6	35	85	20	110	10

Suite tableau 5

19	7	15	105	45	60	60
20	8	60	60	75	75	45
21	9	30	90	55	100	20
22	10	40	80	120	120	0
23	somme	400	800	690	995	205
24	moyenne	40 _{+4,8}	80 _{+4,8}	69 _{+12,4}	99,5 _{+6,5}	20,5 _{+4,8}
Animaux ayant reçu le Composé revendiqué à la dose de 0,5 mg/kg						
25	1	40	80	120	120	0
26	2	30	90	30	110	10
27	3	25	95	45	110	10
28	4	55	65	10	60	60
29	5	35	85	30	100	20
30	6	20	100	120	120	0
31	7	40	80	80	80	40
32	8	25	95	120	120	0
33	9	40	80	35	85	35
34	10	35	85	120	120	0
35	somme	345	855	710	1025	175
36	moyenne	34,5 _{+2,2}	85,5 _{+3,8}	71,0 _{+11,9}	102,5 _{+6,5}	17,5 _{+3,8}

L'étude des propriétés pharmacologiques du composé revendiqué a montré qu'il est doté d'une action potentialisante sur le système sérotoninergique, provoque l'accumulation de la
5 sérotonine, élève sa circulation ; il possède une action potentialisante progressive sur l'effet de la Phénamine (potentialisation de la stéréotypie) et de la Dopamine : il rétablit intensivement le niveau de la Dopamine (mais pas
10 celui de la Noradrénaline) réduit par l'administration de la Réserpine. Le composé revendiqué présente une action antagoniste de celle de la Réserpine (il diminue l'hypothermie, élimine les blépharospasmes) ainsi que celle de la
15 Tétrabénazine.

Le composé revendiqué élimine la catalepsie provoquée par le Nalopéridol, la Tétrabénazine, la Réserpine. Le composé revendiqué n'exerce pas d'influence sensible sur les réponses
20 cardiovasculaires après administration de noradrénaline, de Tyramine ; il ne possède pas d'action cholinolytique, il n'exerce pas d'action sensible sur le trémor d'Arécoline ; il a une faible action anticonvulsive antagoniste du
25 corazole. Le composé revendiqué n'exerce pas d'influence sur la réaction dépressive provoquée par l'ingestion d'Acétylcholine et par l'irritation périphérique de l'extrémité du vagus ; il ne déprime pas la réaction d'orientation, ne
30 provoque pas la myorelaxation, le dérangement de la coordination, la modification de l'activité de réflexe conditionné.

La restitution de l'activité de motivation, des réactions liées à l'impulsion, à l'activité énergétique orientée vers l'obtention du but est le facteur principal dans le développement de l'effet antidépressif ; le composé revendiqué élimine la confusion (embarras), l'apathie, l'état de stupeur, l'indolence. Il rétablit et augmente l'activité du comportement émotif, l'initiative et l'adéquation de la réaction émotive. Il ne provoque pas d'agressivité, d'hostilité (animosité), d'alarme, d'augmentation de l'activité réflexe.

Le composé revendiqué possède une grande facilité d'emploi biologique (il est efficace par administrations entérale et parentérale). Sa concentration maximale dans le sang s'établit en 30-40 minutes. La période de demi-destruction est de 4-6 heures. Il se caractérise par un début d'action rapide, un effet thérapeutique après une administration aussi bien unique que répétée et par une large possibilité de doses thérapeutiques. Les expériences ont montré que le composé revendiqué possède une action centrale spécifique sur le métabolisme de l'éthanol. On a noté que le composé revendiqué diminue le niveau de consommation d'une solution à 15% d'éthanol dans des conditions de libre choix entre une solution d'alcool éthylique et l'eau. le composé revendiqué réduit la formation de la motivation alcoolique et diminue la dépendance physique au stade de sa formation. On peut supposer que le composé revendiqué peut être utilisé pour la pharmacothérapie des malades atteints d'alcoolisme chronique hors d'une période d'abstinence aiguë. L'étude de

l'action locale du composé revendiqué dans les essais sur 3 types d'animaux a montré l'absence des signes cliniques et morphologiques d'une action irritante locale. Des propriétés sensibilisatrices ne se sont pas manifestées. Le médicament n'a pas montré d'action embryotoxique, tératogène ou cancérigène. On n'a pas non plus constaté de mutagénèse par le test des léthalités dominantes.

Le composé revendiqué a été éprouvé dans les essais cliniques sur plus de 1000 malades. Le composé revendiqué a été essayé comme antidépresseur sur des dépressions de diverses étiologies et sévérités :

- dépressions endogènes à psychose maniaco-dépressive et diverses formes de schizophrénie ;
- dépressions séniles et d'involution ;
- dépressions réactives et névrotiques ;
- dépressions conditionnées par une affection cérébrale organique ;
- troubles dépressifs dus à l'alcoolisme chronique.

Les essais étaient réalisés sur des malades (hommes et femmes) atteints d'une affection mentale principale de divers degrés de sévérité avec comparaison avec l'action d'un placebo et des antidépresseurs typiques. Le composé revendiqué était employé par voie intraveineuse ou intramusculaire (goutte-à-goutte ou par injection), 2 fois par jour en général. Dans le cas de dépressions psychotiques développées prolongées et résistant à la thérapie avec les antidépresseurs connus, le traitement commençait par l'administration intraveineuse du médicament

dans une solution aqueuse de chlorure de sodium ou dans une solution aqueuse à 5% de glucose. Le traitement par goutte-à-goutte intraveineux était effectué de 2 à 20 jours suivant la

5 dynamique des troubles dépressifs, en passant successivement à l'injection intramusculaire ou à la prise du médicament par voie interne. Les doses moyennes journalières dans les conditions cliniques, selon la gravité de l'affection,

10 étaient de 60 à 200 mg, les doses maximales atteignant 400 mg. D'après le degré d'intensité des signes du diagnostic principal, le matériel a été classifié conformément au glossaire des

15 dérangements psychiques positifs pour une estimation unifiée de l'état des malades au cours de l'essai clinique du médicament. L'action thérapeutique par petites doses du médicament revendiqué a permis de noter une moindre profondeur

20 d'humeur sombre dès le 2e-3e jour, l'apparition de la tendance à une certaine quiétude, la diminution de l'irascibilité. Dans les jours suivants, on observait une amélioration lente mais constante de l'humeur, un abord plus facile du malade ainsi que son animation dans la

25 sphère intellectuelle. Le traitement terminé, on a noté chez la majorité des malades une disparition complète des signes de athologie dépressive. Le syndrome de dépression psychique s'est montré résistant à la thérapie avec le

30 médicament revendiqué. Signalons que le degré de fatigue, de relaxation, de confusion (embarras) a diminué au cours du traitement, par contre la productivité, la sociabilité, l'estimation générale de l'adaptation ont

35 augmenté.

En généralisant les données de la thérapie réalisée, on peut conclure que le médicament revendiqué est efficace chez les malades atteints de schizophrénie grave tant dans le cas d'états affectifs développés que dans le cas d'accès de la structure affective délirante. Une action harmonieuse du médicament revendiqué sur la dynamique de régression des symptômes dépressifs analysables est caractéristique, ce qui le distingue également des antidépresseurs connus (Alival, Amitryptiline). Le médicament revendiqué est dépourvu d'une composante sédatrice dans l'action psychotrope proprement dite et possède un effet stimulateur progressif marqué. Cependant on n'a pratiquement pas observé de cas de renforcement de l'alarme, de l'aggravation de l'état, de l'inversion de l'affect (trouble du comportement affectif), caractéristiques de antidépresseurs qui ont une composante stimulatrice.

D'après son action sur les troubles du comportement affectif, le médicament revendiqué occupe une situation intermédiaire entre les antidépresseurs majeurs et mineurs.

Il est caractéristique que l'administration intraveineuse du médicament revendiqué diminue ou élimine la pathologie dépressive grave résistant à l'action des antidépresseurs puissants tels que la Mélipramine, l'Amitriptyline, le Ludiamyl. Ces données indiquent la possibilité de l'application du médicament revendiqué lors des dépressions sévères non curables (irréversibles).

Le médicament revendiqué présente une large variété d'indications et peut être utilisé dans le traitement d'un simple syndrome mélancolique, des affections dépressives asthéniques et hypodynamiques, des dépressions avec inhibitions d'idéation et motrice. Il est particulièrement efficace dans le cas des dépressions à évolution lente avec des manifestations d'apathie, de stupeur, d'inhibition motrice, de motivation diminuée.

Si on se trouve en présence de dépressions marquées, particulièrement anxieuses ou angoisses, psychoses délirantes et hallucinatoires, il faut utiliser le médicament revendiqué en combinaison avec des neuroleptiques.

On peut utiliser le médicament revendiqué dans le traitement de l'alcoolisme pour le traitement des états asthénosubdépressifs, des subdépressions adynamiques évoluant avec neurasthénie, abattement, apathie, fatigue élevée en l'absence de dépression, des troubles dystrophiques, de l'insomnie. On prescrit le médicament revendiqué chez les malades en état de rémission de l'alcoolisme et hors de la période de l'abstinence aiguë.

Le médicament revendiqué peut être utilisé sous diverses formes galéniques, à savoir sous forme de solutions injectables, de comprimés, de suppositoires, de sirops sucrés et à base de fruits, d'empois d'amidon, de lavements.

La dose unique du médicament revendiqué utilisée par voie interne est de 30-50 mg à 100-150 mg suivant les particularités de l'état et la profondeur de la dépression. Les doses moyennes journalières sont de 60 à 200 mg, les

doses maximales étant de 400 mg. Dans le cas d'application du médicament sous forme de solutions injectables, on utilise de préférence une solution à 0,25% dans l'eau bidistillée, par 2
5 ml dans les ampoules. Dans le cas d'application sous forme d'injections (par seringue et goutte-à-goutte, intraveineuses et intramusculaires) on dissout la dose quotidienne du médicament revendiqué dans 250-500 ml de solution isotonique de
10 chlorure de sodium, ou dans une solution à 5% de glucose.

Le traitement commence par l'administration et la dose de 50 mg avec augmentation ultérieure des doses jusqu'aux doses thérapeutiques valables (200-250 mg).
15

Le médicament revendiqué sous forme de comprimés contient de préférence le principe actif à raison de 0,01 g par comprimé.

On utilise le médicament revendiqué par
20 voie interne (après le repas), intraveineuse ou intramusculaire (par seringue ou goutte-à-goutte) deux fois par jour (la deuxième prise, pour exclure le trouble du sommeil, au plus tard vers 18 heures). Dans le cas de dépressions
25 psychotiques prolongées et résistant à la thérapie, il est rationnel de commencer par une administration intraveineuse (goutte-à-goutte ou par seringue) à une dose quotidienne de 200-250 mg et à la dose initiale de 50 mg. Continuer le
30 traitement goutte-à-goutte pendant 2 à 25 jours suivant la dynamique des troubles dépressifs, puis passage ultérieur à l'administration intramusculaire ou à la prise du médicament par voie interne.

Pour augmenter l'efficacité de la thérapie, il est préférable d'utiliser le médicament par voie intramusculaire avec prescription simultanée par voie interne. Dans le cas de
5 thérapie efficace par administration intramusculaire, les doses uniques peuvent constituer 10-25 mg, les doses quotidiennes 20-25 mg.

Les effets secondaires du médicament revendiqué sont insignifiants, ce qui permet une
10 utilisation inoffensive, y compris dans la pratique ambulatoire.

Une baisse de courte durée de la tension artérielle, l'apparition d'un mal de tête, la sensation de tête lourde sont possibles pendant
15 l'administration de hautes doses. Il est recommandé dans ce cas de réduire la dose du médicament. Dans certains cas, on peut noter dans l'image clinique l'aggravation des troubles et de l'irritabilité. Pour prévenir ou éliminer ces
20 phénomènes, il convient de combiner la prise du médicament revendiqué avec celle de neuroleptiques et de tranquillisants. L'utilisation du médicament revendiqué est contre-indiquée dans le cas des affections
25 inflammatoires aiguës des reins, du foie, des intoxications par agents narcotiques, hypnotiques et analgésiques, et également dans la période aiguë du sevrage alcoolique.

D'autres caractéristiques et avantages
30 de l'invention seront mieux compris à la lecture de la description qui va suivre de plusieurs exemples de réalisation concrets.

Exemple 1

A une solution de 2,9 g (0,02 mole) de N-(3-aminopropyl) morpholine dans 6 ml d'éthanol absolu on ajoute goutte-à-goutte, sous agitation et refroidissement externe à l'eau (8-15°C), une solution fraîche de 3,5 g (0,02 mole) de chlorure de para-chlorobenzoyl dans 6 ml d'éthanol absolu. On abandonne le mélange pendant 12 heures. On filtre le précipité formé, on le lave avec 5 ml d'éthanol absolu, on le sèche dans un dessiccateur à vide, on obtient 5,7 g (90,4%) de chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide à point de fusion de 184-186°C qu'on recristallise dans l'éthanol absolu avec du charbon activé. On obtient le produit visé qui est une substance cristalline blanche, bien soluble dans l'eau, l'alcool éthylique, l'acétone, à point de fusion de 188-189°C, $R_f = 0,77$ (chromatographie en couches minces, plaques Silufol, isopropanol-ether éthylique-ammoniac aqueux à 25% en rapports de 5: 2 : 1) ; spectre IR dans l'huile de vaseline 1656 cm^{-1} ($\checkmark_{\text{C}} = \text{O}$), 3280 cm^{-1} (\checkmark_{NH} combiné), 3460 cm^{-1} (\checkmark_{NH} , libre).

Exemple 2

A une solution de 2,9 g (0,02 mole) de N-(3-aminopropyl) morpholine dans 20 ml d'isopropanol on ajoute goutte-à-goutte, sous agitation et refroidissement externe à l'eau (8-15°C), une solution fraîche de 3,5 g (0,02 mole) de chlorure de para-chlorobenzoyl dans 4 ml d'isopropanol. On abandonne le mélange pendant 12 heures. On filtre le précipité formé, on le lave avec 5 ml d'isopropanol, on le sèche dans

un dessiccateur à vide. On obtient 5,3 g (84,1%)
de chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholino-
propyl) benzamide à point de fusion de 181-183°C
et après recristallisation un produit identique
5 à celui obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 3

A une solution de 3,5 g (0,02 mole) de
chlorure de para-chlorobenzoyl dans 10 ml de
dichloroéthane, on ajoute goutte-à-goutte, sous
10 agitation et à une température du mélange
réactionnel allant jusqu'à 40°C, 2,9 g (0,02 ml)
de N-(3-aminopropyl) morpholine dans 14 ml de
dichloroéthane. On abandonne le mélange
réactionnel pendant une heure. On filtre le
15 précipité formé, on le lave avec 5 ml
d'isopropanol, on le sèche dans un dessiccateur
à vide. On obtient 5,4 g (85,7%) de chlorhydrate
de para-chloro- N-(3-morpholinopropyl) benzamide
identique au produit obtenu dans l'exemple 1.

20

Exemple 4

A une solution de 3,5 g (0,02 mole) de
chlorure de para-chlorobenzoyl dans 10 ml
d'acétone, on ajoute goutte-à-goutte, sous
agitation et à une température du mélange
25 réactionnel allant jusqu'à 40°C, 2,9 g (0,02
mole) de N-(3-aminopropyl) morpholine dans 14 ml
d'acétone. On abandonne le mélange réactionnel
pendant une heure. On filtre le précipité formé,
on le lave avec 5 ml d'isopropanol, on le sèche
30 dans un dessiccateur à vide, on obtient 5,3 g

(84,1%) de chlorhydrate de para-chloro-
-N-(3-morpholinopropyl) benzamide, identique à
celui obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 5

5 A une solution de 3,5 g (0,02 mole) de
chlorure de para-chlorobenzoyl dans 10 ml de
chlorure de méthylène, on ajoute goutte à
goutte, sous agitation et à une température du
mélange réactionnel allant jusqu'à 40°C, 2,9 g
10 (0,02 mole) de N-(3-aminopropyl) morpholine dans
14 ml de chlorure de méthylène. On abandonne le
mélange réactionnel pendant une heure. On filtre
le précipité formé, on le lave avec 5 ml d'iso-
propanol, on le sèche dans un dessiccateur à
15 vide, on obtient 6,0 g (95,2%) de chlorhydrate
de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide,
identique à celui obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 6

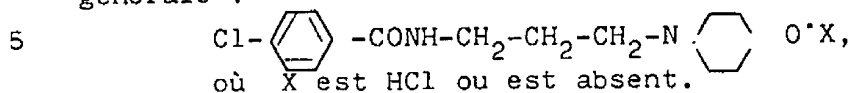
20 A une solution de 3,5 g (0,02 mole) de
chlorure de para-chlorobenzoyl dans 10 ml
d'acétonitrile on ajoute goutte-à-goutte, sous
agitation et à une température du mélange
réactionnel allant jusqu'à 40°C, 2,9 g (0,02
mole) de N-(3-aminopropyl) morpholine dans 14 ml
25 d'acétonitrile. On abandonne le mélange réac-
tionnel pendant une heure. On filtre le préci-
pité formé, on le lave avec 5 ml d'isopropanol,
on le sèche dans un dessiccateur à vide, on
obtient 6,1 g (96,8%) d chlorhydrate de
30 para-chloro- -N(3-morpholinopropyl) benzamide,
identique à celui obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 7

On obtient le chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide comme dans l'exemple 1. Puis on traite 3,19 g (0,01 mole) de chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide avec 0,6 g de NaOH dans 40 ml d'eau, on extrait le produit obtenu par le benzène, on sèche l'extrait benzénique avec le sulfate de Magnésium, on chasse le benzène, on obtient le para-chloro-N(3-morpholinopropyl) benzamide, qui est une substance cristalline blanche, soluble dans l'acétone, l'alcool éthylique, le chloroforme, difficilement soluble dans l'eau, à point de fusion de 87-88°C, $R_f = 0,77$ (chromatographie sur couches minces sur plaques de Silufol, isopropanol-éther éthylique-ammoniac aqueux à 25% en rapport de 5 : 2 : 1). Le spectre IR dans l'huile de vaseline est de: 1632 cm^{-1} (\checkmark c=O), 3334 cm^{-1} (\checkmark NH, combiné) ; dans le chloroforme 1661 cm^{-1} (\checkmark c=O, 3272 cm^{-1} (\checkmark NH, combiné), 3453 cm^{-1} (\checkmark NH, libre).

RE V E N D I C A T I O N S

1. Para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide et son chlorhydrate de formule générale :



2. Procédé de préparation du para-chloro- N-(3-morpholinopropyl) benzamide et de son chlorhydrate suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la N-(3-aminopropyl) morpholine avec le chlorure de para-chloro- benzoyl au sein d'un solvant organique polaire inhibant la formation des produits de réactions secondaires et qu'on isole le produit visé.

10
15

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'à titre de solvant organique polaire on utilise l'un des corps du groupe formé par l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le dichloroéthane, le chloroforme, le chlorure de méthylène et l'acétonitrile.

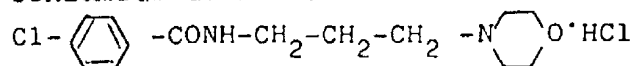
20

4. Procédé suivant l'une des revendications 2 et 3 caractérisé en ce que pour isoler le para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide, on fait réagir le chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl)benzamide avec un alcali dans un milieu aqueux.

25

5. Médicament à action antidépressive et psychostimulatrice, renfermant un principe actif et un excipient pharmaceutique, caractérisé en ce qu'à titre de principe actif il contient le chlorhydrate de para-chloro-N-(3-morpholinopropyl) benzamide de formule suivante :

30



6. Médicament injectable suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'il renferme la substance active à raison de 0,25% en masse.

5 7. Médicament suivant l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce qu'à titre d'excipient pharmaceutique il renferme comme solvant de l'eau bidistillée.

10 8. Médicament suivant la revendication 5, présenté sous forme de comprimés, caractérisé en ce qu'il renferme la substance active à raison de 0,01 g par comprimé.

15 9. Médicament suivant l'une des revendications 5 et 8, caractérisé en ce qu'il renferme à titre d'excipient pharmaceutique de l'amidon ou de la poudre de sucre.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8701117
BO 452

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	US-A-4 210 754 (W. BURKARD) * Exemples * ---	1	C 07 D 295/12 A 61 K 31/535
A	US-A-2 870 145 (PERRON) * Exemple 5 * ---	1	
A	CHIMIE THERAPEUTIQUE, vol. 6, no. 1, janvier/février 1971, pages 25-41, Paris, FR; P. REYNAUD et al.: "Recherches chimiques et pharmacologiques sur une nouvelle classe de thioamides apparentés au procainamide: les N-(omega-dialkylaminoalkyl) thiobenzamides" * Page 31, exemples 272,270 * -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 295/00 A 61 K 31/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16-06-1988		PAUWELS G. R. A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 8701117
BO 452

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 07/07/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 4210754	01-07-80	Aucun	

US-A- 2870145		Aucun	

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82