

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 80 13607**

---

⑮ Dérivés d'amidoximes, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 131/00; A 61 K 31/15.

⑰ Date de dépôt ..... 19 juin 1980.

⑳ ㉓ ㉒ ㉑ Priorité revendiquée :

㉔ Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 52 du 24-12-1981.

---

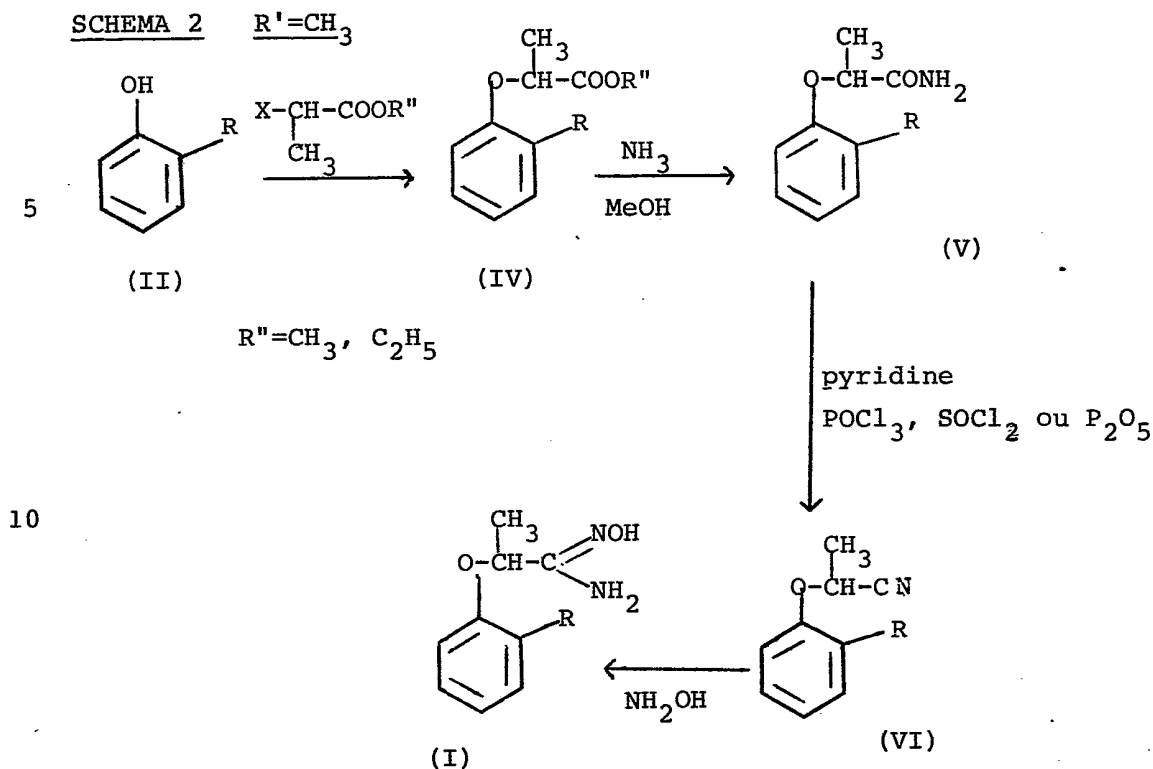
㉕ Déposant : SYNTHELABO SA, résidant en France.

㉖ Invention de : Jacques Menin et Michel Mangane.

㉗ Titulaire : *Idem* ㉕

㉘ Mandataire : Elisabeth Thouret,  
58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13.





15 Lorsque R' est un atome d'hydrogène on fait réagir l'ortho-cyclo-alkyl-phénol (II) avec du chloro-acétonitrile en présence d'une base appropriée, telle que le carbonate de potassium dans un solvant tel que la méthyléthylcétone puis on fait réagir l'ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 acétonitrile (III) avec du chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'une base telle que  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ , dans un solvant, tel que l'éthanol, à la température d'ébullition du solvant, pour obtenir le composé (I).

20

Lorsque R' est le radical méthyle, on fait réagir l'ortho-cyclo-alkyl-phénol (II) avec un halogéno-2 propionate d'alkyle, en présence d'une base appropriée telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que la méthyléthylcétone, puis on fait réagir l'ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionate d'éthyle (IV) avec de l'ammoniac dans un solvant tel que le méthanol, puis


25

on transforme 1'(ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionamide (V) en (ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionitrile (VI) selon toute méthode appropriée, par exemple par action de  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  ou  $\text{SOCl}_2$  en présence ou non de pyridine, avec ou sans  
 5 solvant tel que le benzène ou le toluène puis on fait réagir 1'(ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionitrile (VI) avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base telle que  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  dans un solvant tel que l'éthanol, pour obtenir le composé (I).

10 Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés.

EXEMPLE 1 (o-cyclopropyl-phénoxy)-2 acétamidoxime et son chlorhydrate.

15 (R=  R'=H)

1. (o-cyclopropyl-phénoxy)-2 acétonitrile.

On porte à la température d'ébullition, pendant 16 h, un mélange de 5,5 g (0,041 mole) d'o-cyclopropyl-phénol, de 3,52 g (0,043 mole) de chloroacétonitrile, de 6 g (0,043 mole) de  
 20 carbonate de potassium anhydre dans 100 ml de méthyléthylcétone.

On filtre le mélange réactionnel, chasse le solvant et distille l'huile obtenue.

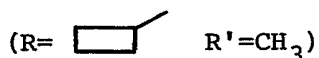
$\text{Eb}_{10} = 148^\circ\text{C}$ .

## 2. Chlorhydrate d'(o-cyclopropyl-phénoxy)-2 acétamidoxime.

A une solution de 7 g d'(o-cyclopropyl-phénoxy)-2 acétonitrile et de 2,8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 60 ml d'éthanol absolu, on ajoute, peu à peu, 0,94 g de sodium en solution dans 60 ml d'éthanol absolu. On porte le mélange réactionnel à la température d'ébullition pendant 3 h puis on laisse reposer pendant 16 h. On filtre le mélange réactionnel, évapore, reprend le résidu avec de l'éther, le lave à l'eau et le sèche. On prépare le chlorhydrate du composé en faisant réagir le produit obtenu avec une solution étherée de gaz chlorhydrique.. On essore et recristallise le chlorhydrate dans de la méthyléthylcétone.

F = 151°C.

EXEMPLE 2 (o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionamidoxime et son chlorhydrate.



## 1. (o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionate d'éthyle.

On porte à la température d'ébullition, pendant 30 mn, un mélange de 4,57 g (0,03 mole) d'o-cyclobutyl-phénol et de 4,26 g (0,03 mole) de carbonate de potassium anhydre dans 50 ml de méthyléthylcétone.

Après refroidissement à la température ambiante, on ajoute 6,15 g (0,034 mole) de bromo-2 propionate d'éthyle. On porte le mélange réactionnel à la température d'ébullition pendant 24 h.

On filtre le mélange réactionnel, évapore à sec et reprend le résidu par 50 ml d'éther. On lave la solution étherée avec 2 fois 15 ml de soude 2N glacée puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et distille l'huile obtenue.

Eb<sub>10</sub>=162-164°C.

2. (o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionamide.

On agite , à la température ambiante, pendant 24 h, 5,7 g  
(0,023 mole) d'(o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionate d'éthyle  
en solution dans 60 ml de méthanol saturé d'ammoniac. On  
5 évapore à siccité puis recristallise le solide obtenu dans  
de l'hexane.

F =104-105°C.

3. (o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionitrile.

A un mélange de 3 g (0,0137 mole) d'(o-cyclobutyl-phénoxy)-2  
10 propionamide et de 10 ml de pyridine, refroidi à 10°C à  
l'aide d'un bain de glace, on ajoute, peu à peu, 3,35 g (2ml)  
d'oxychlorure de phosphore, de manière à ce que la température  
ne dépasse par 30°C. L'addition terminée, on chauffe le mélange  
réactionnel au bain marie à 70°C pendant 30 mn. On laisse re-  
15 poser à la température ambiante pendant 24 h.

On verse le mélange réactionnel sur de la glace et acidifie  
avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait l'huile  
obtenue avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis la lave à l'eau  
jusqu'à neutralité et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation,  
20 on obtient un résidu huileux que l'on utilise tel quel dans  
l'étape suivante.







4. Chlorhydrate d'(o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionamidoxime.

A une solution de 0,615 g (0,0088mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 15 ml d'éthanol absolu, on ajoute 1,78 g (0,0088 mole) d'(o-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionitrile puis  
5 une solution de 0,203 g de sodium dans 15 ml d'éthanol absolu. On porte le mélange réactionnel à la température d'ébullition pendant 24 h ; le filtre et évapore à sec. On reprend le résidu avec 50 ml d'éther. On lave la solution étherée avec de l'eau jusqu'à neutralité et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . On reprend le  
10 résidu solide avec 35 ml d'éther anhydre et d'éther chlorhydrique. On obtient le chlorhydrate que l'on recristallise dans de l'acétate d'éthyle.

F=124-126°C.

La Demanderesse a préparé selon les méthodes des 2 exemples  
15 précédents d'autres composés qui sont rassemblés dans le tableau suivant.

TABLEAU I

Composé	R	R'	F(°C) Chlorhydrate
1 (ex 1)		H	151
2		H	168-170
3		H	149
4		CH <sub>3</sub>	156
5 (ex 2)		CH <sub>3</sub>	124-126
6		CH <sub>3</sub>	148

- 10 Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur activité antidépressive.

La toxicité des composés a été déterminée chez la souris par voie i.p.. La DL 50 varie de 65 à 210 mg/kg.

- 15 L'activité antidépressive a été déterminée selon le test de l'antagonisme vis à vis de la ptose réserpinique (Gouret C. et al., J. Pharmacol. (Paris) 8, 333-350 (1977)).

Les souris (mâles, CD1 Charles River, France, 18-22 g) reçoivent simultanément les produits à étudier ou le solvant (voie i.p.), et la réserpine (4mg/kg, voie s.c.).

- 20 Soixante minutes plus tard, le degré de ptose palpébrale est estimé au moyen d'une échelle de cotation (0 à 4), pour chaque souris.

A chaque dose, la moyenne de cotation et le pourcentage de variation par rapport au lot contrôle, sont calculés.

Pour chaque produit, la DA 50, ou dose qui diminue de 50% le score moyen de ptose par rapport aux contrôles, est déterminée graphiquement.

La DA 50 varie de 0,2 à 10 mg/kg i.p.

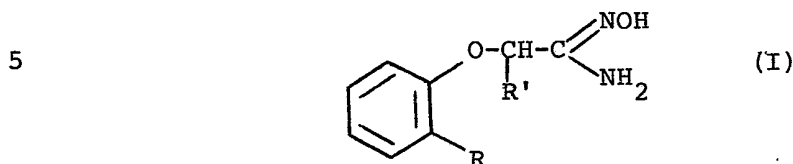
- 5 Les résultats des tests montrent que les composés de l'invention sont des antidépresseurs utiles pour le traitement de la dépression.

Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale, endorectale, par exemple sous forme de comprimés, de  
10 dragées, de gélules, de solutions buvables ou injectables, etc... avec tout excipient approprié.

La posologie quotidienne peut aller de 20 à 200 mg par voie orale.

Revendications

1. Amidoximes, éventuellement sous la forme de racémates ou d'énantiomères, répondant à la formule (I)



dans laquelle

R est un radical cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R' est un atome d'hydrogène ou le radical méthyle,  
 10 ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

2. L'(ortho-cyclobutyl-phénoxy)-2 acétamidoxime et son chlorhydrate.

3. L'(ortho-cyclobutyl-phénoxy)-2 propionamidoxime et son  
 15 chlorhydrate.

4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que  
 -lorsque R' est H, on fait réagir un ortho-cyclo-alkyl-phénol avec le chloroacétonitrile puis on fait réagir l'(ortho-cyclo-  
 20 alkyl-phénoxy)-2 acétonitrile obtenu avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'une base,  
 -lorsque R' est CH<sub>3</sub>, on fait réagir un ortho-cyclo-alkyl-phénol avec un halogéno-2 propionate d'alkyle, puis on fait réagir l'(ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionate d'alkyle avec de  
 25 l'ammoniac, puis on transforme l'(ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionamide en(ortho-cyclo-alkyl-phénoxy)-2 propionitrile par tout moyen approprié puis on fait réagir le nitrile avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'une base.

5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un des composés  
 30 spécifiés dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.