

①② **DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION
À UN BREVET D'INVENTION**

A2

②② Date de dépôt : 10 juillet 1985.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 16 juillet 1987.

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés : 1^{re} addition au brevet 84 15847 pris le 16
octobre 1984.

⑦① Demandeur(s) : *SYNTHELABO, Société anonyme.* — FR.

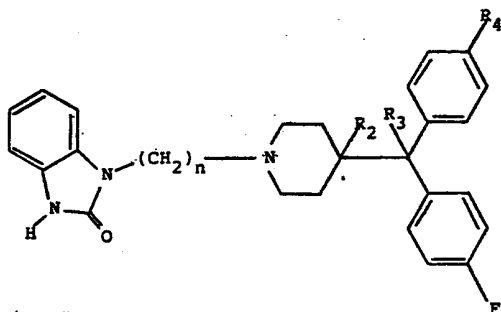
⑦② Inventeur(s) : Philippe Manoury, Jean Binet et Elisabeth
Dewitte.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaître.

⑤④ Dérivés de benzimidazolone, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤⑦ Dérivés de benzimidazolone, répondant à la formule :



dans laquelle :
soit R_2 est un atome d'hydrogène et R_3 est un atome d'hydro-
gène ou le radical hydroxy,
soit R_2 et R_3 représentent ensemble une liaison, n est 2, 3 ou
4 et
 R_4 est un atome d'hydrogène ou de fluor, ainsi que leurs sels
d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.
Application en thérapeutique.

Le présent certificat d'addition a pour objet des dérivés de benzimidazolone, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Dans le brevet principal ont été décrits les composés de formule (I) donnée en annexe,

dans laquelle

10 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical (C_{1-4}) alkyle,
soit R_2 est un atome d'hydrogène, et R_3 est un atome d'hydrogène ou le radical hydroxy,
soit R_2 et R_3 représentent ensemble une liaison, et
15 n est 2, 3 ou 4.

Le présent certificat d'addition a pour objet les composés de formule (Ibis) donnée en annexe dans laquelle

20 soit R_2 est un atome d'hydrogène et R_3 est un atome d'hydrogène ou le radical hydroxy,
soit R_2 et R_3 représentent ensemble une liaison,
n est 2, 3 ou 4 et
 R_4 est un atome d'hydrogène ou de fluor.

25

Les sels d'addition des composés(Ibis) aux acides pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention.

30

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel donné en annexe.

On fait réagir un composé (II) avec un composé (III) dans un
35 solvant protique tel qu'un alcool ou aprotique tel que la méthylisobutylcétone, à une température de 25 à 120°C.

Les composés (II) sont décrits dans la littérature, par Vernin et al., J. Het. Chem.,18, 85 (1981).

Les composés (III) sont décrits dans le brevet américain 2 804 222 et dans la littérature par Duncan et al., J. Med. Chem. 13, 1, 1970.

Les composés (Ibis) dans lesquels $R_2 = R_3 = H$ peuvent être également obtenus par hydrogénation des composés (Ibis) dans lesquels R_2 et R_3 représentent ensemble une liaison.

10 Les exemples suivants illustrent l'invention. Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

Exemple 1 $[[[bis(fluoro-4 \text{ phényl})\text{méthyl}]-4 \text{ pipéridinyl-1}]-2 \text{ éthyl}]-1 \text{ dihydro-1,3 2H-benzimidazolone-2}$

On chauffe à la température du reflux de la méthyl-isobutyl-cétone, 1,6 g (0,006 mole) de (bromo-1 éthyl-2)-1 dihydro-1,3 2H-benzimidazolone -2, 1,9 g (0,0066 mole) de 20 bis(fluoro-4 phényl)méthyl -4 pipéridine, 0,8 g (0,0075 mole) de Na_2CO_3 et quelques cristaux de NaI, pendant environ six heures. On évapore le solvant, reprend par un mélange d'éther et d'eau, décante le milieu réactionnel, filtre et évapore la phase éthérée. On obtient une huile que l'on fait 25 cristalliser dans de l'éther isopropylique. On filtre un produit blanc pur que l'on sèche.
F = 104-106°C.

Exemple 2 $[[[bis-(fluoro-4 \text{ phényl}) \text{ hydroxy méthyl}]-4 \text{ pipéridinyl-1}]-2 \text{ éthyl}]-1 \text{ dihydro-1,3 2H-benzimidazolone-2}$

On chauffe à la température du reflux, dans 60 ml de méthyl-isobutylcétone 2,1 g (0,007 mole) de $[bis(fluoro-4 \text{ phényl})\text{-hydroxyméthyl}]-4 \text{ pipéridine}$, 1,8 g (0,007 mole) de (bromo-1 35 propyl-3)-1 dihydro-1,3 2H-benzimidazolone-2, 0,85 g (0,008 mole) de Na_2CO_3 et quelques cristaux de NaI pendant cinq heures. On évapore le solvant, reprend par un mélange d'eau et de CH_2Cl_2 , sèche la phase organique et l'évapore. On obtient un résidu solide que l'on chromatographie sur une colonne de silice (éluant : $CH_2Cl_2/MeOH$ 97/3, 96/4, puis

94/6). On évapore les fractions pures et reprend le résidu d'évaporation par de l'éther, filtre un produit blanc que l'on fait cristalliser dans 90 ml d'acétate d'éthyle.
F = 141-143°C.

5

10

15

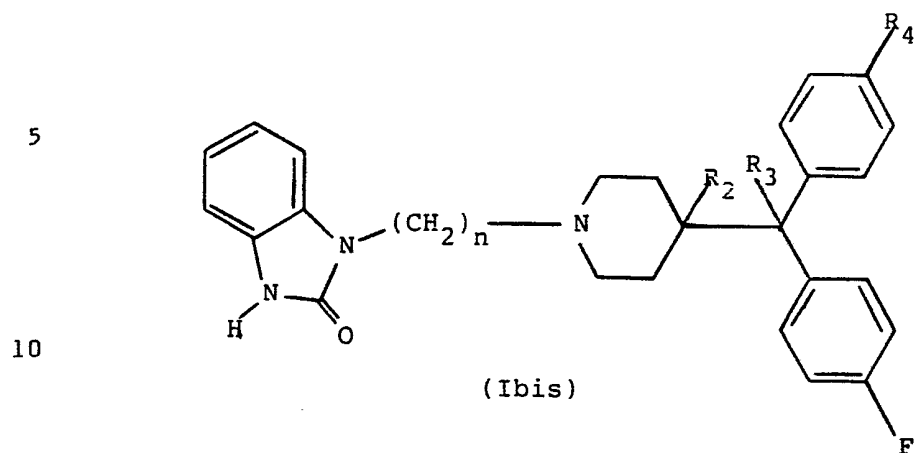
20

25

30

35

Tableau



15

20

25

30

Composé	R ₂	R ₃	R ₄	n	F(°C)
1	H	H	F	2	104-106 (base)
2	H	OH	F	2	149-151 (base)
3	H	OH	F	3	141-143 (base)
4	H	OH	F	4	110 (base)
5	H	OH	H	3	138-140 (base)
6	H	H	F	3	165-167 (base)
7	liaison		F	3	171-172 (base)
8	H	H	F	4	210-212 (oxalate)

Les composés ont été soumis à divers essais pharmacologiques montrant leur activité antagoniste de l'histamine et de la sérotonine.

5 1. Activité in vitro : iléon isolé de cobaye

Le test a été effectué selon la méthode de Magnus modifiée par Savini (Arch. Int. Pharmacodyn., 113, 157), sur des cobayes tricolores mâles pesant environ 300 g, à jeun depuis
10 18 heures.

Un fragment d'iléon est prélevé, placé à 39°C dans un bain de tyrode traversé par un courant de carbogène (O₂ 95%, CO₂ 5%) et relié à un capteur isotonique avec une tension maximale de 2,5 g. Les contractions sont enregistrées à
15 l'aide d'un microdynamomètre Ugo Basile.

Les contractions sont induites par les divers agents spasmogènes dont la concentration provoquant une réponse submaximale est déterminée (histamine : 1 à 8.10⁻⁸ g/ml). Les composés de l'invention dissous dans de l'eau distillée ou une solution 0,1 N d'acide méthanesulfonique sont mis en
20 contact avec l'iléon pendant 1 mn avant l'introduction de la substance spasmogène.

Les CA₅₀ (concentration diminuant de 50% les contractions induites par l'histamine) des composés de l'invention vont
25 de 10⁻⁷ à 10⁻⁸ molaire.

2. Activité in vitro: inflammation induite par l'histamine ou la sérotonine

30 L'injection intraplantaire dans une des pattes postérieures du rat d'histamine (2 mg) ou de sérotonine (1 mg), provoque un oedème mesuré, 1 heure après l'injection, à l'aide d'un pléthysmomètre à mercure Ugo Basile.

Les composés de l'invention, mis en suspension dans du
35 tween en solution à 1% dans de l'eau distillée sont administrés p.o. (0,5 ml/100g) 1 heure avant l'injection de l'agent inflammatoire.

Les DA₄₀ (dose qui diminue de 40% le volume de l'oedème)

Les composés de l'invention ont une DA_{40} allant de 1 à 5mg/kg lorsque l'agent inflammatoire est l'histamine. Certains composés de l'invention sont actifs à une dose DA_{40} allant de 0,5 à 1 mg/kg lorsque l'agent inflammatoire est la
5 sérotonine.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour le traitement des allergies telles que allergies
respiratoires, allergies cutanées, allergies oculaires et
10 manifestations allergiques diverses.

Les dérivés de l'invention plus spécifiquement actifs comme antagonistes de la sérotonine peuvent être utilisés pour
lutter contre certains effets indésirables de ce médiateur
15 au niveau périphérique ou au niveau central. Ils sont destinés en particulier au traitement de la migraine.

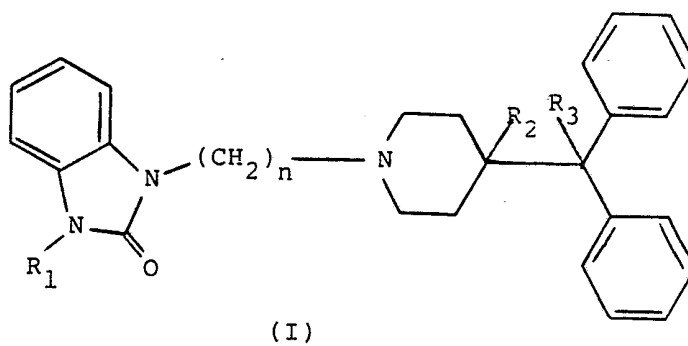
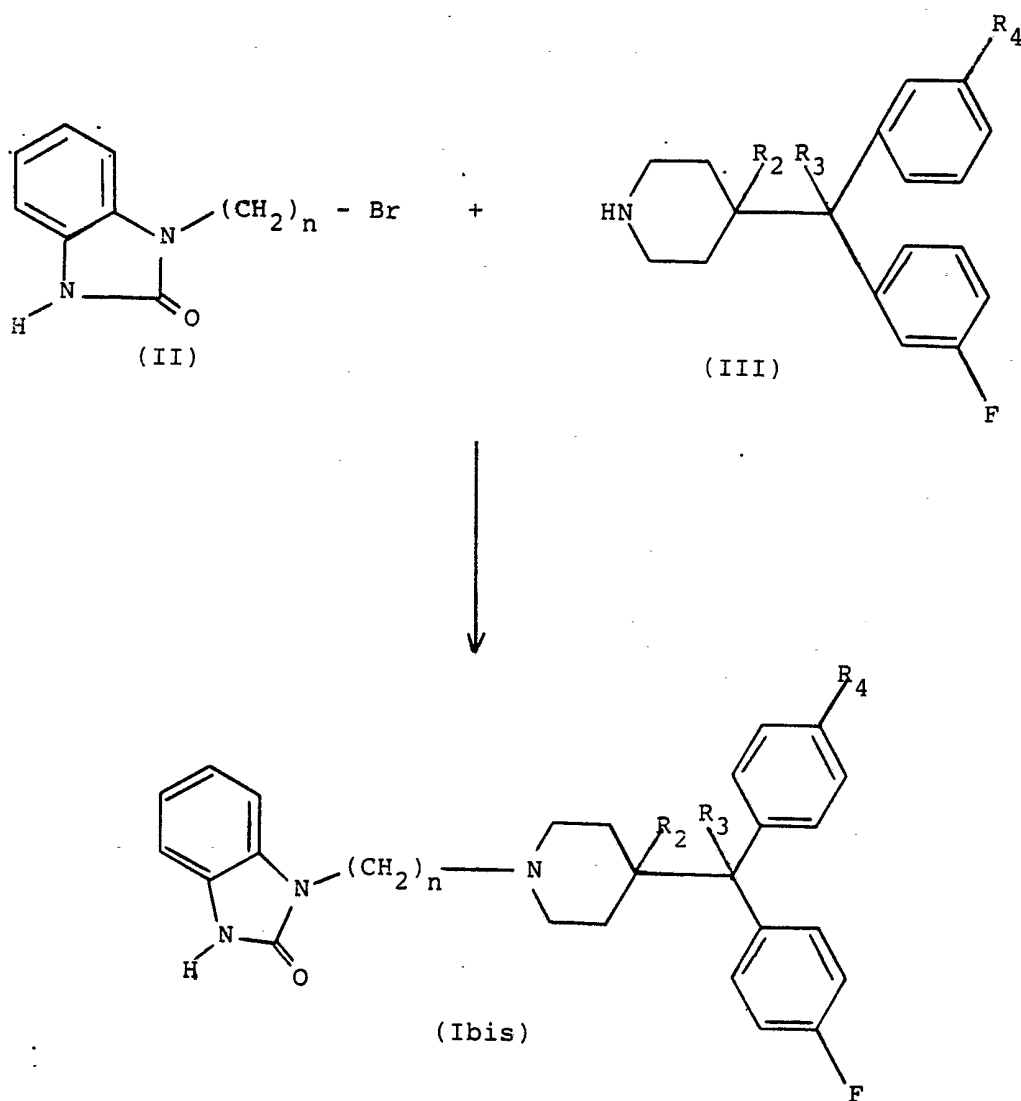
L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés et/ou leurs sels
20 comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale ou parentérale.

Les voies d'administration peuvent être les voies orale et parentérale.

25 La posologie quotidienne peut aller de 5 à 200 mg.

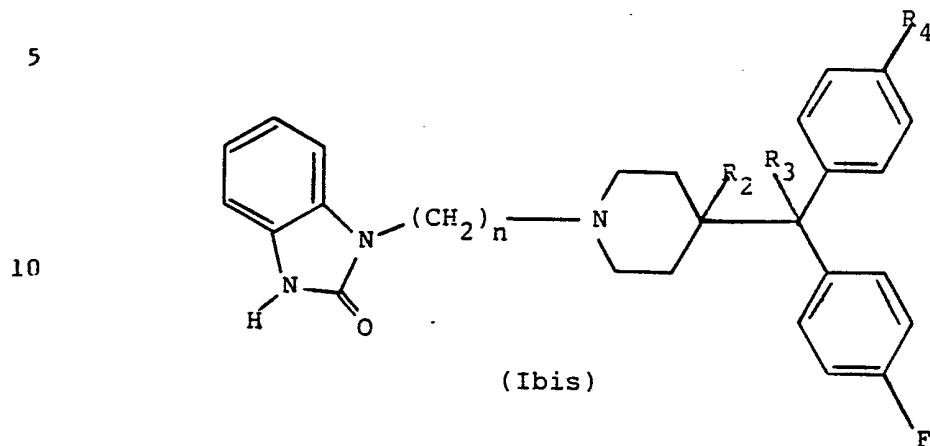
30

35

7
AnnexeSchéma réactionnel

REVENDICATIONS

1. Dérivés de benzimidazolone, répondant à la formule (Ibis)



dans laquelle

soit R_2 est un atome d'hydrogène et R_3 est un atome d'hydrogène ou le radical hydroxy,

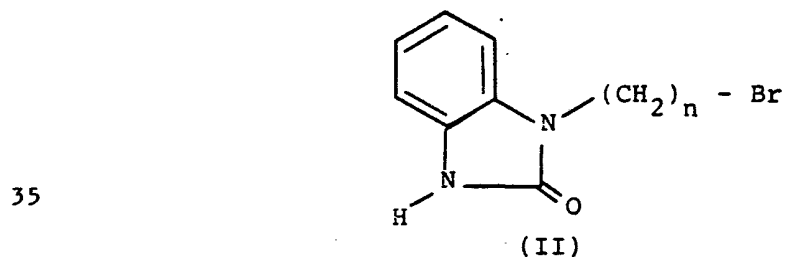
20 soit R_2 et R_3 représentent ensemble une liaison, n est 2, 3 ou 4 et

R_4 est un atome d'hydrogène ou de fluor, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

25

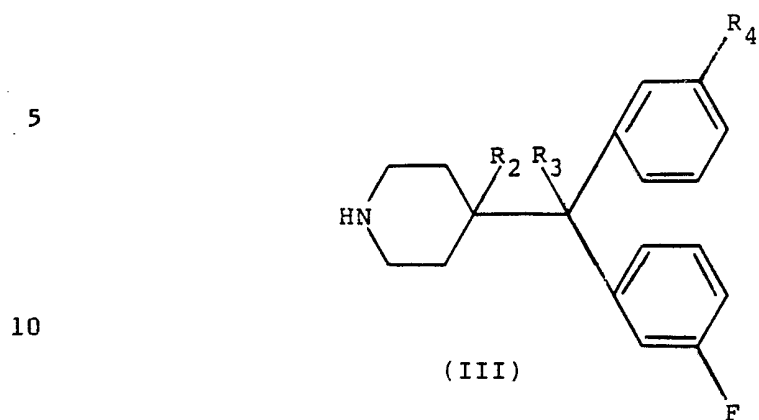
2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)

30



9

avec un composé de formule (III)



15 dans un solvant protique ou aprotique, à une température de 25 à 120°C.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans la revendication 1.

20

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans la revendication 1 en association avec tout excipient approprié.

25

30

35