

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 juillet 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 17 janvier 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : RIOM LABORATOIRES - C.E.R.M. SA,
société anonyme. — FR.

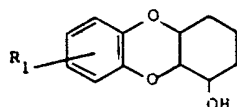
⑦2 Inventeur(s) : Michel Combourieu, Yvon Bernet, Jean-
Claude Laigle et Nadine Simbille.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Harlé et Phélip.

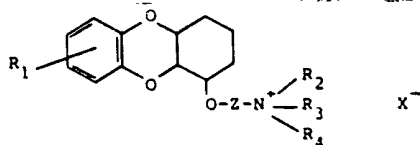
⑤4 Sels d'ammonium dérivés de hexahydrodibenzodioxane, leurs intermédiaires, leur préparation et leur application en
thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule I :



dans laquelle R₁ représente H, un halogène, ou un groupe
alkoxy ou alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié, R₂, R₃ et R₄
représentent séparément un groupe alkyle en C₁ à C₄ linéaire
ou ramifié ou R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils
sont liés un radical hétérocyclique saturé, Z représente un
groupe alkylène en C₁ à C₄ linéaire ou ramifié et X représente
un halogène.

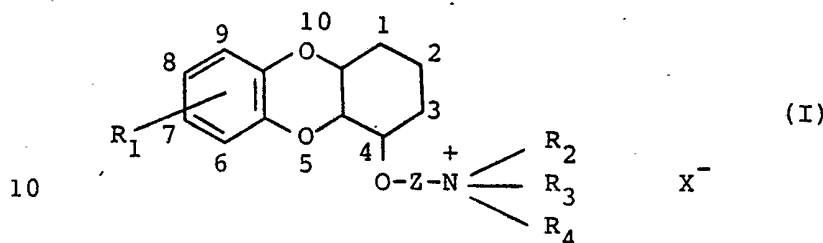
Procédé de préparation de ces composés à partir des ortho-
hydroxy-benzaldéhydes R₁ substitués et d'un 3-halogénocyclo-
hexène par l'intermédiaire de l'alcool de formule II :



Application comme agent antispasmodique.

La présente invention a pour objet de nouveaux N- [2-(1,2,3,4, 4a,10a-hexahydro)dibenzo [b,e] [1,4] dioxin-4-yloxy] ethyl N- alkyl ammonium substitués, les intermédiaires nécessaires à leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les nouveaux composés répondent à la formule (I)



dans laquelle R_1 représente H, un halogène ou un groupe alkoxy ou alkyle en C_1 à C_3 linéaire ou ramifié, R_2 , R_3 et R_4 représentent séparément un groupe alkyle en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié ou R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique saturé, Z représente un groupe alkylène en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié et X représente un halogénure.

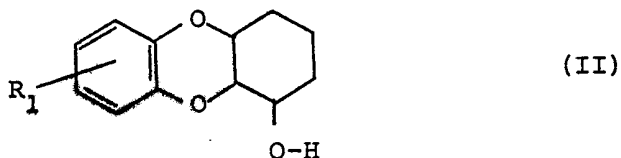
20 Par alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_4 , on entend les groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle et les butyles, pour R_1 on préfère le groupe méthyle tandis que pour R_2 et R_3 on préfère les groupes isopropyles.

Par hétérocycle saturé que représente NR_2R_3 , on entend les groupes morpholino, pipéridino, pyrrolidino.

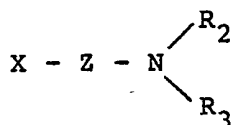
25 Par ion halogénure, on entend Cl^- , Br^- , I^- ; le bromure est l'ion préféré.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon l'invention en effectuant les deux réactions suivantes :

30 a) action sur les alcools de formule (II)



d'une halogénoalkylamine de formule



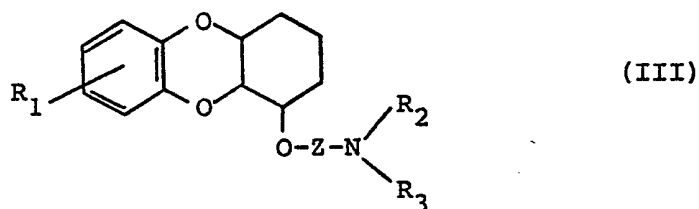
5

dans laquelle X, Z, R₂, R₃ ont les significations précédentes, dans des conditions classiques en présence d'une base. On peut opérer dans un solvant organique inerte en présence de NaH, t-BuOK ou un alcoolate alcalin, mais on préfère
10 réaliser cette étherification en présence d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse concentrée et d'un catalyseur de transfert de phase sans solvant ou dans un solvant tel que le benzène, ou le toluène.

15

b) action sur l'amine précédemment obtenue de formule (III)

20

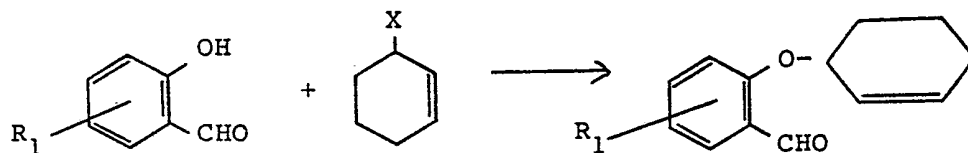


25

d'un halogénure d'alkyle de formule X-R₄ dans des conditions classiques.

Les composés de formule (II) sont, à la connaissance de la demanderesse des composés nouveaux qui sont utiles comme intermédiaires dans la synthèse de différents types de composés ayant notamment une activité thérapeutique.
30 Ils sont préparés en deux étapes :

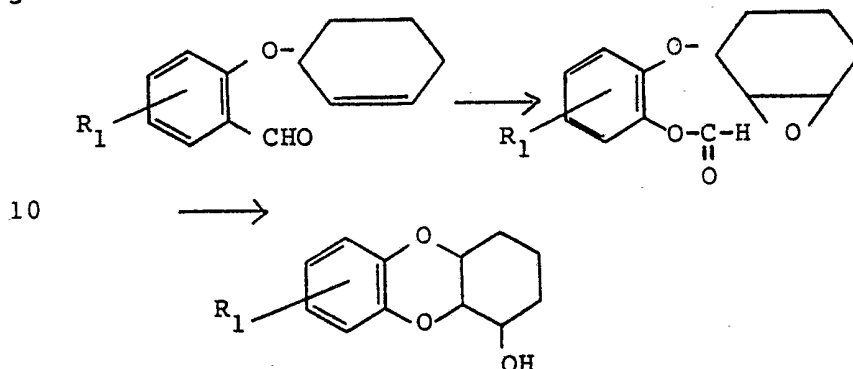
a) par réaction sur une ortho-hydroxybenzaldéhyde d'un 3-halogérocyclohexène en présence d'une base



suivie de la cyclisation par

b) action d'un peroxyacide puis d'une base forte sur le composé obtenu avant un traitement par la méthylamine

5



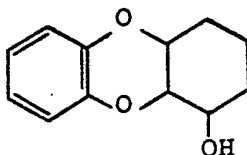
10

15 L'étape a) peut être réalisée avec le bromo-3 cyclohexène et on opère alors avantageusement en présence de carbonate de potassium, à température ambiante dans l'acétone ;
 L'étape b) est effectuée par exemple par action de l'acide méta-chloroperbenzoïque dans un solvant chloré comme le
 20 dichlorométhane, le milieu réactionnel est ensuite traité par une solution concentrée d'hydroxyde alcalin puis le mélange obtenu après élimination des solvants est traité par la méthylamine en solution alcoolique.

25 Les ammoniums quaternaires de formule (I) ont des activités pharmacologiques, notamment antispasmodiques, et d'autres objets de l'invention sont les compositions pharmaceutiques comprenant au moins l'un des composés de formule (I) à titre de principe actif. Ces compositions
 30 pharmaceutiques seront utiles en thérapeutique humaine notamment dans le traitement des syndrômes spasmodiques.

Dans ce qui suit on décrit des exemples de composés selon l'invention, de leur procédé de synthèse et les résultats obtenus pour certains composés lors d'essais pharmacologiques classiques.

EXEMPLE 1 : 1,2,3,4,4a,10a hexahydro dibenzo [b,e] [1,4] dioxin-4-ol.



5

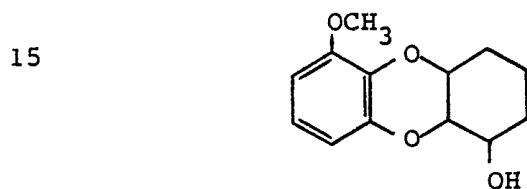
Dans un réacteur de 10 l on a introduit 633,4 g (5,19 M)
10 d'aldehyde salicylique, 5 l d'acétone et 717,3 g de carbo-
nate de potassium et laissé sous agitation à température
ambiante. Après précipitation du phénate on a ajouté rapide-
ment goutte à goutte 836 g (5,19 M) de 3-bromocyclohexene,
et porté 2 h 1/2 au reflux. Après élimination des sels
15 minéraux par filtration, et évaporation de solvant, on a
repris le résidu par de l'éther éthylique, lavé à la soude
à 10 % puis à l'eau et ensuite séché la phase éther sur
Na₂ SO₄. Après filtration et élimination de l'éther on a
obtenu 975 g de 1-(2-formyl phenoxy) 2-3 cyclohexene
20 utilisé directement dans l'étape suivante.

Dans une deuxième étape on a introduit dans un réacteur
de 10 l maintenu dans un bain de glace 2159 g (12,5 M)
d'acide méta-chloro-peroxybenzoïque et 5 l de dichloromé-
25 thane, puis on a ajouté goutte à goutte 975 g du composé
précédent en solution dans 1 l de dichlorométhane et
maintenu la température inférieure à 30°C en laissant la
réaction se poursuivre pendant 1 h. On a ensuite filtré
l'acide formé et réintroduit le filtrat dans le réacteur ;
30 en maintenant la température inférieure à 30°C on a ajouté
goutte à goutte 1 000 g de lessive de soude à 50 % (12,5 M).
Après avoir laissé une heure sous agitation à température
ambiante, on a séparé et lavé la phase organique à l'eau,
séché sur Na₂ SO₄, filtré, évaporé le solvant puis repris
35 le concentrat par 1 l d'éthanol absolu et 0,5 l d'une
solution alcoolique à 33 % de méthylamine et porté à reflux

pendant 3 h. On a ensuite évaporé l'éthanol, repris par de l'éther éthylique, lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 , filtré puis concentré à sec. Par addition de pentane le composé du titre cristallise. On a ainsi obtenu 587,15 g de produit
 5 ayant pour point de fusion $F = 81 - 82^\circ\text{C}$ et pour analyse élémentaire

		C %	H %
	Calculé	69,88	6,84
10	Trouvé	69,84	6,85

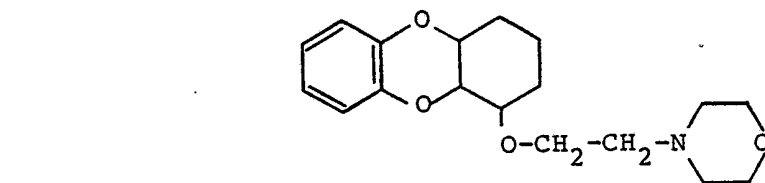
EXEMPLE 2 : 9-methoxy 1,2,3,4,4a,10a hexahydro dibenzo [b,e] [1,4] dioxin-4-ol.



En procédant comme indiqué à l'exemple 1, mais en partant de
 20 64 g de 2-hydroxy 3-methoxy benzaldehyde, on a obtenu 29 g de composé du titre ayant pour point d'ébullition $E=225^\circ\text{C}$ sous une pression de 6,5 Pa. et pour analyse élémentaire :

		C %	H %
	Calculé	66,08	6,82
25	Trouvé	65,99	6,83

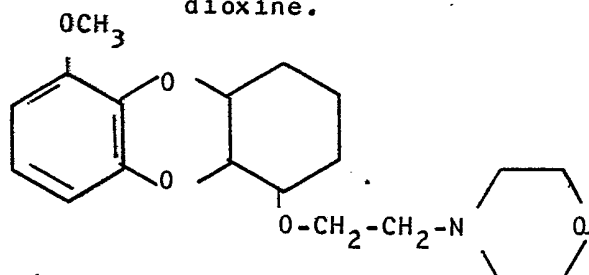
EXEMPLE 3 : 4-(2-morpholino)ethoxy 1,2,3,4,4a,10a hexahydro dibenzo [b,e] [1,4] dioxine.



Dans un réacteur de 10 l on a introduit 6 kg de lessive de soude à 50%, 1150 g (5,576 M) de l'alcool de l'exemple 1 et 986 g (5,3 M) de chlorhydrate de 4-(2-chloro) éthyl morpholine et 0,5 g d'éther couronné 18-6 (hexaoxa-1,4,7,10,13,16 cyclooctadécane) puis on a porté le mélange 5 h à 120°C sous agitation. Après refroidissement on a extrait à l'éther, lavé à l'eau, séché sur Na₂SO₄, filtré, évaporé le solvant et distillé sous vide. On a ainsi obtenu 1330 g de composé du titre ayant pour point d'ébullition E = 180°C sous une pression de 65 Pa et pour analyse élémentaire

	C %	H%	N%
Calculé	67,69	7,89	4,38
Trouvé	67,70	8,12	4,35

15 EXEMPLE 4: : 4-(2-morpholino)éthoxy-9-méthoxy 1,2,3,4,4a, 10a hexahydro dibenzo [b, e] [1,4] dioxine.



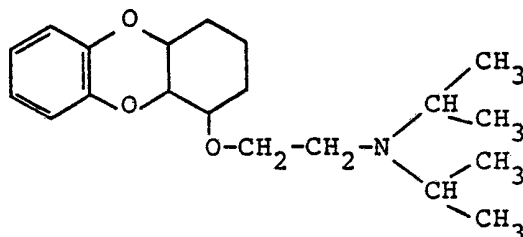
25 En procédant comme indiqué dans l'exemple 3 mais en partant de 10g (0,042 M) de l'alcool de l'exemple 2 et de 9 g (0,038 M) de chlorhydrate de 4-(2-chloro) éthyl morpholine, on a obtenu 7,4 g de composé du titre ayant pour point d'ébullition E = 192-195°C sous une pression de 65 Pa et pour analyse élémentaire

30

	C %	H%	N%
Calculé	65,31	7,79	4,01
Trouvé	64,98	7,80	3,97

EXEMPLE 5 : 4-(2-diisopropylamino)ethoxy 1,2,3,4,4a,10a
hexahydroxy dibenzo [b,e] [1,4] dioxine.

5



10

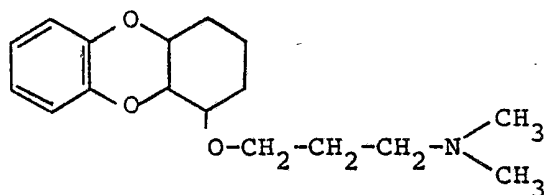
En procédant comme indiqué dans l'exemple 3 mais en partant
de 12,4 g (0,06 M) de l'alcool de l'exemple 1 et de 10 g
(0,05 M) de chlorhydrate de 1-chloro-2-diisopropylamino
ethane, on a obtenu 13,7 g de composé du titre ayant pour
15 point de fusion $F = 63,4^{\circ}\text{C}$ et pour analyse élémentaire

	C %	H %	N %
Calculé	72,03	9,37	4,20
Trouvé	72,04	9,31	4,19

20

EXEMPLE 6 : 4-(3-dimethylamino)propoxy 1,2,3,4,4a,10a
hexahydro dibenzo [b,e] [1,4] dioxine.

25



30

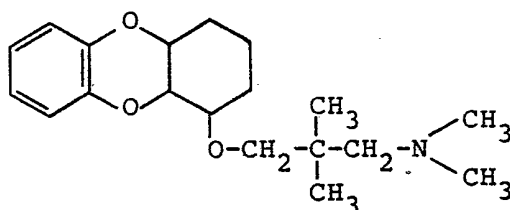
En procédant comme indiqué dans l'exemple 5 mais en partant
de 10 g (0,048 M) de l'alcool de l'exemple 1 et de 6,6 g
(0,042 M) de chlorhydrate de 3-(diméthylamino)-1-chloro
propane on a obtenu 6,8 g de composé du titre ayant pour
point d'ébullition $E = 165^{\circ}\text{C}$ sous une pression de 1,33
Pa et pour analyse élémentaire.

	C %	H %	N %
Calculé	70,07	8,65	4,81
Trouvé	68,93	8,78	4,76

5

EXEMPLE 7 : 4-(2,2-dimethyl-3-dimethylamino)propoxy
1,2,3,4,4a,10a hexahydro dibenzo [b,e] [1,4]
dioxine.

10



15

En procédant comme indiqué dans l'exemple 5 mais en
partant de 10 g (0,048 M) de l'alcool de l'exemple 1 et
de 8,6 g (0,046 M) de chlorhydrate de 1-chloro-2,2-
dimethyl-3-dimethylamino propane on a obtenu 8,6 g de
composé du titre ayant pour point d'ébullition $E = 135^{\circ}\text{C}$,
sous une pression de 6,5 Pa et pour analyse élémentaire

20

	C %	H %	N %
Calculé	71,44	9,15	4,38
Trouvé	71,57	9,18	4,31

25

EXEMPLE 8 : Bromure de N-[2-(1,2,3,4,4a,10a hexahydro
dibenzo [b,e] [1,4] dioxin 4-yloxy)] ethyl N-
methyl morpholinium.

Dans un autoclave on a dissous 900 g (2,82 M) d'amino-
ether de l'exemple 3 dans 3 l d'acétone, puis on a ajouté
535,6 g (5,64 M) de bromure de methyle. Après début de
cristallisation on a laissé sous agitation pendant 2 h à
température ambiante. Après filtration et rinçage à
l'acétone, on a remis le solide formé en suspension dans
de l'éther de pétrole, agité, filtré, séché sous vide, puis
recristallisé dans un minimum du mélange éther diisopropy-

35

lique/isopropanol (7/3). On a ainsi obtenu 1 000 g de composé du titre ayant pour point de fusion $F = 155^{\circ}\text{C}$ et pour analyse élémentaire

5		C %	H %	N %
	Calculé	55,07	6,81	3,38
	Trouvé	55,40	6,80	3,37

10 EXEMPLE 9 : Bromure de N-[2-(9-methoxy 1,2,3,4,4a,10a hexahydro dibenzo [b,e] [1,4] dioxin 4-yloxy)] ethyl N-methyl morpholinium.

Selon le même procédé que celui de l'exemple 8, on est parti de 3,5 g (0,01 M) de l'aminoether de l'exemple 4 pour obtenir après action du bromure de méthyle, 3,3 g de
15 produit du titre ayant pour point de fusion $F = 167,1^{\circ}\text{C}$ et pour analyse élémentaire

		C %	H %	N %
20	Calculé	54,06	6,81	3,15
	Trouvé	53,89	6,90	3,13

25 EXEMPLE 10 : Bromure de N-[2-(1,2,3,4,4a,10a hexahydro dibenzo [b,e] [1,4] dioxin 4-yloxy)] ethyl N-methyl diisopropyl ammonium.

Selon le même procédé que celui de l'exemple 8, partant de 5,6 g (0,017 M) de l'aminoether de l'exemple 5, on a obtenu 4,5 g de produit du titre ayant pour point de fusion $F = 155,5^{\circ}\text{C}$ et pour analyse élémentaire

30		C %	H %	N %
	Calculé	58,87	8,00	3,27
	Trouvé	58,06	8,15	3,21

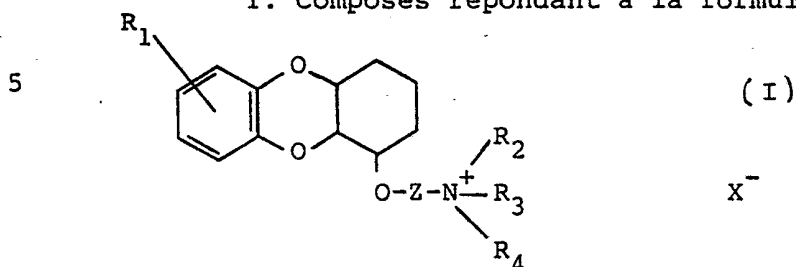
Les ammonium quaternaires de formule (I) se sont révélés posséder d'intéressantes propriétés antispasmodiques mises en évidence in vitro selon les méthodes usuelles de pharmacologie moléculaire. Pour l'activité anticholinergique, on a utilisé comme agoniste l'acétylcholine et comme effecteur biologique le jéjunum de rat. Pour l'activité antihistaminique et pour l'activité inhibitrice de la perméabilité membranaire induite par BaCl_2 , on a utilisé respectivement l'histamine et BaCl_2 , et comme effecteur biologique l'iléon de cobaye. Les pA_2 caractéristiques des substances étudiées, calculés selon la méthode de VAN ROSSUM [Arch. int. Pharmacodyn. 143 299-330 (1963)] sont rapportés dans le tableau ci-après :

Composés n°	Activité anticholinergique	Activité antihistaminique	Inhibition perméa- bilité membranaire
8	$5,45 \pm 0,151$	$5,5 \pm 0,24$	$5,0 \pm 0,22$
9	$4,6 \pm 0,10$	inactif à 10^{-4} M	$4,1$ (à 10^{-4} M seulement)
10	$6,1 \pm 0,12$	$4,1 \pm 0,11$	$5,3 \pm 0,35$

Ces résultats montrent que les composés de l'invention possèdent d'intéressantes propriétés antispasmodiques, le composé n° 8 ayant des niveaux d'activité comparables vis à vis des trois agonistes utilisés. Ces composés présentent en outre une très faible toxicité. A 640 mg/kg, voie orale, chez la souris, on n'a relevé aucune mortalité : la DL_{50} peut donc être estimée $\gg 2$ g/kg per os. On peut donc envisager leur utilisation en thérapeutique humaine dans le traitement des manifestations spasmodiques de toutes origines. Associés aux excipients pharmaceutiques habituels ils pourront être administrés à des doses journalières comprises entre 10 mg et 1 000 mg selon les modes d'administration.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule I



dans laquelle R_1 représente H, un halogène ou un groupe alkoxy ou alkyle en C_1 à C_3 linéaire ou ramifié, R_2 , R_3 et R_4 représentent séparément un groupe alkyle en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié ou R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique saturé, Z représente un groupe alkylène en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié et X représente un halogène.

15

2. Composés selon la revendication 1 de formule I dans laquelle Z représente $-CH_2-CH_2-$

20

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent l'isopropyle.

25

4. Composés selon la revendication 1 ou 2 de formule I dans laquelle $-N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ représente le radical morpholino.

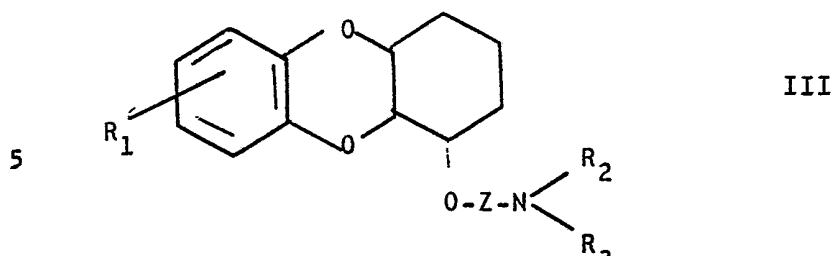
30

5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes de formule I dans laquelle R_1 représente le méthyle.

35

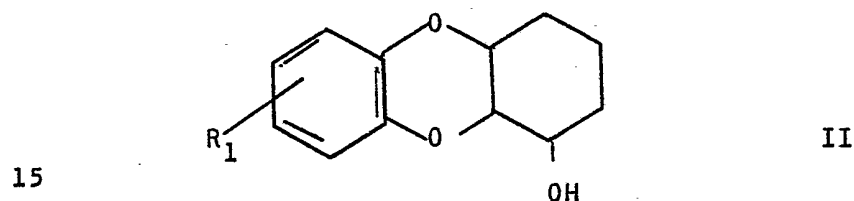
6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes de formule I dans laquelle X représente Br.

7. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait réagir sur une amine de formule III

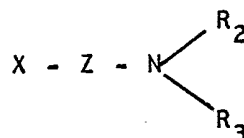


un halogénure d'alkyle de formule $X-R_4$ dans lesquels R_1, R_2, R_3, R_4, Z et X ont les mêmes significations que précédemment.

8. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on obtient l'amine de formule III en faisant agir sur l'alcool de formule II en présence d'une base



une halogénoamine de formule

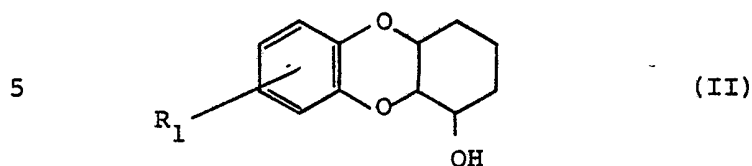


dans lesquelles X, Z, R_1, R_2, R_3 ont les significations précédentes.

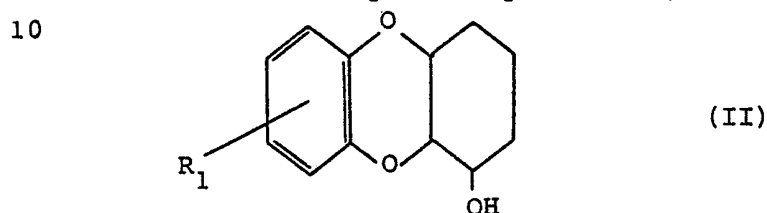
9. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on effectue les réactions suivantes pour obtenir l'alcool de formule II,

- a) action sur une ortho-hydroxybenzaldéhyde d'un 3-halogénocyclohexène en milieu basique,
- b) action d'un peroxyacide sur le composé obtenu.

c) action d'un hydroxyde alcalin puis de la méthylamine pour obtenir l'alcool de formule II



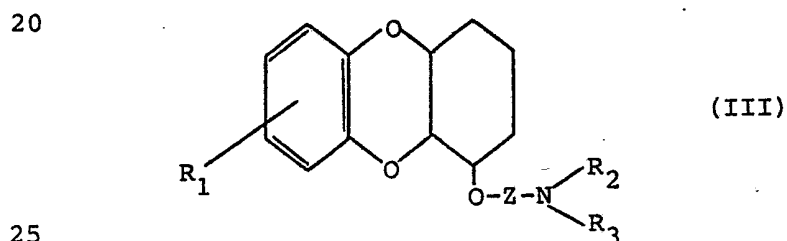
10. Composés répondant à la formule II



15

dans laquelle R_1 représente H, un halogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_3 .

11. Composés répondant à la formule III



25

dans laquelle R_1 , Z, R_2 , R_3 ont les significations données dans la revendication 1.

12. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins l'un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre d'agent antispasmodique, de 10 mg à 1 000 mg d'au moins l'un des composés selon les revendications 1 à 6.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif de 10 mg à 1 000 mg du composé de formule

5

10

