
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8006427**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Benzylideenderivaten, de bereiding hiervan en de therapeutische toepassing.**

⑤1 Int.Cl³: C07C 119/14, A61K 31/155.

⑦1 Aanvrager: Société Anonyme dite: Synthelabo te Parijs.

⑦2 Uitvinder(s): - -

⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octrooibureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

②1 Aanvraag Nr. 8006427.

②2 Ingediend 26 november 1980.

③2 Voorrang vanaf 27 november 1979.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7929139 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 juli 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aanvrager: Synthélabo, Parijs, Frankrijk.

Korte aanduiding: Benzylideenderivaten, de bereiding hiervan en de therapeutische toepassing.

5 De uitvinding heeft betrekking op benzylideenderivaten in de syn- en/of antivorm. De uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor het bereiden van deze derivaten en op de geneesmiddelen die bereid zijn op basis van deze derivaten.

De benzylideenderivaten volgens de uitvinding worden hierdoor
10 gekenmerkt, dat ze overeenkomen met formule 1, vermeld op het formuleblad waarin

n en m onafhankelijk zijn van elkaar en wel 1,2, of 3,

R_1 is een waterstofatoom of halogeenatoom,

R_2 is een waterstofatoom of halogeenatoom,

15 R_3 en R_4 zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een alkyl- of acylradicaal,

R_5 is een waterstofatoom of een alkylradicaal,

R_6 is een amino-, alkylamino-, dialkylamino-, hydroxyalkylamino-
groep of een stikstofhoudende heterocyclische ring die een ander hetero-
20 atoom en/of alkylradicaal kan bevatten, waarbij de alkylradicalen 1-4 koolstofatomen hebben.

Een bij voorkeur toe te passen groep van verbindingen volgens de uitvinding wordt gevormd door verbindingen waarin R_1 een chlooratoom is op plaats 5 en R_2 is waterstof of een halogeenatoom. In deze groep zijn
25 de bij voorkeur toe te passen verbindingen die, waarbij R_3 en R_4 waterstof zijn, R_5 is waterstof en R_6 is NH_2 .

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen bestaan in 2 stereo-chemische vormen te weten de syn- en antivorm. Deze vormen worden op het formuleblad aangegeven met respectievelijk formule 4 en 5.

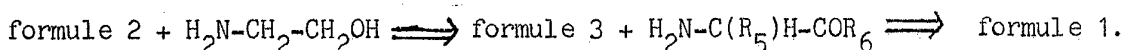
30 In het algemeen wordt de scheiding bewerkstelligd door gefractioneerde kristallisatie.

De gehydroxyleerde tussenverbindingen met formule 3, aangegeven op het formuleblad, kunnen ook worden verkregen in 2 vormen te weten de syn-vorm en de anti-vorm. Bovendien kunnen de verbindingen waarin R_5 een
35 alkylradicaal is, worden verkregen in de vorm van het racemaat of enantio- meer, welke vormen eveneens deel uitmaken van de verbindingen volgens de uitvinding.

Schematisch kan de werkwijze volgens de uitvinding worden weer-

8006427

gegeven door het volgende schema:



De benzofenonverbindingen met formule 2 waarvan wordt uitgegaan
5 zijn bekende verbindingen evenals de aminoderivaten met formule
 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}_5)\text{H}-\text{COR}_6$.

De reactie tussen benzofenon met formule 2 en ethanol-amine wordt
uitgevoerd bij een temperatuur van 100-140 °C. De reactie tussen de inter-
mediaire hydroxylverbinding met formule 3 en de amineverbinding met formu-
10 le $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}_5)\text{H}-\text{COR}_6$, eventueel in de zoutzure vorm, wordt bewerkstelligd
bij een temperatuur van 20-150 °C in een polair protisch of aprotisch op-
losmiddel zoals methanol, ethanol, DMSO of DMF.

Bovendien kunnen de verbindingen waarin R_3 waterstof is en R_4
is een acylradicaal worden verkregen door uit te gaan van de verbindingen
15 met formule 1, die hiermee correspondeert, waarbij R_3 en R_4 waterstof zijn
door acylering in bijvoorbeeld pyridine.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende
voorbeelden. De uitgevoerde analyses en de IR- en NMR spectra bevestigen
de structuur van de verbindingen. Dimethylsulfoxyde is aangegeven als DMSO
20 en dimethylformamide als DMF.

In tabel A zijn verbindingen volgens de uitvinding weergegeven
die als voorbeelden kunnen worden beschouwd van verbindingen met formule 1.
De vermelde smeltpunten in tabel A, die zijn voorzien van een verwijzings-
teken, zijn gemeten volgens een differentiële thermische analyse.

25 Voorbeeld I

N-(α -fenyl 2-amino-5-chloorbenzylidenyl)-2-amino-aceetamide. De-
ze stof komt overeen met formule 1 waarbij R_1 chloor is in positie 5, R_2 ,
 R_3 , R_4 en R_5 zijn waterstof en R_6 is NH_2 . Deze stof wordt verkregen in de
syn- en anti-vorm.

30 1) N-(α -fenyl 2-amino-5-chloorbenzylidenyl)-2-amino-ethanol.

Bij een temperatuur van 135 °C, onder inerte atmosfeer, verwarmde
men 30 g 2-amino-5-chloorbenzofenon in 85 ml ethanolamine onder roeren
gedurende 4 uren. Na afkoelen goot men het reaktiemengsel uit in 1,5 l
water. De gevormde olie werd geëxtraheerd met chloroform. De organische
35 fase werd 4 keer gewassen met water, gedroogd over MgSO_4 , gefiltreerd en
ingedampt totdat kristallisatie optrad. Het produkt werd gefiltreerd en
herkristalliseerd uit chloroform. Na filtratie, 3 achtereenvolgende was-
singen met diëthylether en drogen in een exsiccator verkreeg men een produkt

8006427

dat een smeltpunt had van 128°C . Dit produkt werd verkregen in de anti-vorm.

2) N-(α -fenyl-2-amino-5-chloorbenzylidenyl)-2-aminoaceetamide.

Men loste 33 g glycínamide, in de zoutzure vorm, op in 300 ml DMSO
5 en men loste vervolgens in deze oplossing op 27,4 g N-(α -fenyl-2-amino-5-chloorbenzylidenyl)-2-amino-ethanol. Het mengsel werd verwarmd bij een temperatuur van 60°C gedurende 6 uren en men goot het uit in 4 l water. Het mengsel werd 4 keren geëxtraheerd met 500 ml chloroform. De organische fasen werden verzameld, 4 keer gewassen met 1 l water, gedroogd over
10 MgSO_4 , afgefiltreerd en ingedampt tot droog.

De verkregen vaste stof werd 3 keer gewassen met diethylether, afgefiltreerd en gedroogd in een exsiccator. Zodoende verkreeg men een mengsel in 2 vormen te weten de syn-vorm en de anti-vorm. Door herkristallisatie uit een mengsel van methanol en diethylether verkreeg men de syn-
15 verbinding.

Het water dat nog aanwezig was bij de herkristallisatie werd tot droog afgedampt. Zodoende verkreeg men een vaste stof die werd herkristalliseerd uit ethanol. De aldus verkregen verbinding heeft de anti-vorm.

De syn-verbinding smelt bij een temperatuur van 180°C onder ontleding (gemeten door het uitvoeren van een differentiële thermische analyse).
20

De anti-verbinding heeft een smeltpunt van $143,5^{\circ}\text{C}$ daarna van 177°C (gemeten volgens een differentiële thermische analyse). Uit deze metingen blijkt dat de anti-verbinding wordt omgezet door verwarmen tot
25 de syn-verbinding.

Voorbeeld II

N-(α -fenyl-2-amino-5-chloorbenzylidenyl)-2-amino-2-methylaceetamide (anti-racemaat vorm).

Deze verbinding komt overeen met formule 1 waarbij R_1 chloor is
30 in positie 5, R_2 , R_3 en R_4 is waterstof, R_5 is CH_3 en R_6 is NH_2 .

Bij een temperatuur van 60°C werd 17,6 g (0,1413 mol) dl-alaninamide-chloorhydraat en 12,95 g (0,0471 mol) N-(α -fenyl-2-amino-5-chloorbenzylidenyl)-2-aminoethanol in de anti-vorm verwarmd in 80 ml DMSO gedurende 10 uren. Vervolgens werd het mengsel gedurende 16 uren verwarmd bij
35 een temperatuur van 70°C , daarna gedurende 16 uren bij 80°C en tenslotte gedurende 8 uren bij een temperatuur van 90°C .

Vervolgens werd het reaktiemengsel langzaam uitgegoten in 2,5 l water onder roeren. Men liet de onoplosbare stof uitkristalliseren die daarna

8006427

werd gedroogd aan de lucht, gewassen met water, daarna snel gedroogd over koude P_2O_5 . Zodoende werd een vaste kleverige stof verkregen.

De verbinding werd opgenomen in ongeveer 100 ml koude diethylether, waarna de fijne onoplosbare stof werd afgefiltreerd, gewassen met
5 kleine hoeveelheden van hetzelfde koude oplosmiddel, daarna gedroogd onder verlaagde druk bij kamertemperatuur. Zodoende werd een heldere geelbruine vaste stof verkregen. Deze werd warm opgelost in isopropylether en een minimale hoeveelheid ethylacetaat. Een harsachtige stof werd afgefiltreerd waarna men de vaste stof liet herkristalliseren gedurende een
10 nacht in een koelkast, waarna de stof aan de lucht werd gedroogd, gewassen en opnieuw gedroogd (bij een temperatuur van $40^{\circ}C$ over P_2O_5 en onder verlaagde druk). De verkregen stof had een smeltpunt van $143,5-144^{\circ}C$.

In tabel A zijn de verbindingen 1-10 volgens de uitvinding weergegeven, overeenkomend met formule 1, aangegeven op het formuleblad.

Tabel A

Verbinding	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Vorm	smeltpunt (°C)
1	Cl-5	H	H	H	H	NH ₂	{syn anti	181-182* ¹⁾ 143,5 en 177* ¹⁾
2	Cl-5	H	CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	syn	175,8
3	Cl-5	H	H	COCH ₃	H	NH ₂	anti	208,8
4	Cl-5	H	H	CH ₃	H	NH ₂	syn	180
							{mengsel syn/anti 15/85	164,5
5	Cl-5	H	H	H	H	NHCH ₂ -CH ₂ OH	mengsel syn/anti 50/50	129,5 - 130
6	Cl-5	H	H	H	H	NHC ₂ H ₅	mengsel syn/anti 50/50	121 - 121,5
7	Cl-5	H	H	H	H	formule 6	anti	143 - 143,5
8	Cl-5	H	H	H	H	formule 7	anti	152 - 152,5
9	Cl-5	Cl-4'	H	H	H	NH ₂	syn	181 - 182
10	Cl-5	H	H	H	CH ₃	NH ₂	anti	143,5 - 144

Opmerking: *¹⁾ gemeten volgens een differentieële thermische analyse.

De verbindingen met formule 1 worden onderworpen aan diverse farmacologische proefnemingen. De acute toxiciteit werd bepaald op muizen CD1 en deze bedroeg bij intraperitoneale toediening meer dan 1000 mg/kg en meer dan 2000 mg/kg bij orale toediening.

- 5 Bij de bepaling van het antagonisme ten opzichte van convulsies die waren ontwikkeld door bicuculline bij muizen (D.R. Curtis et al. Brain Res. 1971, 33, 57; P. Worms et al., Life Science 1979, 25, blz. 607) bleek de 50% actieve dosis (DA 50) hetgeen overeenkomt met een dosering die 50% van de dieren beschermt tegen de invloed van bicuculline ongeveer 5 mg/kg
10 te zijn bij i.p.-toediening en deze waarde varieerde van 4,5 tot 17 mg/kg bij orale toediening.

Volgens de "Eating test" beschreven door R.J. Stephens, Brit. J. Pharmacol. 1973, 49, 146, werden de verbindingen bij verschillende doses oraal aan muizen toegediend. Bij elke dosering werd de procentuele verho-
15 ging van de voedselopname gemeten en bepaald ten opzichte van blanco-dieren. De hierbij verkregen resultaten zijn weergegeven in tabel B voor verschillende procentuele doseringen van verbindingen met formule 1.

Tabel B

20	Dosering(mg/kg) p.o.	%
	3	+ 7 tot + 44
	10	+ 25 tot + 68
	30	+ 20 tot + 91

- 25 Uit de gegevens van tabel B blijkt dat de verbindingen volgens de uitvinding anticonvulsieve en/of anxiolytische eigenschappen hebben en dat deze verbindingen kunnen worden toegepast voor het behandelen van epilepsie, convulsies en bijvoorbeeld angstverschijnselen.

- 30 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen in elke pharmaceutische vorm worden gebracht samen met hiertoe geschikte hulpstoffen om de geneesmiddelen oraal of parenteraal te kunnen toedienen, zoals in de vorm van een gelatine-capsule, tablet, capsule, dragée, oplossing en suspensie. De dagelijkse dosering kan variëren van 5-500 mg.

-Conclusies-

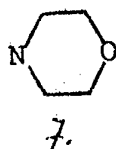
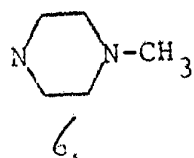
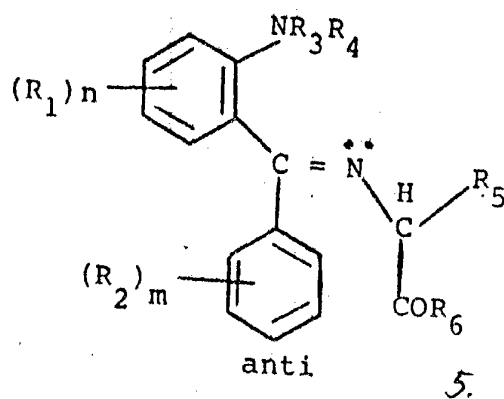
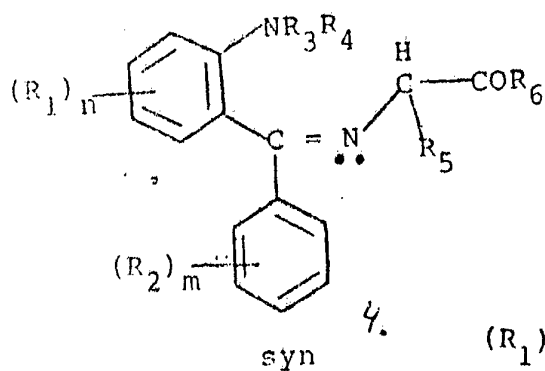
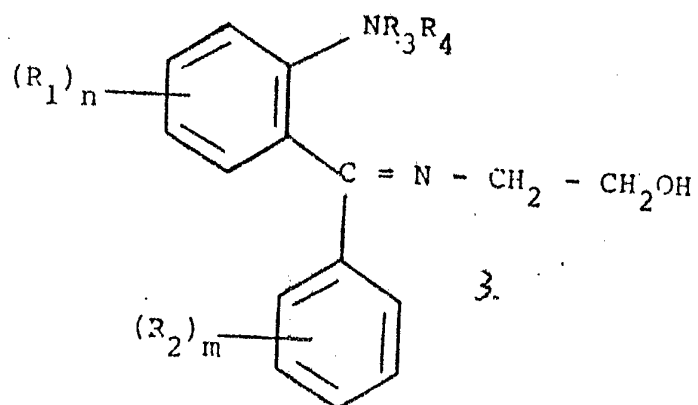
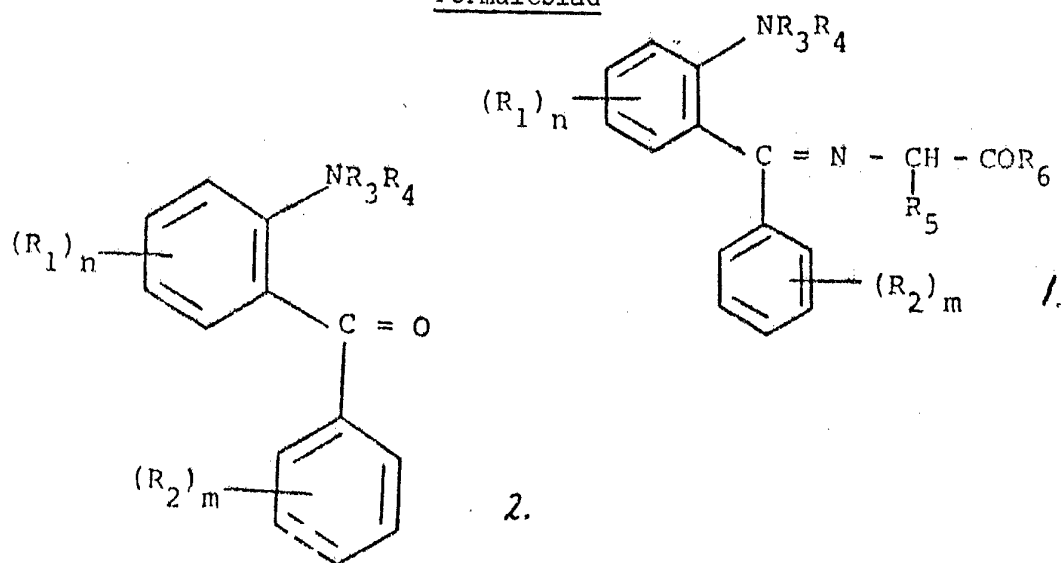
8006427

CONCLUSIES:

1. Benzylideenderivaten in de syn- en/of antivorm, met het kenmerk, dat deze overeenkomen met formule 1, aangegeven op het formuleblad, 5 waarin
- n en m onafhankelijk zijn van elkaar en wel 1,2, of 3,
R₁ is een waterstofatoom of halogeenatoom,
R₂ is een waterstofatoom of halogeenatoom,
R₃ en R₄ zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een 10 alkyl- of acylradicaal,
R₅ is een waterstofatoom of een alkylradicaal,
R₆ is een amino-, alkylamino-, dialkylamino-, hydroxyalkylamino-groep of een stikstofhoudende heterocyclische ring die een ander hetero-atoom en/of alkylradicaal kan bevatten, waarbij de alkylradicalen 1-4 kool- 15 stofatomen hebben.
2. Benzylideenderivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R₅ een alkylgroep is, in de vorm van het racemaat of een enantiomeer.
3. Benzylideenderivaten volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R₁ een chlooratoom is in positie 5 en R₂ is waterstof of een halogeen- 20 atoom.
4. Benzylideenderivaten volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat R₃ en R₄ waterstof zijn, R₅ is waterstof en R₆ is NH₂.
5. Werkwijze voor het bereiden van benzylideenderivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een benzofenon met formule 2, aange- 25 geven op het formuleblad in reactie brengt met ethanolamine en daarna de verkregen gehydroxyleerde verbinding met formule 3 in reactie brengt met een amineverbinding te weten H₂N-C(R₅)H-COR₆, eventueel in de zoutzure vorm.
6. Geneesmiddel dat naast de actieve stof hiertoe geschikte hulp- 30 stoffen bevat, met het kenmerk, dat als actieve stof een verbinding wordt gebruikt zoals vermeld in de conclusies 1-4.

8006427

Formuleblad



8006427