

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑫

N° 81 04478

Se référant : au brevet d'invention n° 80 03009 du 12 février 1980.

⑭ Dérivés benzylidéniques, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑮ Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 119/14; A 61 K 31/05.

⑯ Date de dépôt..... 6 mars 1981.

⑰ ⑱ ⑲ Priorité revendiquée :

⑳ Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 36 du 10-9-1982.

㉑ Déposant : SYNTHELABO, société anonyme, résidant en France.

㉒ Invention de : Jean-Pierre Kaplan et Bernard Raizon.

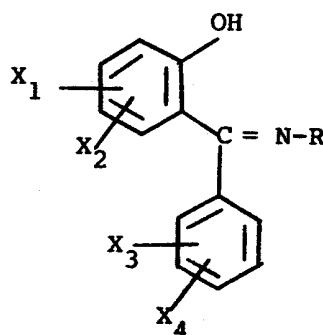
㉓ Titulaire : *Idem* ㉑

㉔ Mandataire : Elisabeth Thouret,
58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

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

Dans son brevet, auquel est rattaché le présent certificat d'addition, la Demanderesse a décrit des composés répondant à la formule



dans laquelle

X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, le radical CF_3 , le radical NO_2 , le radical phényle, le radical méthoxy ou le radical amino, deux des substituants X_1 , X_2 , X_3 et X_4 étant différents d'un atome d'hydrogène,

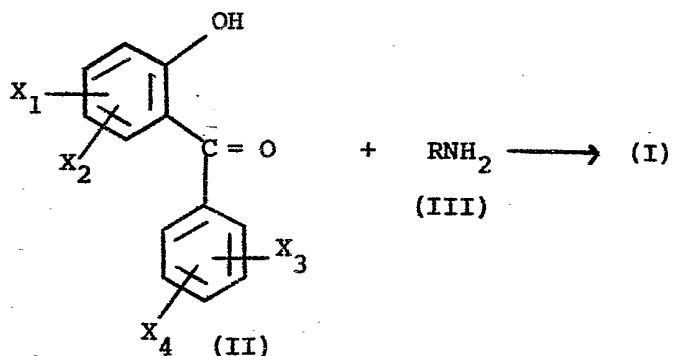
R représente un radical alkyle droit ou ramifié de 1 à 16 atomes ou un radical alcényle de 2 à 8 atomes de carbone, en particulier les composés comportant un radical $R = \text{alkyle}$.

Dans le présent certificat d'addition seront plus spécifiquement décrits les composés (I) pour lesquels R est un radical alcényle de 4 atomes de carbone.

Parmi ces composés sont préférés ceux pour lesquels les radicaux X_1 , X_2 , X_3 et X_4 sont, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou le radical méthyle ; et plus particulièrement ceux pour lesquels $X_2 = H$, X_1 est en position 4 et X_3 et/ou X_4 sont en position 2' et/ou 4'.

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel suivant :

Schéma réactionnel :



Les composés (II) sont décrits par la Demanderesse dans ses précédents brevets.

Les composés (III) sont utilisés sous forme de base ou de chlorhydrate et sont décrits dans la littérature.

La réaction est effectuée dans un solvant alcoolique, tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température allant de 10°C à la température d'ébullition du solvant, en présence d'un métal alcalin ou d'un alcoolate de métal alcalin.

L'exemple suivant illustre l'invention. Les analyses et les spectres IR et RMN ont confirmé la structure des composés.

EXEMPLE [(BUTENE -3 YL-IMINO) (CHLORO-2 PHENYL METHYL)]-2
CHLORO-4 PHENOL.

On introduit dans un ballon de 500 ml, 3,5g de (chloro-5 hydroxy-2 phényl) (chloro-2 phényl) méthanone en solution dans 50 ml de méthanol, et on ajoute 12 g. de butène-3yl-amine. On agite jusqu'à disparition complète de la cétone. Ensuite on évapore à siccité, on reprend le résidu au chloroforme. On lave la phase chloroformique à l'eau (plusieurs fois), on laisse décanter et on sèche sur $MgSO_4$; on filtre sur fritté, puis évapore à sec le filtrat.

On fait cristalliser le produit dans de l'éther de pétrole, on entraîne le précipité sur fritté, on l'essore, et on le sèche au dessiccateur.

Le composé obtenu fond à 67-68°C.

Dans le tableau suivant sont représentés les composés préparés à titre d'exemples.

TABLEAU

Composé	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	R	F(°C) ou n _D
1	Cl-5	H	Cl-4	H	CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	67-68
2	Cl-5	H	Cl-4	H	CH ₂ -CH=CH-CH ₃	n _D ¹⁹ =1,6140
3	Cl-5	H	Cl-4	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	47-48

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques montrant leur activité sur le système nerveux central.

La toxicité aiguë a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale. La DL 50 (dose létale 50%) induisant la mort chez 50% des animaux est supérieure à 1000 mg/kg.

L'activité des composés a été montrée par l'antagonisme vis à vis de la mortalité induite par la bicuculline chez la souris.

La bicuculline est un bloqueur relativement sélectif des récepteurs GABA-ergiques post-synaptiques et des effets convulsivants et létaux sont antagonisés par les composés élevant le taux de GABA cérébral ou possédant une activité GABA-mimétique.

On a évalué la dose active 50% (DA 50), dose protégeant 50% des animaux contre l'effet de la bicuculline, des substances étudiées.

La DA 50 des composés de l'invention varie de 20 à 80 mg/kg par voie intrapéritonéale.

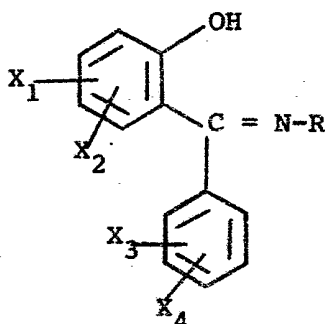
Les composés de l'invention sont actifs comme anticonvulsivants. Ils sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement de diverses maladies du système nerveux central, par exemple pour le traitement des psychoses et de certaines maladies neurologiques comme l'épilepsie.

L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale (comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solution ou suspensions buvables) ou parentérale.

La posologie quotidienne peut aller de 100 à 1500 mg.

Revendications

1. Composés répondant à la formule



dans laquelle

X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, le radical CF_3 , le radical NO_2 , le radical phényle, le radical méthoxy ou le radical amino, deux des substituants X_1 , X_2 , X_3 et X_4 étant différents d'un atome d'hydrogène, et

R représente un radical alcényle de 4 atomes de carbone.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou le radical méthyle.

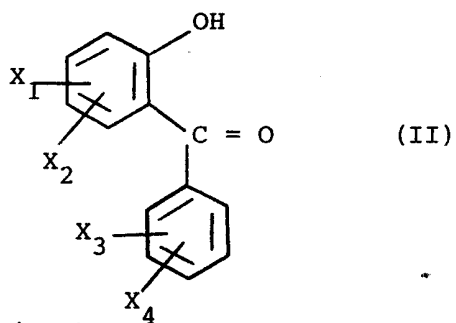
3. Composés selon la revendication 2, dans lesquels X_2 est H, X_1 est en position 4 et X_3 et/ou X_4 sont en position 2' et/ou 4'.

4. Le [(butène-3yl-imino) (chloro-2 phényl) méthyl]-2 chloro-4 phénol.

5. Le [(butène-2yl-imino) (chloro-2 phényl) méthyl]-2 chloro-4 phénol.

6. Le [(méthyl-2 propène-2yl-imino) (chloro-2 phényl) méthyl]-2 chloro-4 phénol.

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



avec un composé RNH_2 (III).

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, en association avec tout excipient approprié.

9. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué par un composé spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.