D. 5o.788

Brevet N° 81773

du 1o octobre 1979

Titre délivré : - 4 JUIN 1981

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SYNTHELABO, 1, avenue de Villars, à 75341 PARIS CEDEX o7, France, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1) (2)

dépose ce dix octobre 19oo soixante-dix-neuf (3)

à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Dérivés de propionamidoxime". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

1.- Henry NAJER, 2, avenue Emile Acollas, à 75oo7 PARIS, France (5)

2.- Daniel OBITZ, 25 B, Résidence Le Bois du Roi, à 914oo ORSAY, France

2. la délégation de pouvoir, datée de PARIS le 13 septembre 1979
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 1o octobre 1979

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) déposée(s) en (7)

le (8)

au nom de (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

1o octobre 1979

à 15 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
p. d.

A 66007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

D. 50.788

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

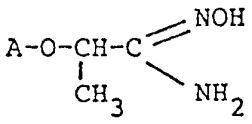
formée par: SYNTHELABO

pour: "Dérivés de propionamidoxime".

II. 67

La présente invention concerne des dérivés de propionamidoxime leur préparation et les médicaments qui en contiennent.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



(I)

dans laquelle A est un radical tétrahydronaphtyle ou dihydronaphtyle.

Ces composés comportent un carbone asymétrique. L'invention concerne donc les racémates et les isomères optiquement actifs des composés (I). Les sels d'addition des composés I avec les acides pharmaceutiquement acceptables font également partie de l'invention.

Selon l'invention, on prépare les composés (I) par réaction entre le nitrile A-O-CH(CH$_3$)-CN (II) et le chlorhydrate d'hydroxylamine.

Les nitriles (II), composés intermédiaires nouveaux, sont obtenus à partir des naphtols correspondants selon des réactions classiques
- estérification du naphtol, amidification puis déshydratation de l'amide ou
- nitrilation directe.

Le procédé de l'invention est effectué dans un solvant tel que l'éthanol en présence d'éthylate de sodium, à la température de reflux du solvant.

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

Exemple 1 : (Tétrahydro-5,6,7,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime et son chlorhydrate.

1. (Tétrahydro-5,6,7,8 naphtyloxy-1)-2propionate de méthyle

On porte à reflux pendant une demi-heure 39,87g (0,270 mole) de tétrahydro-5,6,7,8 α-naphtol et37,3g (0,270 mole) de carbonate de potassium dans 100 cm^3 de méthyléthylcétone.

On refroidit et ajoute 50,1g (0,3 mole) de bromo-2 propionate de méthyle. On porte à reflux pendant 20h. On refroidit et filtre.

On évapore à sec le filtrat. Le produit obtenu est repris à l'éther, lavé à la soude à 5% et à l'eau puis séché sur sulfate de magnésium. Eb 0,05 = 125°C.

2. (Tétrahydro-5,6,7,8 naphtyloxy-1)-2 propionamide

On agite à la température ambiante 54,93g (0,235 mole) de l'ester précédent dans 220cm^3 d'éthanol et 220 cm^3 d'ammoniaque concentrée.

Au bout d'une heure, le produit commence à précipiter. On ajoute 200 cm^3 d'eau. On agite pendant 2 h. On ajoute 200 cm^3 d'eau glacée, filtre,lave à l'eau et sèche. On obtient le produit recherché.

F = 161-163°C.

3. (Tétrahydro-5,6,7,8 naphtyloxy-1)-2 propionitrile

Dans un réacteur de 2 l, muni d'un agitateur on porte à reflux pendant 3h, 45,2g (0,206 mole) de l'amide précédent et 150 g de pentoxyde de phosphore dans 1 litre de toluène sec. On décante la couche toluénique, lavé la partie gommeuse par du chloroforme, réunit les extraits chloroformiques à la couche toluénique, lave l'ensemble à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur du sulfate de magnésium, filtre évapore le solvant du filtrat et rectifie le résidu.

$Eb_{0,15}$ = 133-134°C.

4. (Tétrahydro-5,6,7,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime

On porte à reflux 26,99 g (0,134 mole) du nitrile précédent

dans 200 cm^3 d'éthanol anhydre. On ajoute 16,75 g (0,241 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 300 cm^3 d'éthanol sec.

On ajoute goutte à goutte une solution d'éthylate de sodium préalablement préparé en dissolvant 5,54 g de sodium (0,241 mole) dans environ 150 cm^3 d'éthanol sec. On continue le chauffage à reflux pendant 5 heures, on filtre, on évapore le solvant du filtrat, on reprend le résidu par du chloroforme, on lave la solution chloroformique à l'eau, on la sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore le solvant et on cristallise le résidu huileux dans de l'éther de pétrol Après recristallisation dans du cyclohexane ; le produit fond à 102-103°C.

5. Chlorhydrate

On dissout 23 g (0,0983 mole) de (tétrahydro-5,6,7,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime dans un peu d'éthanol. On ajoute de l'éther chlorhydrique et évapore à sec. On triture le solide obtenu dans de l'éther, le lave à l'éther puis une fois avec un peu d'acétone. On le recristallise dans un mélange éthanol/éther. On obtient le chlorhydrate. F= 187-188,5°C.

Exemple 2 : (Dihydro-5,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime et son chlorhydrate.

1. Dihydro-5,8 naphtol-1

Dans un réacteur de 4 l on place 108 g (0,75 mole) d'α-naphtol. On refroidit le ballon dans un bain de carboglace et d'alcool et en agitant énergiquement on introduit environ 1 l d'ammoniac liquide. Lorsque le naphtol est à peu près dissous on ajoute par petits morceaux 20,9 g de lithium en fil puis on agite pendant 1/2h On verse alors goutte à goutte 170 ml d'alcool éthylique. On laisse alors le ballon se réchauffer et on fait barbotter de l'azote pour chasser l'ammoniac. Le résidu pâteux gris est repris par 1 l d'eau et extrait 3 fois par 100 ml d'éther. La phase aqueuse refroidie

est acidifiée par HCl concentré jusqu'à pH acide. L'huile brune apparue est extraite 3 fois à l'éther puis la fraction éthérée est lavée 3 fois à l'eau avant d'être mise à sécher sur du sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation à sec le solide est repris à l'éther et séché sur Mg SO_4 en présence de noir. On filtre et évapore à sec. On obtient un solide jaune. Après recristallisation on obtient finalement un solide blanc. F_T = 73-74,5 °C.

2. (Dihydro-5,8 naphtyloxy-1)-2 propionitrile

Dans un erlenmeyer de 250 ml on place 3,85 g (0,08 mole) d'hydrure de sodium que l'on lave 4 fois à l'éther de pétrole puis recouvre de 100 ml de DMF. On y verse goutte à goutte une solution de 11,7 g (0,08 mole) de 5,8-dihydro-naphtol-1 dans 25ml de DMF. On ajoute à la solution brune obtenue une petite quantité d'iodure de potassium puis, goutte à goutte, une solution de 7,3 g (0,08 mole) de chloro-2 propionitrile dans 25 ml de DMF. On laisse réagir pendant une nuit à la température ordinaire puis pendant 6h à 90°C. On évapore le DMF sous vide. On reprend le résidu entre l'eau et l'éther, filtre une résine noire et décante la phase éthérée que l'on lave plusieurs fois à l'eau et sèche sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation à sec il reste un solid jaune pâle. On le recristallise dans de l'hexane : On obtient un solide beige clai

F_T = 60-61,5°C.

3. (Dihydro-5,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime

On mélange 8,95 g (0,0449 mole) du nitrile précédent et 3,12g (0,0449 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine avec 75 cm^3 d'éthanol puis on ajoute goutte à goutte une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 1,03 g de sodium dans 40 ml d'éthanol. On porte ensuite au reflux pendant 5h. On filtre le précipité de NaCl et évapore à sec le filtrat. On reprend le résidu avec de l'éther, un peu de benzène et de l'eau, agite et décante la phase organique. On la lave à l'eau puis la sèche sur du sulfate de magnésium et du noir. On essore et évapore le filtrat à sec. On obtient un solide blanc cristallisé spontanément. On le recristallise deux fois dans du cyclohexane contenant un peu de benzène.

F_T = 117-118°C.

4. Chlorhydrate

On dissout 5 g (0,0215 mole) de la base précédente dans environ 150 ml d'éther et quelques ml d'éthanol et on ajoute goutte à goutte de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. Un fin solide blanc précipite aussitôt. On laisse s'achever la cristallisation à froid puis essore ce solide, on le lave à l'éther et le sèche.

Après recristallisation on obtient un solide blanc fin.
F_T = 172-173°C (dec).

Exemple 3 : (Dihydro-7,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime et son chlorhydrate.

1. Dihydro-7,8 naphtol-1

Dans un erlenmeyer rodé de 100 ml on place 57 g de diméthylsulfoxyde purissime et stabilise sa température à 160°. On y ajoute alors 19 g (0,1157 ml) de dihydroxy-1,5 tetraline 1, 2, 3, 4 et on maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 4h30. On évapore à la pompe le plus possible de DMSO et reprend le résidu entre 400 ml d'éther et 90 ml d'eau. On sépare par filtration une résine noire et décante le filtrat. La phase organique est ensuite lavée 6 fois à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium en présence de noir. On essore et évapore à sec le filtrat. On obtient une huile brune. Après sublimation de l'huile on obtient un solide que l'on recristallise dans un mélange d'heptane et d'hexane (50-50). Après une nouvelle sublimation du mélange réactionnel sur colonne adiabatique, on recristallise le produit dans de l'hexane et on récupère un solide en fines aiguilles blanches.

F_T= 67-68°C.

2. (Dihydro-7,8 naphtyloxy-1)-2 propionitrile

Dans un ballon rodé, on place 4,6 g (0,0958 mole) d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile et on le lave 4 fois par décantation à l'éther de pétrole puis le recouvre de 125 ml de DMF purissime. On purge l'atmosphère à l'azote et introduit sur cette suspension agitée, goutte à goutte, une solution de 13,7 g (0,0937 mole) du naphtol précédent dans 30 ml de DMF.

On constate un léger échauffement et l'apparition d'un dégagement gazeux régulier. Après l'addition on laisse encore se terminer la sodation pendant 1 h à la température ambiante. On verse ensuite, goutte à goutte, une solution de 8,4 g (0,0937 mole) de chloro-2 propionitrile dans 30 ml de DMF puis on agite deux heures et on laisse reposer la nuit.

On évapore le DMF à sec, reprend le résidu entre l'eau et l'éther et décante la phase éthérée. On reextrait deux fois la phase aqueuse à l'éther et réunit les phases organiques pour les laver plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de magnésium avec du noir, filtre et évapore le filtrat. On récupère une huile jaune clair.

Après élution au toluène du produit sur colonne sèche d'alumine (TSC Woelm) on extrait à l'éther le produit et évapore à sec. On obtient une huile jaune pâle qui cristallise en un solide blanc.

F = 45-46,5 °C.

3. (Dihydro-7,8 naphtyloxy-1)-2 propionamidoxime

Dans un erlenmeyer rodé de 100 ml on introduit 6,97 g (0,035 mole) du nitrile précédent et 2,43 g (0,035 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et on y ajoute 60 ml d'éthanol. On agite magnétiquement cette suspension pendant quelques minutes puis y verse lentement une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,8 g (0,035 mole) de sodium dans 35 ml d'éthanol. On constate la disparition du chlorhydrate et l'apparition concomitante d'un fin précipité de chlorure de sodium. On chauffe au reflux du solvant et l'y maintient pendant 5 h. On filtre le précipité, le lave à l'alcool et évapore à sec le filtrat. L'huile visqueuse résultante est reprise à l'éther et au benzène puis lavée à l'eau plusieurs fois et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du filtrat il reste une huile jaune épaisse qui se dissout dans du cyclohexane chaud avant de laisser recristalliser un solide beige clair que l'on essore, lave et sèche.

Après recristallisation dans du cyclohexane et sèchage sous vide, le solide fond à 77,5-78,5°C.

4. Chlorhydrate

On dissout 5,1 g (0,0219 mole) de la base précédente dans de l'éther et quelques gouttes d'acétone puis on y verse lentement de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. Un fin solide blanc apparaît, on agite 2 h puis filtre le solide et le lave à l'éther.
Ce solide est placé en présence de méthyl-éthyl-cétone contenant quelques gouttes d'isopropanol à reflux pendant une demi-heure puis on laisse refroidir et essore le solide que l'on lave soigneusement et sèche sous vide à 80°. C'est un composé finement cristallisé blanc.

F_T= 171,5-172,5°C (dec).

Les composés de l'invention ont été soumis à différents tests biologiques qui ont révélé leur activité dans le domaine du système nerveux central.

La toxicité aigüe a été déterminée chez la souris après injection intrapéritonéale.
Elle est de l'ordre de 50 à 200 mg/kg.

L'activité thérapeutique des composés a été déterminée dans plusieurs domaines.

1. L'activité sur le système nerveux central a été déterminée à l'aide du test "Eating test" (décrit par Stephens, R.J., Brit. J. Pharmacol. 49, 146, (1973).

Les composés de l'invention favorisent la prise de nourriture des animaux, dans ce test, comportement reflet d'une activité anxiolytique.

2. L'activité antidépressive a été déterminée par 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).

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 2 à 10 mg/kg par voie i.p.

Ces données montrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement de diverses affections, en particulier pour le traitement de diverses affections du système nerveux central et pour le traitement de la dépression.

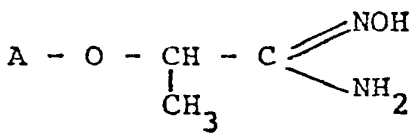
Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale, endo-rectale, par exemple sous forme de comprimés, de dragées, de gélules, de solutions buvables ou injectables, etc... avec tout excipient approprié.

La posologie quotidienne peut aller de 5 à 500 mg.

fin

Revendications

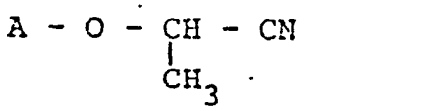
1. Dérivés de propionamidoxime sous la forme de racémates ou d'isomères optiquement actifs, répondant à la formule I



dans laquelle A est un radical tétrahydronaphtyle ou dihydronaphtyle ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que A est le radical tétrahydro-5,6,7,8 naphtyle-1, dihydro-5,8 naphtyle-1 ou dihydro-7,8 naphtyle-1.

3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un nitrile (II)



avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, A ayant la même signification que dans la revendication 1.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé spécifié dans la revendication 1 ou la revendication 2.