

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

②①

N° 81 05771

Se référant : au brevet d'invention n° 79 30769 du 14 décembre 1979.

⑤④ Dérivés de fluorophénacyl-amine et leur utilisation en thérapeutique.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 91/02; A 61 K 31/135.

②② Date de dépôt..... 23 mars 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 24-9-1982.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : LABORATOIRE L. LAFON, résidant en France.

⑦② Invention de : Louis Lafon.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

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

Dérivés de fluorophénacyl-amine et leur utilisation en thérapeutique.

La présente addition concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés de fluorophénacyl-amine. Elle concerne également leur utilisation en thérapeutique, notamment en tant que principes actifs agissant sur le SNC.

La présente addition vise plus précisément un nouveau dérivé selon la formule I du brevet principal $\overline{\text{R}} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; A = CHOH; et F en position para $\overline{\text{F}}$, le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol, et ses sels d'addition.

Le brevet principal concerne des dérivés de fluorophénacyl-amine de formule I choisi parmi l'ensemble comprenant les N-(4-fluorophénacyl)-isopropylamine, N-(2-fluorophénacyl)-tertiobutylamine, 1-(2-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et leurs sels d'addition (sels d'addition d'acide et sels d'ammonium).

Des composés du type 2-amino-1-(halogénophényl)-1-éthanol sont inclus dans la formule du brevet français n° 1 503 517 et présentés comme agents antidiurétiques. Or il convient de remarquer que ce brevet français ne décrit aucun dérivé (1-(fluorophényl), 1-(chlorophényl), 1-(bromophényl) et 1-(iodophényl), ni ne suggère leurs actions potentielles sur le SNC.

On sait que l'on a déjà décrit des dérivés de fluorophénacyl-amine appartenant à la famille des 2-amino-1-(fluorophényl)-1-éthanol. On connaît en particulier de l'article de A.M. LANDS, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 106, 440-443 (1952), le 1-(3-fluorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol et le 1-(3-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol, et de l'article de L. VILLA et al., Il Farmaco Ed. Scientifica, 24 (N° 3), 329-340 (1969), le 1-(4-fluorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol et le 1-(2-fluorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol. Ces produits fluorés connus agissent sur le SNC mais présentent, en particulier, l'inconvénient d'être soit dénués d'effet antiagressif, soit faiblement antiagressifs.

On vient de trouver que le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels sont au moins aussi intéressants en thérapeutique que les produits objet du brevet principal en raison de leurs propriétés antiagressives, et qu'ils se distinguent des produits fluorés connus des articles précités par lesdites propriétés antiagressives.

On propose donc à présent un dérivé de fluorophénacylamine appartenant à la famille des 2-amino-1-(fluorophényl)-1-éthanol et choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition.

Par sels d'addition, on entend ici les sels d'addition obtenus par réaction de la base libre avec un acide minéral ou organique, et les sels d'ammonium. Parmi les acides utilisables pour salifier la base libre, on peut notamment citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, acétique, propionique, oxalique, fumarique, maléique, succinique, benzoïque, cinnamique, mandélique, citrique, malique, tartrique, p-toluènesulfonique et méthanesulfonique. Parmi les composés permettant d'obtenir des sels d'ammonium, on peut citer notamment ICH_3 et ClCH_3 .

Le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol peut être préparé selon un procédé connu en soi en mettant en oeuvre des mécanismes réactionnels classiques. Il peut être préparé en particulier selon le procédé préconisé dans le brevet principal, ou selon le procédé donné ci-après à l'exemple 1.

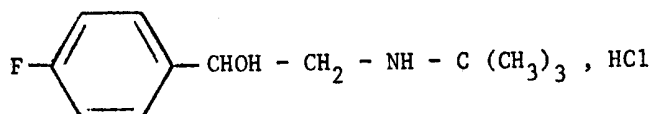
Le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutyl-amino-1-éthanol et ses sels d'addition sont actifs sur le SNC. Ils agissent en particulier sur le SNC en tant qu'agents sédatifs, antidépresseurs et antiagressifs. Ils présentent en outre des effets cardiovasculaires intéressants sur le plan thérapeutique.

On préconise une composition thérapeutique, utile notamment dans le traitement des dépressions et des états agressifs, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de fluorophénacylamine choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition non toxiques,

l'ingrédient actif étant bien entendu administré à une dose pharmaceutiquement efficace.

EXEMPLE 1.-

Obtention du chlorhydrate de 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol.



(numéro de code CRL 40854)

On dissout 50 g (0,289 mole) d' α -chloro-p-fluoroacétophénone dans 900 ml de méthanol. On refroidit à -5°C et on ajoute 5,80 g de NaBH_4 . On laisse en contact pendant 1 h puis on ajoute 10 ml d'acide acétique. On ajoute 151 ml de tertibutylamine et on porte au reflux pendant 12 h. On évapore à sec et reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau distillée. On filtre la base libre qui a cristallisé et par recristallisation dans l'hexane on obtient 39 g (rendement : 63 %) de 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol. F = 117°C .

On dissout cette base dans l'éther diéthylique, précipite le chlorhydrate au moyen d'éthanol chlorhydrique. Par filtration et séchage sous vide sur P_2O_5 on obtient 44 g (rendement 61 %) de CRL 40854. F = 176°C .

EXEMPLE 2.-

En procédant comme indiqué dans la préparation III du brevet principal, mais en remplaçant la N-(2-fluorophénacyl)-tertiobutylamine, par la N-(4-fluorophénacyl)-tertiobutylamine, on obtient le CRL 40854.

On a résumé ci-après les résultats des essais qui ont été effectués chez l'animal, le CRL 40854 en solution dans l'eau distillée étant administré par voie intrapéritonéale sous un volume de 20 ml/kg chez la souris mâle et de 5 ml/kg chez le rat.

1°) - Toxicité :

La dose maximale non mortelle, DL-0, est supérieure à 128 mg/kg et inférieure à 256 mg/kg chez la souris.

2°) - Action sur le SNC :

5 En procédant selon les modalités opératoires données dans le brevet principal pour le CRL 40827 on observe ce qui suit :

- Interaction avec l'apomorphine.

10 Aux doses de 16 et 64 mg/kg chez la souris, le CRL 40854 s'oppose modérément à l'action hypothermisante de l'apomorphine sans modifier le comportement de verticalisation et les stéréotypies.

Chez le rat le CRL 40854 ne modifie pas les stéréotypies induites par l'apomorphine.

- Interaction avec l'amphétamine.

15 Aux doses de 8 et 32 mg/kg le CRL 40854 potentialise la durée des stéréotypies amphétaminiques.

- Interaction avec la réserpine.

Aux doses de 4, 16 et 64 mg/kg le CRL 40854 antagonise modérément l'hypothermie réserpinique sans modifier le ptosis.

20 - Interaction avec l'oxotrémorine.

Aux doses de 16 et 64 mg/kg le CRL 40854 aggrave l'effet hypothermisant de l'oxotrémorine. Il ne modifie pas les tremblements et les signes de stimulation cholinergique périphérique.

25 - Action sur le test des quatre plaques, la traction et l'électrochoc.

Comme le CRL 40827, le CRL 40854 n'entraîne pas d'augmentation du nombre de passages punis et ne provoque pas de déficit moteur majeur. En revanche, il ne modifie pas les effets convulsivants de l'électrochoc.

30 - Action sur la motilité spontanée.

A forte dose (64 mg/kg), le CRL 40854 diminue modérément la motilité spontanée de la souris.

- Action vis-à-vis de quelques comportements perturbés par divers agents.-

a) Motilité réduite par habitude à l'enceinte.

Le CRL 40854 ne provoque pas de reprise nette de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

b) Motilité réduite par agression hypoxique.

Comme le CRL 40827, le CRL 40854 n'entraîne pas d'amélioration de la récupération motrice chez la souris.

c) Anoxie asphyxique.

Le CRL 40854 ne modifie pas l'apparition des convulsions et la mort consécutives à une anoxie provoquée par curarisation.

On a résumé ci-après le protocole opératoire relatif à l'étude des propriétés antiagressives. Plus précisément on a évalué la diminution de l'agressivité intergroupes selon la technique suivante : après avoir séjourné pendant 3 semaines de part et d'autre d'une cloison opaque séparant leur cage par le milieu, des groupes de trois souris mâles de 20 g chacune environ reçoivent par voie intrapéritonéale les produits à tester, en solution dans de l'eau distillée, les animaux témoins ne recevant que de l'eau distillée par voie I.P. Une demi-heure plus tard, les deux groupes d'une même cage sont réunis par retrait de la cloison opaque et on note le nombre de combats qui surviennent en 10 minutes. On a utilisé trois cages pour chaque produit à tester et six cages pour le lot témoin.

Les résultats du tableau I ci-après donnent la diminution de l'agressivité intergroupes par rapport au lot témoin, tous les produits à tester (CRL 40854, produits selon le brevet principal, et produits fluorés connus des articles de A.M. LANDS et de L. VILLA et al. précités) ayant été administrés à la dose de 8 mg/kg par voie I.P. Ces résultats démontrent :

(i) que le CRL 40854 a comme les composés selon le brevet principal (CRL 40727, CRL 40828, CRL 40827 et CRL 40827 A), un effet

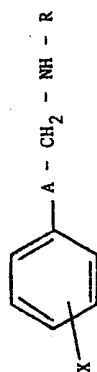
antiagressif nettement supérieur à celui des produits connus (CP1 à CP4), et

(ii) qu'il n'y a pas de relation structure-activité.

5 En conclusion, le CRL 40854, qui diminue l'agressivité intergroupes chez la souris, présente un ensemble de résultats surprenants par rapport aux agents sédatifs et antidépresseurs classiques.

10 En clinique, le CRL 40854 a donné en tant qu'agent antidépresseur, de bons résultats chez l'homme par administration orale de 2 à 3 doses quotidiennes de 5 à 10 mg chacune.

TABLEAU I



Produit	N° de code	X	A	R	dose (mg/kg)	diminution de l'agressivité intergroupes
Ex.1 (a)	CRL 40854	4-F	CHOH	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8	69 %
Produits selon le brevet principal	CRL 40727 (a)	4-F	CO	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	8	75 %
	CRL 40828 (a)	2-F	CO	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8	61 %
	CRL 40827 (a)	2-F	CHOH	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8	76 %
	CRL 40827A (b)	2-F	CHOH	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8	78 %
CP 1 (a) (c)	-	3-F	CHOH	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	8	5 %
CP 2 (a) (c)	-	3-F	CHOH	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8	31 %
CP 3 (a) (d)	CRL 40853	4-F	CHOH	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	8	40 %
CP 4 (a) (d)	-	2-F	CHOH	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	8	6 %

NOTES - (a) : chlorhydrate ; (b) : fumarate ; (c) décrit par A.M. LANDS ; (d) : décrit par L. VILLA et al.

REVENDEICATIONS

1. Nouveau dérivé de fluorophénacyl-amine selon la formule I de la revendication 1 du brevet principal, utile notamment en thérapeutique et appartenant à la famille des 2-amino-1-(fluorophényl)-1-éthanols, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition.

2. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un principe actif selon la revendication 1, choisi parmi l'ensemble constitué par le 1-(4-fluorophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanols et ses sels d'addition non toxiques.