

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 79 18357

⑤④ Nouvelles imines dérivées de l' amino-5-benzodioxole-1,3 utiles comme médicaments.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 317/66; A 61 K 31/36.

②② Date de dépôt..... 16 juillet 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 6 du 6-2-1981.

⑦① Déposant : LABORATOIRES SARGET SA, résidant en France.

⑦② Invention de : Marie-Hélène Creuzet, Claude Feniou, Gisèle Prat et Henri Pontagnier.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

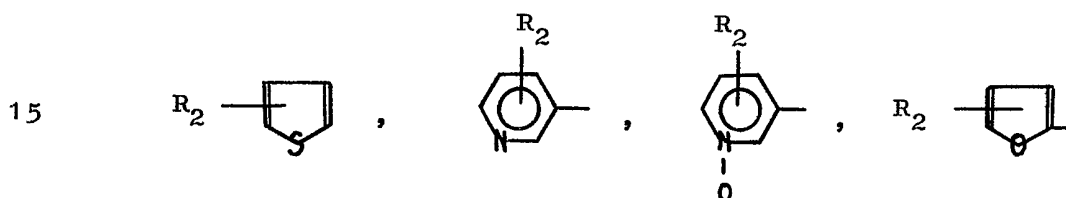
⑦④ Mandataire : Mme Francis Tajan, Laboratoires Sarget SA,
av. du Président-J.-F.-Kennedy, 33701 Mérignac.

La présente invention concerne de nouvelles imines dérivées de l'amino-5 benzodioxole-1,3, utiles comme médicaments.

On connaît déjà des dérivés de l'amino-5 benzodioxole-1,3 ; en particulier le brevet français n° 75 21504 déposé le 9 juillet 1975 concerne des amino-3 3H-isobenzofurannones N-substituées contenant le reste amino-5 benzodioxole-1,3. Nous décrivons maintenant de nouveaux dérivés de formule générale :



avec R_1 = reste hétérocyclique insaturé tel que :



et R_2 = H ou un ou plusieurs substituants tels que CH_3 , halogène, nitro.

20 Ces produits sont utiles en thérapeutique du fait de leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires et présentent l'avantage d'être pratiquement dénués d'activité ulcérogène contrairement aux anti-inflammatoires classiques.

Ils sont obtenus de façon générale par une réaction mettant en jeu l'amino-5 benzodioxole-1,3 et l'aldéhyde $R_1\text{CHO}$ avec R_1 ayant la signification indiquée ci-dessus, dans un solvant approprié tel que le benzène, l'eau produite au cours de la réaction étant éliminée au fur et à mesure de sa formation.

La mise en oeuvre de l'invention sera expliquée de façon plus précise dans les exemples suivants.

EXEMPLE 1 :

Synthèse du N-thiénylidèneamino-5 benzodioxole-1,3 :

Le mélange de 10 g d'amino-5 benzodioxole-1,3, 11 g de thiophénecarboxaldéhyde-2 et 70 cm^3 de benzène est chauffé à 120°C sous agitation. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un piège de Dean-Stark. Le benzène est éliminé par évaporation et l'imine distillée.

Caractéristiques :

Masse moléculaire : 231

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$

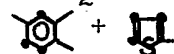
40 Solide jaune ; insoluble dans l'eau

F = 62° C.

Spectre de RMN dans CDCl_3 étalon interne TMS

5,9 ppm singulet 2 protons $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$

6,6 - 7,5 ppm massif complexe 6 protons



8,5 ppm singulet 1 proton $-\text{CH}=\text{N}-$

EXEMPLE 2 :

Synthèse du N-(méthyl-5 thiénylidène-2) amino-5 benzodioxole-1,3 :

Le mélange de 10 g d'amino-5 benzodioxole-1,3, 12 g de méthyl-5 thiophène carboxaldéhyde-2 et 70 cm^3 de benzène est chauffé à 120 °C sous agitation. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un piège de Dean-Stark. Le benzène est éliminé par évaporation et l'imine purifiée par distillation. Rendement 90 %.

15 Caractéristiques :

Masse moléculaire : 245

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

Poudre jaune ; insoluble dans l'eau

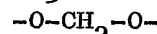
F = 73 °C.

Spectre RMN dans CDCl_3 étalon interne TMS

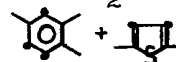
20 2,5 ppm singulet 3 protons



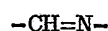
5,8 ppm singulet 2 protons



6,5 - 7,2 ppm massif complexe 5 protons



8,3 ppm singulet 1 proton



EXEMPLE 3 :

25 Synthèse du N-(pyridylidène-3) amino-5 benzodioxole-1,3 :

Ce produit est synthétisé comme les deux précédents à partir d'un mélange de 10 g d'amino-5 benzodioxole-1,3, 10 g de pyridine carboxaldéhyde-3 et 70 cm^3 de benzène.

Caractéristiques :

30 Masse moléculaire : 226,2

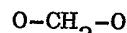
Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

Solide jaune, insoluble dans l'eau

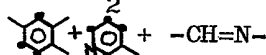
F = 91 °C.

Spectre de RMN dans CDCl_3 étalon interne TMS.

5,9 ppm singulet 2 protons



35 6,7 - 9 ppm massif complexe 8 protons



(singulet à 8,4 ppm)

EXEMPLE 4 :

Synthèse du N-(méthyl-3 thiénylidène-2) amino-5 benzodioxole-1,3 :

40 Cette imine est synthétisée comme décrit dans l'exemple 2.

Après distillation elle est dissoute dans l'éther éthylique auquel de l'éther de pétrole est rajouté pour la faire cristalliser. Elle est ensuite filtrée et séchée sous vide à 50 °C. Rendement 85 %.

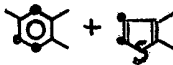
Caractéristiques_:

5 Masse moléculaire : 245 Formule brute : $C_{13}H_{11}NO_2S$

Poudre jaune, insoluble dans l'eau

F = 69 °C.

Spectre de RMN dans $CDCl_3$ étalon interne TMS.

	2,4 ppm	singulet	3 protons	CH_3
10	5,9 ppm	singulet	2 protons	$-O-CH_2-O-$
	6,6 - 7,4 ppm	massif complexe	5 protons	
	8,5 ppm	singulet	1 proton	$-CH=N-$

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES :

15 Les pourcentages de mortalité induits par les produits de la présente invention administrés par voie orale chez la souris Swiss sont représentés dans le Tableau 1. Les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques sont stabulés en salle climatisée 24 à 48 heures avant le début de l'expérimentation. Ils sont répar-

20 tis en lots de 5 mâles et 5 femelles. Chez les animaux à jeun depuis 24 heures, les substances sont administrées par voie intragastrique en suspension dans un julep gommeux à 6 % sous un volume équivalent à 0,1 ml par 10 g de poids d'animal. Après traitement les animaux

25 sont observés pendant une heure puis toutes les heures pendant la première journée ; ils restent en observation pendant deux semaines avant d'être sacrifiés et autopsiés.

Tableau 1
Toxicité chez la souris

30	Produit de l'exemple	% de mortalité en fonction de la dose exprimée en mg/kg							
		500	750	1000	1250	1500	1750	2000	3000
35	1			0		20		60	70
	2		10	20	0	60			
	3	0		10				100	
	4		10	10		60	20	20	

La toxicité des produits de l'exemple 2 et 3 a été déterminée chez le rat Wistar. Le protocole suivi est le même que celui

40

décrit pour la souris à la seule exception près que le produit est administré sous un volume équivalent à 0,5 ml pour 100 g de poids de rat. Le produit de l'exemple 2 ne détermine aucune mortalité à 1500 mg/kg. Le produit de l'exemple 3 n'entraîne aucune mortalité à 2000 mg/kg et 20 % de mortalité à 3000 mg/kg.

L'activité analgésique a été déterminée chez la souris mâle Swiss en utilisant comme agent nociceptif la phénylbenzoquinone (PBQ) (variante de la méthode de Siegmund & coll. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1975, 95, 729-31). Vingt cinq minutes après avoir administré par voie orale les produits à éprouver en suspension dans un julep gommeux à 6 %, on injecte la solution de PBQ puis on observe les souris au bout de 5 minutes pendant les 5 minutes suivantes. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2. La DE 50 est déterminée par la méthode de Lichfield & Wilcoxon.

Tableau 2

Produit de l'ex- emple	% d'activité analgésique en fonction de la dose exprimée en mg/kg								
	50	75	100	125	150	200	250	300	DE 50
1			34	43	69	73			130 (99 - 171)
2			19			49	51	40	
3	23		44			65		92	110 (67 - 179)
4		21	40		37	62		67	170 (107 - 270)

Le Tableau 3 donne les pourcentages d'activité inhibitrice de l'oedème à la carragénine. L'inflammation est induite chez le rat mâle Wistar par injection de 0,1 ml d'une suspension à 0,5 % de carragénine dans du sérum physiologique, dans le faisceau musculaire de la région métatarsienne de la patte postérieure de l'animal. La substance à éprouver est administrée par voie orale en même temps que la carragénine ou 30 ou 60 minutes avant la carragénine. L'oedème est mesuré par pléthysmométrie 3 heures après l'administration de carragénine.

Tableau 3

Traitement	Moment d'administration du produit	% d'activité inhibitrice de l'œdème à la carragénine en fonction de la dose exprimée en mg/kg										
		25	50	75	100	125	150	200	225	300	400	450
Produit de l'exemple 1	T ₀	19	41		52			56			58	
Produit de l'exemple 2	T ₀				30		64	33		59		
	T ₀ - 30			21			47			61		
	T ₀ - 60			15			26		49	66		
Produit de l'exemple 3	T ₀				57 29			28 36			55 39	
	T ₀ - 30	34	41 38	44	50 41		53	66			67 72	
	T ₀ - 60	25	42	40	39			58			69	
Produit de l'exemple 4	T ₀			35			35			68		
Aspirine	T ₀			40			46			68		64
Acide niflumique	T ₀			37	27	40	37 59					

5 10 15 20 25 30 35 40

Le Tableau 4 indique les pourcentages d'activité inhibitrice de l'oedème à la sérotonine. Chez le rat Wistar l'inflammation est induite par l'injection intrapédieuse de 0,1 ml d'une solution à 0,02 % de sérotonine dans du sérum physiologique. La substance à éprouver est administrée par voie orale 30 minutes avant la sérotonine et l'oedème est mesuré par pléthysmométrie 1 heure après son déclenchement.

Tableau 4

Produit de l'exemple	% d'activité inhibitrice en fonction de la dose exprimée en mg/kg		
	100	200	400
2	39	29	37
3	27	21	26

Le Tableau 5 représente l'activité vis à vis des granulomes à la carragénine. Des rats mâles Wistar de 130 à 150 g reçoivent dans la région médiane de la peau du dos une injection sous cutanée de 0,5 ml d'une suspension aqueuse de carragénine à 2 %. La substance à éprouver est administrée en deux doses l'une 30 minutes avant, l'autre 6 heures après l'injection de carragénine. Au bout de 24 heures les rats sont sacrifiés et les granulomes prélevés et pesés avant et après un séchage de 24 heures à 50 ° C. La différence des poids des granulomes humides-granulomes secs représente l'exsudat.

Tableau 5

5	Produit de l'exemple	Dose en mg/kg administrée 2 fois	Poids du granulome humide		Poids du granulome sec		Exsudat	
			% activité	% animaux protégés à 30 %	% activité	% animaux protégés à 30 %	% activité	% animaux protégés à 30 %
10	1	200	6	12,5	1	12,5	6	12,5
15	2	100	32 15	62 25	34 14	62 25	31	62
		150	5 22	25 14	1 24	25 14	6 22	25 14
		200	39 24	75 50	41 22	75 50	39	75
		300	18	25	9	25	18	2
20	3	100	15 25	25 37	12 22	12 25	15 25	25 37
25		200	27 33 34	37 75 71	27 32 33	37 75 71	27 34 38	37 75 71
		250	36	75	33	62	36	75
		300	35 43	87 75	37 41	62 75	35 43	87 75
30	4	100	20,5	38	16	31	21	38
		200	34	71	31	64	34,5	71
		300	44,5	75	42,5	67	44,5	75
35	Acide niflumique	25	42,5	100	41,5	87	42,5	100

Ces résultats ont permis de calculer pour les produits des exemples 2 et 3 les DA 50 (doses protégeant 50 % des animaux à 30 % vis à vis des poids des granulomes humides). Celles-ci sont respectivement de 175 (142 - 215) et 175 (150 - 205) mg/kg.

Le tableau 6 indique les activités vis à vis des granulomes au pellet de coton. Deux pellets de coton de 70 mg sont implantés sous la peau du dos de rats mâles Sprague-Dawley anesthésiés à l'éther. A partir du lendemain le produit est administré par voie orale tous les jours pendant 10 jours. Les rats sont sacrifiés et les pellets prélevés puis pesés avant et après séchage à 50 ° C pendant 24 heures. On prend en considération le poids obtenus après déduction des poids des implants. Les moyennes des quantités ainsi calculées sont déterminées par lot et comparées aux moyennes du lot témoin.

Tableau 6

Produit de l'exemple	dose en mg/kg	% d'inhibition vis à vis des :	
		pellets humides	pellets secs
2	150	12	5
	300	17	23
3	150	0	5
4	150	13	10
	300	14	19
Acide niflumique	50	3	12

L'activité ulcérigène est déterminée chez le rat femelle Wistar d'après une variante de la technique décrite par J.M. LWOFF J. Pharmacol., 1971, 2, 1, 81-3. La substance à éprouver est administrée quotidiennement pendant 3 jours à des animaux mis à la diète hydrique. Les estomacs sont prélevés après 1, 2 et 3 jours de traitement et les ulcérations cotées de 0 à 4. L'indice d'ulcération est calculé pour chaque lot d'animaux comme étant le

produit (moyenne des cotations x pourcentage d'animaux atteints) en distinguant les ulcérations aiguës des ulcérations en voie de cicatrisation. Les résultats sont représentés dans le Tableau 7.

Tableau 7

5	<u>Traitement</u>	<u>Dose administrée en mg/kg</u>	<u>Indice d'ulcération</u>					
			aigue			en voie de cicatrisation		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 1	Jour 2	Jour 3
10	Témoins		0	1	36	0	0	2
	Produit exemple 2	150	6	2	48	0	6	28
15	Produit exemple 3	150	6	20	33	0	6	12
	Produit exemple 4	150	0	0	72	0	8	16
20	Acide niflumique	100	330	1	119	0	400	378

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, les produits faisant l'objet de la présente invention sont utiles en thérapeutique dans le traitement des affections à composantes algique et inflammatoire. A titre d'exemple ces produits peuvent être prescrits en rhumatologie (par exemple, rhumatismes inflammatoires et dégénératifs, atteintes articulaires et abarticulaires, crises aiguës de goutte), en traumatologie (par exemple, entorses, fractures, luxations, tendinites), en chirurgie (douleurs pré et post-opératoires, en rééducation fonctionnelle, en dermatophlébologie (phlébites, périphlébites, varices, ulcérations cutanées), ainsi que dans les pathologies douloureuses et inflammatoires dentaires, ORL, cancéreuses, viscérales, vasculaires, neurologiques etc...

Ces produits peuvent être administrés, en association avec les excipients usuels, par les voies orale, rectale, percutanée sous de nombreuses formes galéniques telles que comprimés,

gélules, suppositoires, pommades, gels.

Les formes orales contiennent 100 à 500 mg de principe actif par forme unitaire, les formes rectales 100 mg à 1 g et les formes topiques 2 à 10 %. La posologie moyenne quotidienne est de 5 200 mg à 2 g de principe actif pour les voies orale et rectale.

10

15

20

25

30

35

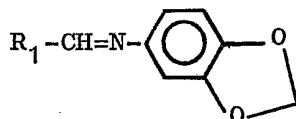
40

R E V E N D I C A T I O N S

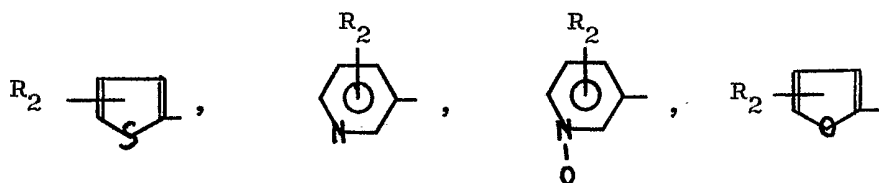
=====

1 - Nouveaux produits de formule générale :

5

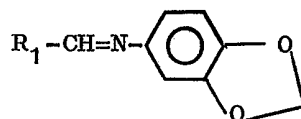
avec R_1 = reste hétérocyclique insaturé tel que :

10

15 et R_2 = H ou un ou plusieurs substituants tels que CH_3 , halogène, nitro.

2 - Nouveaux produits selon la revendication 1 de formule générale :

20

avec R_1 = , , ou .

25

3 - Procédé de préparation des produits selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'aldéhyde $R_1\text{CHO}$ (avec R_1 = , , ou)

30

et R_2 = H ou un ou plusieurs substituants tels que CH_3 , halogène, nitro) avec l'amine dans un solvant tel que le ben-

35 zène et en ce que l'on élimine l'eau au fur et à mesure de sa formation.

4 - Nouveaux médicaments utiles en thérapeutique contenant comme principe actif au moins un des produits selon les revendications 1 et 2.

40