

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑫

N° 79 03430

Se référant : au brevet d'invention n° 75 24065 du 1^{er} août 1975.

⑤④ Dérivés benzylidéniques et leur application en thérapeutique.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 119/14; A 61 K 31/195.

⑫② Date de dépôt..... 12 février 1979, à 13 h 56 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 51 du 18-12-1981.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : SYNTHELABO, résidant en France.

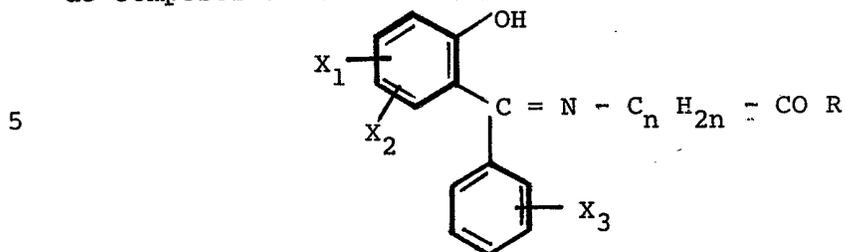
⑦② Invention de : Jean-Pierre Kaplan et Bernard Raizon.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 1^{er}, n° 76 21922; 2^e, n° 77 21445; 3^e, n° 78 05578.

Le présent certificat d'addition concerne des exemples particuliers de composés de formule (I)



dans laquelle

X_1 , X_2 et X_3 , qui sont identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, notamment le chlore ou le fluor, ou bien un radical méthyle, méthoxyle ou CF_3 ,

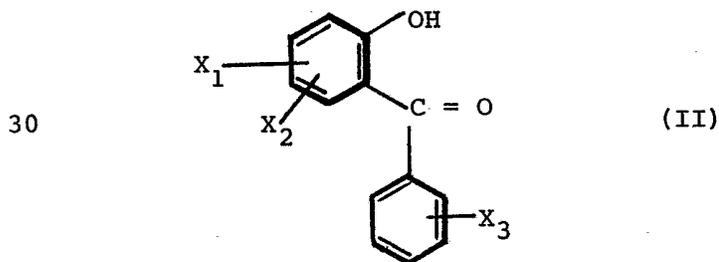
n représente un nombre entier au moins égal à 1 et au plus égal à 10 et,

R représente un radical hydroxyle, OM , NH_2 , $NH(CH_2)_3$, $COOH$, $-NH(CH_2)_3 - COOM$, (M représentant un atome de métal alcalin, en particulier le sodium), $NH(CH_2)_3 - COOC_2H_5$, NH - cycloalkyle, NH - phényle, NH - benzyle (le radical benzyle pouvant porter un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et le radical trifluorométhyle)

NH - alkyle, $N - (alkyl)_2$, $N - (alkyl) - (benzyl)$, les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

à l'exception du composé pour lequel $X_1 = X_3 = H$, $X_2 = 5-Cl$, $n = 1$ et $R = OH$.

Ces composés sont préparés; selon le procédé du brevet principal c'est-à-dire par réaction entre une cétone de formule (II)

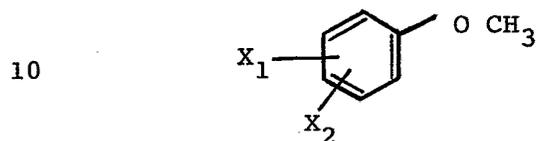


et le composé de formule (III) $\text{NH}_2 - \text{C}_n\text{H}_{2n} - \text{CO-R}$ (III), sous forme de base ou de chlorhydrate.

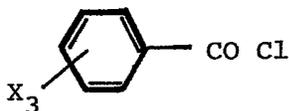
La réaction est effectuée dans un solvant alcoolique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température allant de 10°C à la température d'ébullition du solvant, en présence d'un métal alcalin ou d'un alcoolate de métal alcalin.

Les cétones (II) de départ sont préparées

1) soit à partir des composés

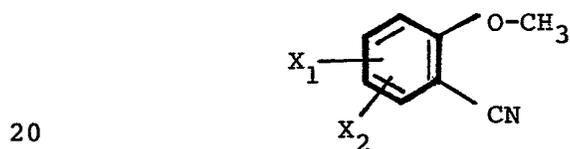


par réaction avec un composé :

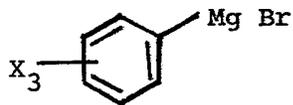


15 puis on déméthyle l'intermédiaire obtenu avec du chlorure d'aluminium ou du trichlorure de bore,

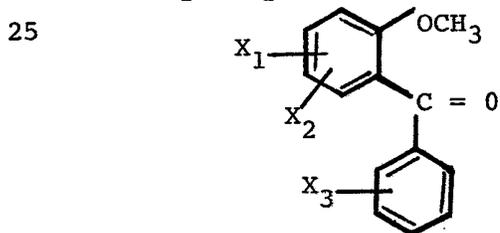
2) soit à partir des composés



que l'on fait réagir avec un composé



et on hydrolyse l'intermédiaire pour obtenir un composé



que l'on déméthyle en composé (II) à l'aide de chlorure d'aluminium ou de trichlorure de bore.

L'exemple suivant illustre l'invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN ont confirmé la structure
5 des composés.

Exemple : N- [α -(chloro-2' phényl) chloro-5 hydroxy-2 benzylidényl]
amino-4 butyramide.

On introduit dans un ballon de 1 l 5,18 g de chlorhydrate de γ -amino
butyramide en solution dans 400 ml de méthanol. On ajoute 2 g de
10 méthylate de sodium. On ajoute 10g de di-chloro-2'5 hydroxy-2 diphényl
méthanone et 200 ml d'éthanol. On évapore à sec. On reprend le
résidu dans du chloroforme, lave la phase chloroformique à l'eau.
On sèche sur $MgSO_4$. On filtre, on évapore le chloroforme à sec, on
reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on fait passer le
15 produit sur une colonne de silice. Après élution, on filtre et éva-
pore à sec. On reprend le résidu dans de l'éther, le traite au char-
bon végétal, filtre, concentre, et recristallise le solide dans un
mélange éther/éther de pétrole.

Dans le tableau suivant sont représentés les autres composés qui
20 sont préparés de la même manière.

5

10

15

20

25

Composé	X ₁	X ₂	X ₃	n	R	F (°C)
1	F-5	H	Cl-2'	3	OH	85,5-87
2	Br-5	H	H	3	ONa	247-8
3	Br-5	H	Cl-4'	3	ONa	230
4	Cl-5	H	Cl-4'	3	ONa	> 250
5	Br-5	H	Br-4'	3	ONa	> 250
6	Cl-5	H	Br-4'	3	ONa	> 235
7	F-5	H	Cl-4'	2	ONa	> 240
8	F-5	H	Cl-4'	2	NH ₂	157-8
9	Cl-5	H	H	3	NH ₂	125-6
10	H	H	CH ₃ O-2'	3	NH ₂	119-20
11	F-5	H	Cl-4'	1	OH	192-3
12	F-5	H	Cl-4'	4	ONa	> 300
13	F-5	H	Cl-4'	3	OH	98-9
14	F-5	H	Cl-4'	4	NH ₂	140-1
15	Cl-5	H	F-4'	3	NH ₂	140-1
16	Cl-5	H	F-4'	3	OH	127-8
17	F-5	H	CF ₃ -4'	3	ONa	> 250
18	Cl-5	H	Cl-2'	3	OH	102
19	Cl-5	H	Cl-2'	3	NH ₂	104
20	Br-5	H	Br-2'	3	NH ₂	133
21	Br-5	H	Br-2'	3	OH	138
22	Br-5	H	Cl-2'	3	OH	118-119
23	Br-5	H	Cl-2'	3	NH ₂	131-132
24	Br-5	H	Cl-2'	3	OH	130-131
25	Br-5	H	Cl-2'	3	NH ₂	125-126
26	Cl-5	H	Br-2'	3	NH ₂	118-119
27	Cl-2	Cl-5	Cl-2'	3	NH ₂	135-136
28	Cl-2	Cl-5	Cl-2'	3	OH	149-150

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
5 50% des animaux varie de 400 à >1000 mg/kg par voie intrapéritonéale.

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 ses effets convulsivants et
10 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. Elle varie de 30 à 80 mg/kg par voie intrapéritonéale.

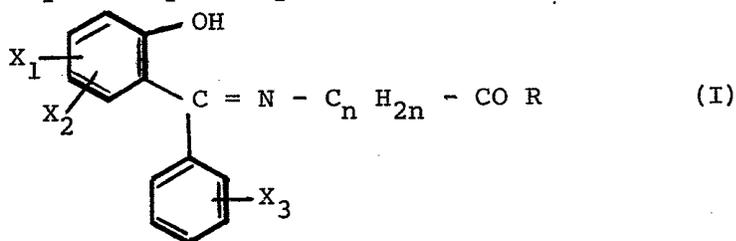
15 Les composés de l'invention sont actifs comme anticonvulsivants. Ils sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement de diverses maladies du système nerveux central, par exemple pour le traitement des psychoses et de certaines maladies neurologiques.

20 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.

25 La posologie quotidienne peut aller de 100 à 1500 mg.

Revendications

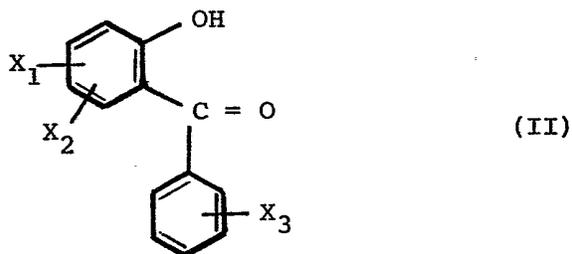
1. Dérivés benzylidéniques répondant à la formule (I)



dans laquelle X_2 est H, et

- lorsque X_1 est Br-5, X_3 est Cl-4', H, Br-4' ou Cl-2' et R est NH_2 , OH ou ONa et n est 3
- lorsque X_1 est Cl-5, X_3 est Cl-4', Br-4', H, F-4' ou Cl-2' et
10 R est NH_2 , OH ou ONa,
- lorsque X_1 est F-5, X_3 est Cl-4' et n est 1,2 ou 4 et R est OH, ONa ou NH_2 ,
- lorsque X_1 est F-5, X_3 est Cl-2' ou CF_3 -4', n est 3 et R est ONa ou OH.

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



avec un composé de formule (III) $NH_2 - C_n H_{2n} - COR$ sous forme de base ou de chlorhydrate.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans la revendication 1.