

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 459 800

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑫

N° 79 16050

Se référant : au brevet d'invention n° 73 35379 du 3 octobre 1973.

⑤4 Enantiomères du dihydro-4,5 phényl-1 époxy-1,4, 1 H, 3 H- [1-4] oxazépino [4-3a] benzimidazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 498/18; A 61 K 31/55.

⑫② Date de dépôt..... 22 juin 1979, à 14 h 48 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° 3 du 16-1-1981.

⑦① Déposant : DELALANDE SA, Société anonyme, résidant en France.

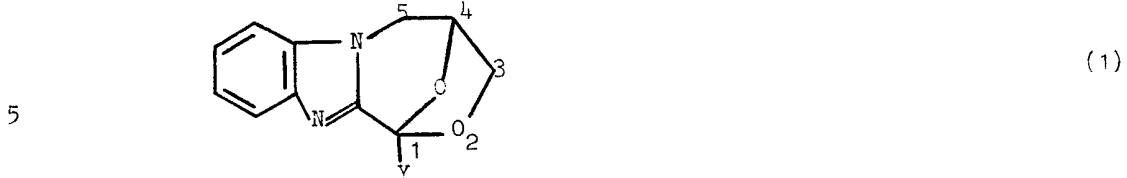
⑦② Invention de : Patrick Guerret.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

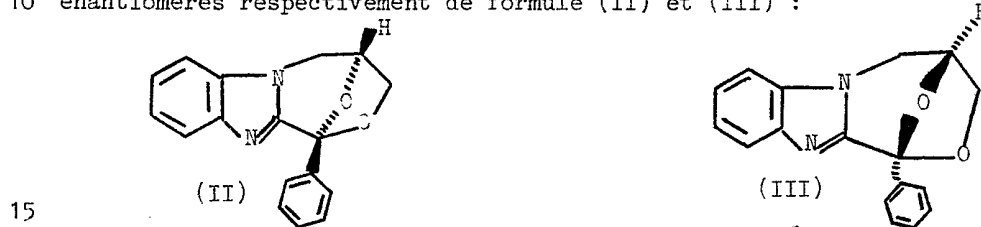
Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Le brevet principal n° 73 35379 a notamment pour objet le composé de formule:



dans laquelle Y représente un noyau phényle, c'est-à-dire le dihydro -4,5 phényl-1 époxy-1,4, 1H, 3H - [1-4] oxazépino [4-3a] benzimidazole connu pour ses propriétés analgésiques sous le nom d'OXAPADOL. Ce composé est en fait un mélange de deux

10 énantiomères respectivement de formule (II) et (III) :



l'énantiomère de formule (II) étant de configuration [1S - 4R] dextrogyre et l'énantiomère de formule (III) étant de configuration [1R - 4S] lévogyre.

La présente demande de certificat d'addition a précisément pour objet ces deux énantiomères.

20 En effet, il a pour intéressant d'obtenir de manière spécifique chacun de ces deux énantiomères et, l'étude pharmacologique de ces derniers chez l'animal de laboratoire a révélé que seul le composé de formule (III) et de configuration lévogyre [1R - 4S] présentait une activité analgésique vraiment importante. Cette activité a été mise en évidence par le test de la

25 phénylbenzoquinone effectué selon le protocole de E. SIEGMUND modifié par TH. LINEE et C. GOURET et exposé dans J. Pharmacol. (Paris) 3, (4), 5 13, (1972). Les résultats ainsi obtenus avec les composés de formules (II) et (III) ainsi qu'avec l'OXAPADOLE sont rassemblés dans le tableau ci-après.

TABLEAU

30

Composé testé	toxicité chez la souris DL 50 (mg/kg/p.o.)	test à la phénylbenzoquinone		
		Dose administrée (mg/kg/p.o.)	Effet à 30 minutes (%)	Effet à 60 minutes (%)
(II)	1800	100	-	23
(III)	1800	30	50	-
		60	-	50
OXAPADOLE	1850	27	50	-
		50	-	50

40

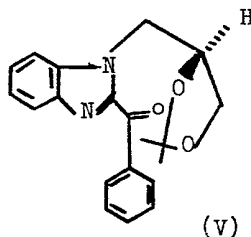
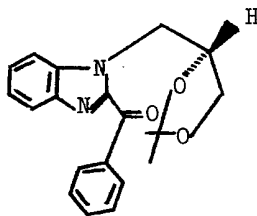
Comme le montre le tableau ci-dessus, l'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet en particulier l'utilisation du composé de formule (III) en thérapeutique comme agent analgésique et notamment pour le traitement des douleurs inflammatoires et d'origines diverses.

5 La présente demande de certificat d'addition a donc également pour objet l'application thérapeutique de l'isomère de configuration [1R - 4S] lévogyre de l'OXAPADOLE.

Il sera administré :

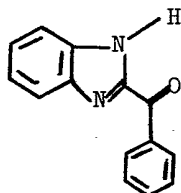
- par voie orale sous forme de comprimés, dragées ou gélules contenant 10 jusqu'à 250 mg de principe actif (1 à 6 par jour) ou sous forme de gouttes contenant jusqu'à 2 % de principe actif (20 à 60 gouttes, 1 à 4 fois par jour),
- par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant jusqu'à 100 mg de principe actif (1 à 3 par jour), ou
- par voie rectale sous forme de suppositoires contenant jusqu'à 250 mg 15 de principe actif (1 à 3 par jour).

Enfin, la présente demande concerne le procédé de préparation des deux énantiomères évoquées ci-dessus. Ce procédé consiste à ouvrir en milieu acide, le cycle dioxolannique du composé de formule (IV) et de configuration (R) ou du composé de formule (V) et de configuration (S) :

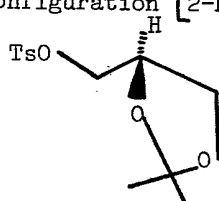
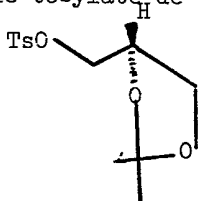


25 puis à cycliser les diols intermédiaires obtenus par l'acide paratoluène sulfonique en milieu solvant organique tel que le benzène.

Les composés de formules (IV) et (V), nouveaux, sont quant à eux obtenus par condensation du benzoyl-2 benzimidazole de formule :



35 respectivement avec le tosylate de formule (VII) et de configuration [2-S] dextrogyre et le tosylate de formule (VIII) de configuration [2-R] lévogyre :



décrits par WENDEL L. NELSON et coll. dans la revue J. Org. Chem. 42, (6), 1006, (1977).

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

5 Préparation du dihydro-4,5 phényl-1 époxy-1,4, 1H, 3H, [1-4] oxazépino [4-3a] benzimidazole lévogyre [1R-4S]

Composé de formule (III)

1ère étape : [Diméthyl-2,2 dioxolanne [1-3] -yl méthyl-4] -1 benzoyl-2 benzimidazole [S]

10 Composé de formule (V)

A une solution de 16,7 g de benzoyl-2 benzimidazole (VI) dans 100 ml de diméthyl formamide, on ajoute lentement 3,3 g d'hydrure de sodium à 55 %. On laisse en contact 20 mn, puis on porte la solution à 90°C et on ajoute en 15 mn une solution de 27,2 g de diméthyl-2,2 tosyloxy méthyl-4 dioxolanne-1,3 (VIII). On laisse 15 en contact 80 heures à 95°C, puis on dilue par de l'eau, sature avec du chlorure de sodium, extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant, on obtient 24 g de produit brut qui est utilisé tel quel dans le stade suivant.

Par le même procédé, mais par condensation des composés de formules (VI) 20 et (VII), on obtient le composé de formule (IV) également utilisé brut dans la synthèse du composé de formule (II) correspondant.

2ème étape : Dihydro-4,5 phényl-1 époxy-1,4, 1H, 3H - [1-4] oxazépino [4-3a] benzimidazole lévogyre [1R - 4S] (III)

On agite à température ambiante pendant 2 heures une solution de 21 g du 25 composé de formule (V) obtenu à l'étape précédente, dans 300 ml d'acide chlorhydrique 2 N, puis on neutralise par du carbonate de soude, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore le résidu. Le résidu est dissous dans 300 ml de benzène, on ajoute 11,9 g d'acide paratoluène sulfonique et la solution est portée 3 heures au reflux en éliminant l'eau formée. 30 Puis la solution est concentrée, diluée par une solution aqueuse de carbonate de sodium, et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On dissout le résidu dans 200 ml d'éther éthylique et ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 5N. On filtre le précipité obtenu, le recristallise dans l'éthanol, le dissout dans de l'eau car- 35 bonatée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant et cristallise le résidu dans l'éther éthylique. On obtient ainsi 7,2 g du produit attendu.

. Rendement 41 %

. Point de fusion \nearrow 100°C (avec décomposition)

40 . $[\alpha]_D^{25} = -3.59$ (C = 5, éthanol)

- . Formule brute : $C_{17}H_{14}N_2O_2$
- . Poids moléculaire : 278,30
- . Analyse élémentaire :

5

	C	H	N
Calculé (%)	73,36	5,07	10,07
Trouvé (%)	73,57	4,86	10,17

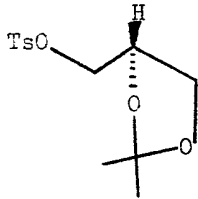
10 Par le même procédé mais par mise en oeuvre du composé de formule (IV), on obtient le composé de formule (II) de configuration [1S - 4R] dextrogyre avec un rendement de 33 %.

- . Point de fusion $\gg 100^\circ\text{C}$ (avec décomposition)
- . $[\alpha]_D^{25} = + 2^\circ 96$ (c = 5, éthanol)
- . Formule brute : $C_{17}H_{14}N_2O_2$
- . Poids moléculaire : 278,30
- . Analyse élémentaire :

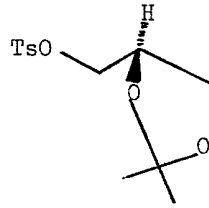
15

	C	H	N
Calculé (%)	73,36	5,07	10,07
Trouvé (%)	73,37	5,12	9 89

20



(VII)



(VIII)

5

7. A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la préparation des composés selon les revendications 1, 2 ou 3, les composés de formule (IV) et (V).