

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 79 17834**

Se référant : au brevet d'invention n° 77 13027 du 29 avril 1977.

(54)

Nouvelles hydroxyméthyl-5 axazolidinones-2, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 263/24; A 61 K 31/42.

(22)

Date de dépôt..... 10 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° 5 du 30-1-1981.

(71)

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

(72)

Invention de : Philippe Dostert, Colette Douzon, Guy Bourgerly, Claude Gouret et Gisèle Mocquet.

(73)

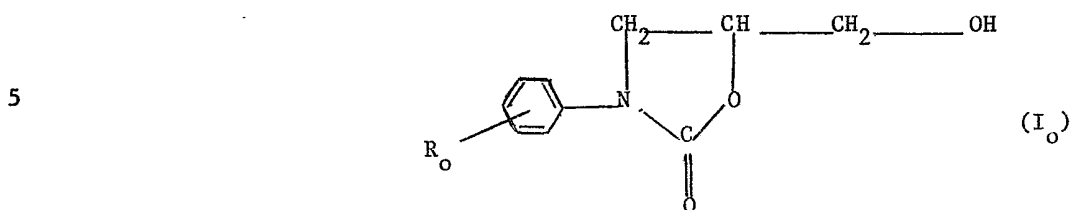
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

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

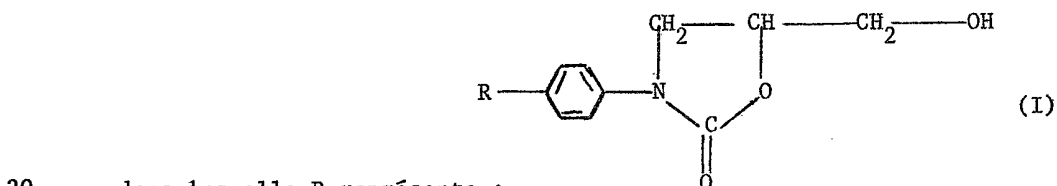
Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 1<sup>er</sup>, n° 77 18075; 2<sup>e</sup>, n° 77 26105; 3<sup>e</sup>, n° 78 15342.

La demande de brevet principal n° 77 13027 a pour objet des hydroxyméthyl-5 oxazolidinones-2 répondant à la formule :



10 dans laquelle R<sub>o</sub> représente un groupement nitro, un groupement alkoxy comportant de 1 à 3 atomes de carbone, un groupement méta-thioalkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone, un groupement méta-acyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, un atome de brome ou plusieurs groupements alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, R<sub>o</sub> ne pouvant toutefois être situé en position ortho.

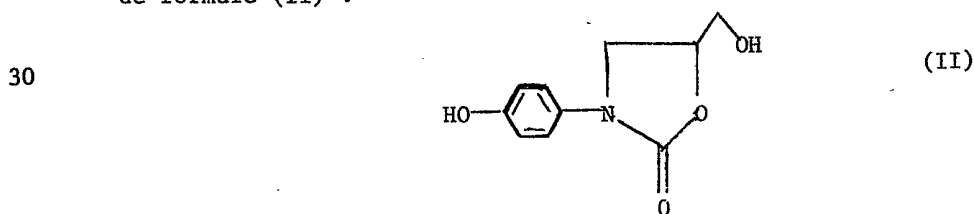
15 La présente demande concerne des composés de même structure répondant plus précisément à la formule :



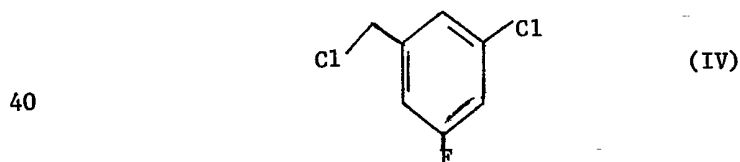
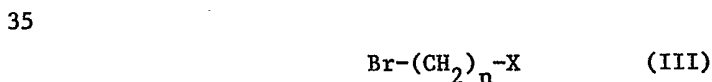
20 dans laquelle R représente :

- un groupement cyclopentyloxy, ou (chloro-3 fluoro-5) benzyloxy ;
- un groupement -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X dans lequel X représente un atome de chlore ou de brome et n prend les valeurs 4, 5 et 6 ; ou
- un groupement -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CN dans lequel m prend les valeurs 5 et 6.

25 Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente un groupement -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X et un groupement (chloro-3 fluoro-5) benzyloxy consiste à condenser le composé de formule (II) :



avec les dérivés halogénés de formules (III) et (IV) :



dans lesquelles n et X ont la même signification que dans la formule (I).

Cette condensation s'effectue de préférence au reflux dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

Le composé de formule (IV) ci-dessus est nouveau. Il est obtenu par une synthèse en plusieurs stades à partir de l'acide chloro-3 nitro-5 benzoïque qui consiste à réduire ledit acide par le diborane pour obtenir le chloro-3 nitro-5 benzèneméthanol nouveau, qui est alors réduit par le mélange fer-chlorure d'ammonium pour donner l'amino-3 chloro-5 benzèneméthanol qui, mis en réaction avec le tétrafluoroborate ( $\text{HBF}_4$  à 50%) en présence de nitrite de sodium, donne le chloro-3 fluoro-5 benzèneméthanol également nouveau. Ce dernier composé traité par le chlorure de thionyle en milieu benzénique conduit au composé de formule (IV).

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement cyclopentyloxy consiste à condenser le composé de formule (II) avec le bromocyclopentane.

Cette condensation s'effectue de préférence en solution dans le diméthylformamide, en présence d'hydrure de sodium.

Le procédé selon l'invention par la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$  consiste à traiter les composés de formule (I) dans laquelle R représente les groupements  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{Br}$  et  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_6-\text{Cl}$  par le cyanure de potassium.

Cette réaction s'effectue de préférence au reflux dans l'acétonitrile et en présence d'un catalyseur du type éther couronne (18-Crown-6).

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

Exemple 1 [(Bromo-5 pentyloxy)-4 phényl] -3 hydroxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (I)  
numéro de code : 4

On porte à reflux pendant 3 heures un mélange de 10,4 g d'(hydroxy-4 phényl)-3 hydroxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (II), de 13,5 ml de 1,5-dibromopentane et de 14 g de carbonate de potassium dans 100 ml d'acétonitrile. Puis on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans l'éther isopropylique, filtre le produit cristallisé et le chromatographie sur une colonne de silice. Elués par le mélange chloroforme 99 %, méthanol 1 %, on obtient 4 g de produit.

. point de fusion :  $82^\circ\text{C}$ .

. forme brute :  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ .

. analyse élémentaire :

|             | C     | H    | N    |
|-------------|-------|------|------|
| calculé (%) | 50,29 | 5,63 | 3,91 |
| trouvé (%)  | 50,39 | 5,32 | 3,73 |

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I et portant les numéros de code 2, 3 et 7.

Exemple 2 (cyclopentyloxy-4 phényl)-3 hydroxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (I).

5

numéro de code : 1

A une solution de 6,3 g d'(hydroxy-4 phényl)-3 hydroxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (II) dans 100 ml de diméthyl formamide, on ajoute lentement 1,5 g d'hydrure de sodium à 50 %, puis lorsque le dégagement gazeux a cessé, on ajoute 4,5 g de bromure de cyclopentyle et on porte 3 heures à 60°C. Puis on verse sur de l'eau, filtre le produit formé et le recristallise dans un mélange d'éther et d'alcool isopropylique. On obtient 2,7 g de produit.

10

. rendement : 32 %

. point de fusion : 104°C.

15

. forme brute :  $C_{15}H_{19}NO_4$ .

. poids moléculaire : 277,31.

|                         |       |      |      |
|-------------------------|-------|------|------|
| . analyse élémentaire : | C     | H    | N    |
| calculé (%) :           | 64,96 | 6,91 | 5,05 |
| trouvé (%) :            | 64,66 | 6,96 | 4,94 |

20

Exemple 3 [(cyano-5 pentyloxy)-4 phényl]-3 hydroxyméthyl-5, oxazolidinone-2 (I)

numéro de code : 5

On porte à reflux pendant 73 heures un mélange de 3,6 g de [(bromo-5 pentyloxy)-4 phényl]-3 hydroxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (I), obtenu à l'exemple 1, de 1,3 g de cyanure de potassium et de 0,25 g d'éther couronne (18-Crown-6) dans 80 ml d'acétonitrile. Puis on filtre, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, le lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et recristallise le résidu dans un mélange 50-50 d'éther et d'alcool isopropylique.

25

. rendement : 53 %.

. point de fusion : 68°C.

. forme brute :  $C_{16}H_{20}N_2O_4$  = 304,34.

|                         |       |      |      |
|-------------------------|-------|------|------|
| . analyse élémentaire : | C     | H    | N    |
| calculé (%) :           | 63,14 | 6,62 | 9,21 |
| trouvé (%) :            | 63,02 | 6,42 | 8,98 |

35

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé de formule (I) figurant dans le tableau I et portant le numéro de code 6.

Exemple 4 chloro-3 fluoro-5 chlorométhylbenzène (IV).

40

A une solution refroidie à 0°C de 75 g d'acide chloro-3 nitro-5

benzoïque dans 800 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute lentement 25 g de borohydrure de sodium et on laisse en contact 30 mn. Puis on ajoute lentement 100 ml d'éthérate de trifluorure de bore, et on laisse revenir à température ambiante (3 heures). On hydrolyse par de l'acide chlorhydrique dilué, et extrait par du chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de soude et évapore le filtrat. On obtient 44 g de produit brut (le chloro-3- nitro-5 benzène-méthanol), puis on dissout 3,4 g de ce produit dans 100 ml d'une solution 0,1 N de chlorure d'ammonium, ajoute 3,5 g de fer en poudre et porte le mélange pendant 90 mn à 65°-70°C. Puis on dilue par de l'acétate d'éthyle, filtre, décante la phase organique, la lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On obtient 2,4 g (85%) d'amino-3 chloro-5 benzène-méthanol que l'on dissout dans un mélange de 5 ml de tétrafluoroborate à 50% ( $\text{HBF}_4$ ) et 5 ml d'eau. On refroidit à 0°C, et ajoute lentement une solution de 1,4 g de nitrite de soude dans 3 ml d'eau et on garde en contact à une température inférieure à 0°C pendant 1 heure. Puis on filtre, lave le précipité obtenu à l'éther, et le met en suspension dans 100 ml de toluène et porte au reflux pendant 1 heure. Puis on dilue par de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On obtient 1,8 g de chloro-3 fluoro-5 benzène méthanol que l'on dissout dans 30 ml de benzène et 0,8 ml de chlorure de thionyle. Après 30 mn à température ambiante, on ajoute 1 ml de pyridine. Puis on lave à l'eau, sèche la phase organique sur sulfate de sodium et évapore le solvant, on obtient 1 g de composé (IV) qui est utilisé brut dans la synthèse du composé de formule (I) correspondant, figurant dans le tableau I et portant le numéro de code 7.

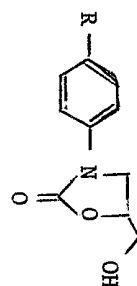


TABLEAU I

| Composés<br>de<br>numéro de<br>code | R                                       | Formule<br>brute                                              | Poids<br>moléculaire | Point<br>de<br>fusion<br>° C | Rende-<br>ment<br>% | Analyse élémentaire |      |      |        |      |      |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|------|------|--------|------|------|
|                                     |                                         |                                                               |                      |                              |                     | Calculé             |      |      | Trouvé |      |      |
|                                     |                                         |                                                               |                      |                              |                     | C                   | H    | N    | C      | H    | N    |
| 1                                   | 4-O-Cyclopentyl                         | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>               | 277,31               | 104                          | 32                  | 64,96               | 6,91 | 5,05 | 64,66  | 6,96 | 4,94 |
| 2                                   | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Cl | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>4</sub>             | 299,75               | 96                           | 33                  | 56,09               | 6,05 | 4,67 | 55,92  | 5,82 | 4,63 |
| 3                                   | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Cl | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub>             | 327,80               | 86                           | 44                  | 58,62               | 6,77 | 4,27 | 58,69  | 6,74 | 4,22 |
| 4                                   | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Br | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>4</sub>             | 358,23               | 82                           | 52                  | 50,29               | 5,63 | 3,91 | 50,39  | 5,32 | 3,73 |
| 5                                   | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CN | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 304,34               | 68                           | 53                  | 63,14               | 6,62 | 9,21 | 63,03  | 6,42 | 8,98 |
| 6                                   | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CN | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 318,36               | 72                           | 45                  | 64,13               | 6,97 | 8,80 | 63,81  | 6,93 | 8,62 |
| 7                                   | 4-O-2-chloro-5-fluorophenyl             | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClFNO <sub>4</sub>            | 351,75               | 124                          | 10                  | 58,04               | 4,30 | 3,98 | 57,94  | 4,31 | 3,89 |

Les composés de formule (I) ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des activités dans le domaine psychotrope comme antidépresseurs potentiels.

Ces activités sont mises en évidence dans les tests suivants :

Test A : potentialisation chez la souris des tremblements généralisés provoqués par une injection intrapéritonéale (200 mg/Kg) de dl-5-hydroxytryptophane, selon le protocole décrit par GOURET C. et RAYNAUD G. dans J. Pharmacol. (Paris) (1974), 5, 231.

Test B : antagonisme vis-à-vis du ptosis observé une heure après une injection intraveineuse (2 mg/Kg) de réserpine chez la souris selon le protocole décrit par GOURET C. et THOMAS J. dans J. Pharmacol. (Paris), (1973), 4, 401.

Les résultats de ces deux tests ainsi que ceux d'une substance de référence, la TOLOXATONE, sont rassemblés dans le tableau II ci-après.

Les toxicités ont été effectuées selon le protocole décrit par Miller et Tainter dans "Proceeding of Society Experimental Biology and Medicine 1944, 57, 261".

Les résultats sont également consignés dans le tableau II.

TABEAU  
II

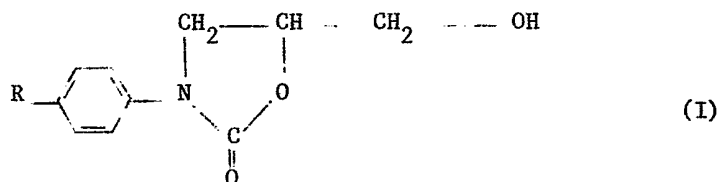
| composé<br>testé (I)<br>numéro de code | Test A<br>DE <sub>50</sub> mg/Kg/p.o | Test B<br>DE <sub>50</sub> mg/Kg/p.o | Toxicité<br>DL <sub>50</sub> souris<br>8 jours/mg/Kg/p.o |
|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1                                      | 3,5                                  | 6,2                                  | > 1 000                                                  |
| 2                                      | 1,6                                  | 2,5                                  | "                                                        |
| 3                                      | 12                                   | 13                                   | "                                                        |
| 4                                      | 8                                    | 12,5                                 | "                                                        |
| 5                                      | 1,6                                  | 1,4                                  | 1 000 (40%)                                              |
| 6                                      | 7                                    | 6,8                                  | 1 000 (60%)                                              |
| 7                                      | 3,1                                  | 5                                    | —                                                        |
| TOLOXATONE                             | 60                                   | 50                                   |                                                          |

Comme il ressort des résultats exprimés dans le tableau II, l'écart entre les doses léthales et les doses pharmacologiquement actives est suffisant pour permettre l'utilisation des composés selon l'invention en thérapeutique.

- 5 Les composés de formule (I) sont indiqués pour le traitement des états dépressifs endogènes et exogènes et seront administrés soit par voie orale sous forme de comprimés, de dragées ou gélules à une posologie pouvant aller jusqu'à 500 mg/jour de principe actif, soit
- 10 sous forme de soluté injectable, à une posologie pouvant aller jusqu'à 50 mg/jour de principe actif, le solvant utilisé étant constitué par des mélanges binaires ou ternaires contenant par exemple de l'eau, du propylène glycol, du polyéthylène glycol 300 ou 400 ou tout autre solvant physiologique. Les proportions relatives des différents constituants sont ajustées en fonction de la dose administrée.

## REVENDICATIONS

1.- A titre de produits industriels nouveaux, les composés répondant à la formule :



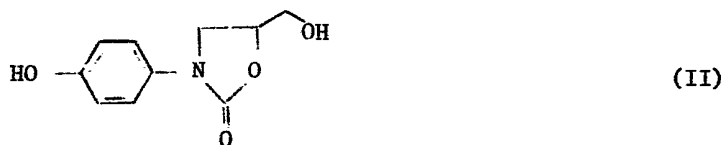
dans laquelle R représente :

- 10
- un groupement cyclopentyloxy, ou (chloro-3 fluoro-5) benzyloxy ;
  - un groupement  $-O-(CH_2)_n-X$  dans lequel X représente un atome de chlore ou de brome et n prend les valeurs 4, 5 et 6 ; ou
  - un groupement  $-O-(CH_2)_m-CN$  dans lequel m prend les valeurs 5 et 6.

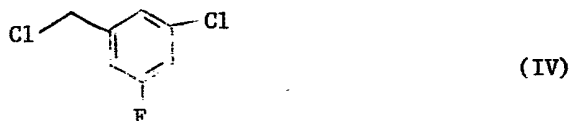
2.- Médicament, notamment pour le traitement des états dépressifs endogènes et exogènes, caractérisé en ce qu'il comprend à titre de principe actif au moins un composé de formule (I).

15

3.- Procédé de préparation des composés de formule I dans laquelle R représente un groupement  $-O-(CH_2)_n-X$  et un groupement (chloro-3 fluoro-5) benzyloxy selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule (II)



avec les dérivés halogénés de formules (III) et (IV)



30 dans lesquelles n et X ont la même signification que dans la formule (I).

4.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la condensation s'effectue au reflux dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

5.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est obtenu par une synthèse en plusieurs stades à partir de l'acide chloro-3 nitro-5 benzoïque qui consiste à réduire ledit acide par le diborane pour obtenir le chloro-3 nitro-5 benzèneméthanol nouveau, qui est alors réduit par le mélange fer-chlorure d'ammonium pour donner l'amino-3 chloro-5 benzèneméthanol qui, mis en réaction avec le tétrafluoroborate ( $HBF_4$  à 50 %) en présence de nitrite de sodium, donne le chloro-3 fluoro-5 benzèneméthanol qui, traité par le chlorure de thionyle en milieu benzénique,

35

40

conduit au composé de formule (IV),

6.- Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement cyclopentyloxy selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule (II) avec le bromocyclopentane.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la condensation s'effectue en solution dans le diméthylformamide, en présence d'hydrure de sodium.

8.- Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement  $-O-(CH_2)_m-CN$  selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter les composés de formule (I) dans laquelle R représente les groupements  $-O-(CH_2)_5-Br$  et  $-O-(CH_2)_6-Cl$  par le cyanure de potassium.

9.- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction s'effectue au reflux dans l'acétonitrile et en présence d'un catalyseur du type éther couronne (18 - Crown - 6).

10.- A titre d'intermédiaires nécessaires à la préparation des composés de formule I selon la revendication 1, le chloro-3 nitro-5 benzèneméthanol, l'amino-3 chloro-5 benzèneméthanol, le chloro-3 fluoro-5 benzèneméthanol et le chloro-3 fluoro-5 chlorométhylbenzène.