



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8303903

Nederland

⑲ NL

- 
- ⑤4 **Benzylideenhydroxyderivaten, de bereiding hiervan en de therapeutische toepassing.**
- ⑤1 Int.Cl<sup>9</sup>.: C07C 119/14, A61K31/16, A61K31/19.
- ⑦1. Aanvrager: Synthélabo Société Anonyme te Parijs.
- ⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.  
Algemeen Octrooibureau  
Boschdijk 155  
5612 HB Eindhoven.

- 
- ⑳1 Aanvraag Nr. 8303903.
- ⑳2 Ingediend 14 november 1983.
- ⑳32 Voorrang vanaf 15 november 1982.
- ⑳33 Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ⑳31 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8219078 .
- ⑳62 --

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 1 juni 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Korte aanduiding: Benzylideenhydroxyderivaten, de bereiding hiervan en de therapeutische toepassing.

De uitvinding heeft betrekking op benzylideenhydroxyderivaten.  
5 De uitvinding heeft verder betrekking op de bereiding van dergelijke benzylideenderivaten en op de therapeutische toepassing.

De verbindingen volgens de uitvinding worden hierdoor gekenmerkt, dat de benzylideenderivaten overeenkomen met formule 1, waarbij n een geheel getal is van 1-12,  $X_1$ ,  $X_2$  en  $X_3$  onafhankelijk van elkaar  
10 een waterstofatoom of een halogeenatoom zijn en R is een  $NH_2$ -, OH- of OM-radikaal, waarbij M een alkalimetaal of aardalkalimetaal is.

De bij voorkeur toegepaste verbindingen volgens de uitvinding komen overeen met formule 3, vermeld op het formuleblad, waarbij R,  $X_1$ ,  $X_2$  en  $X_3$  dezelfde betekenis hebben als boven is aangegeven. Met  
15 name verdienen verbindingen met formule 3 de voorkeur, waarbij R =  $NH_2$  of OH,  $X_1 = F$  of Cl,  $X_2 = Cl$  en  $X_3 = H$ .

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid door een reactie uit te voeren tussen benzofenon met formule 2, vermeld op het formuleblad, en een verbinding met formule  $H_2N - (CH_2)_n - COR$ ,  
20 eventueel in de vorm van een zout zoals het hydrochloride bij een temperatuur van 20-120 °C in een oplosmiddel zoals methanol, ethanol of een mengsel van methanol en toluen, in aanwezigheid van een base, of door extractie na metabolisering in vitro van leverhomogenisaat of in vivo van dieren, waaraan men een verbinding heeft toegediend met  
25 formule 4, vermeld op het formuleblad, welke verbinding is beschreven in de Franse octrooiaanvraag 7524065 en de aanvullende octrooiaanvraag hierop, te weten octrooiaanvraag 7621922.

De benzofenonverbindingen waarvan wordt uitgegaan met formule 2 worden verkregen door uit te gaan van benzofenon met een methylradikaal  
30 op positie 3 volgens reactieschema A, zoals vermeld op het formuleblad.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden. De uitgevoerde analyses en de IR en NMR-spektra bevestigen de structuur van de verbindingen.

Voorbeeld I

35 [(5-fluor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl) methyleen] 4-aminobutaanamide.

Aan ratten (Charles River met een gewicht van ongeveer 200 g) dient men intraveneus 20 mg/kg [(4-chloorfenyl) (5-fluor 2-hydroxyfenyl)-

8303903

methyleen] amino] butaanamide toe.

Men verzamelt de gal van deze dieren door canulatie van ductus choledochus gedurende 6 uren. Men hydrolyseert de gal met  $\beta$ -glucoronidase bij 37 °C gedurende 5 minuten bij een pH-waarde van 5 6,5. Men extraheert het mengsel met 6 keer het volume aan n-hexaan, waardoor de verbindingen die het meest lipofiel zijn, aanwezig in de gal, worden verwijderd.

Men verzamelt de waterige fase en extraheert deze met ethyl-acetaat (6 volume-eenheden). De organische fase wordt ingedampt en 10 het droge extract wordt opgenomen met warme methanol. Men laat het mengsel afkoelen. Zodoende wordt een neerslag gevormd, dat de gewenste verbinding is. Men laat het produkt herkristalliseren in warme methanol. Het smeltpunt is 224-230 °C (ontleding), gemeten volgens Tottoli.

15 De verbinding wordt verkregen in de vorm van een kristallijn, oranje, helder poeder. Het IR-spektrum gemeten aan een KBr-tablet geeft de volgende karakteristieken:

- 3400-3100  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu\text{NH}_2$  van het amide en  $\nu\text{OH}$  met de H-binding intra- of intermoleculaire waterstof
- 20 3000-2900  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu\text{CH}_2$
- 2800-2200  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu\text{OH}$  met de intramoleculaire H-binding (OH...N=C)
- 1660  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C} = \text{O}$  van het amide
- 1600  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C} = \text{N}$  van het amide
- 1270-1130  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu\text{C} - \text{O}$ , fenol
- 25 840  $\text{cm}^{-1}$  :  $\delta$  paradi-gesubstitueerde benzeen

De UV- en NMR-spektra bevestigden de structuur van de verbinding.

Voorbeeld II

30 4-[(5-fluor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl)methyleen]-amino] butaanzuur.

Deze verbinding gaat over en blijft in de methanolfase tot de behandeling van het droge extract met warme methanol zoals beschreven in voorbeeld I. Men extraheert de methanolfase door een chromatografische behandeling over siliciumoxide (elueermiddel is een mengsel van benzeen/ethanol: 35 7/3).

8303903

Voorbeeld III

4-[(5-chloor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl) methyleen]-  
amino] butaanamide.

1) (5-chloor 2,3-dihydroxyfenyl)(4-chloorfenyl)methanon.

5 1.1. In een tweehalskolf van 0,5 l bracht men 28,1 g (0,1 mol)  
(5-chloor 2-hydroxy 3-methylfenyl)(4-chloorfenyl) methanon, 150 ml  
chloroform en 0,5 g benzoylperoxide onder een goed geventileerde zuigkap.

Men bracht het reactiemengsel op terugvloei temperatuur en be-  
straalde het mengsel met ultra-violette stralen.

10 Men voegde vervolgens in een keer 25 ml (0,5 mol) broom toe  
en verwarmde het reactiemengsel tot terugvloei temperatuur onder bestralen  
met UV-stralen gedurende 16 uren. De reactie werd gevolgd door het op-  
nemen van NMR-spektra. Het oplosmiddel werd verdampt en de broom-  
waterstof die aanwezig was werd verdreven door drie keer 50 ml benzeen  
15 te doen verdampen.

Het residu werd vervolgens opgenomen in 600 ml methanol en  
verwarmd tot terugvloei koelen gedurende 6 uren. Men liet het mengsel  
afkoelen en filtreerde de verkregen kristallen.

20 Na herkristallisatie uit een mengsel van ether/pentaaan verkreeg  
men het benzofenon met een dimethylacetaal groep op positie 3. Het  
smeltpunt bedroeg 82-83 °C.

25 1.2. In een kolf van 0,5 l bracht men 17,8 g (52 mmol) van  
het eerder verkregen acetaal, 50 ml geconcentreerd zwavelzuur, 200 ml  
water en 250 ml toluen. Men verwarmde het reactiemengsel gedurende  
3 uren bij terugvloei temperatuur en liet het terugkomen op omgevings-  
temperatuur. De organische fase werd gedecanteerd, gewassen tot neutraal,  
gedroogd over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en daarna gefiltreerd en ingedampt tot droog.

30 Na herkristallisatie uit tert.butylmethylether verkreeg men  
(5-chloor 2-hydroxy 3-formylfenyl) (4-chloorfenyl) methanon, hetgeen  
een polymorf produkt is met twee smeltpunten, te weten 109,9 °C en  
vervolgens 119,8 °C.

35 1.3. In een driehalskolf van 2 l bracht men 800 ml gedestil-  
leerd water en 1,60 g natriumvlokken. Men bracht het reactiemengsel op  
terugvloei temperatuur en leidde hierdoor een argonstroom. Men voegde  
vervolgens 12 g (40 mmol) benzofenon toe en verwarmde het mengsel tot  
terugvloei koeling tot een volledige oplossing.

Men verkreeg zodoende een oranje gekleurde oplossing. Onder

8303903

doorleiden van argon voegde men in een enkele keer een oplossing toe van 16 ml  $H_2O_2$  (110 volumedelen) in 144 ml gedestilleerd water. Bijna onmiddellijk werd de oplossing troebel en de kleur werd geel. Een geel neerslag werd snel gevormd. Het verwarmen onder terugvloei-  
5 werd gedurende 30 minuten voortgezet, waarna het neerslag warm werd afgefiltreerd en drie keer gewassen met 100 ml gedestilleerd water. Men bracht de filtratiekoek in een oplossing van 500 ml 6N HCl en roerde het mengsel gedurende een nacht. Het neerslag werd afgefiltreerd en gedroogd waarna men de filtratiekoek opnieuw opnam in ether, waarna  
10 men het mengsel decanteerde, de organische fase waste met water, met  $CO_2$  houdend water, met water en het daarna droogde over  $Na_2SO_4$  en vervolgens werd het afgefiltreerd en ingedampt tot droog. Men loste het ruwe produkt op in 40 ml kokende toluen en voegde langzaam 60 ml pentaan toe. Zodoende verkreeg men (5-chloor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl)-  
15 methanon met een smeltpunt van 133-135 °C.

2. 4-[(5-chloor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl) methyleen]-amino] butaanamide.

Men verwarmde een mengsel van 1,96 g (14,1 mmol) gabamidehydrochloride en 0,764 g (14,1 mmol) natriummethylaat onder terugvloei-  
20 koeling met 4 g (14,1 mmol) (5-chloor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl) methanon in 400 ml methanol gedurende 10 uren, waarna men het produkt gedurende 48 uren bewaarde.

Men nam het droge residu op in 2 l  $CH_2Cl_2$  en waste het met 500 ml water. Het mengsel werd gedecanteerd, gedroogd over  $MgSO_4$ ,  
25 afgefiltreerd en ingedampt tot droog, waarna men het residu over een filter meevoerde met 100 ml petroleumether.

Men loste het produkt op in 1 l kokende ethylacetaat, mengde het met koolstof, filtreerde het af en dampte het in tot 100 ml. Het produkt kristalliseerde uit, waarna men het affiltreerde, droogde en  
30 waste het twee keer met 50 ml ether.

Het herkristalliseerde produkt was analytisch zuiver en had een smeltpunt van 224-225 °C.

In tabel A zijn de verbindingen volgens de uitvinding weergegeven die als voorbeelden zijn verkregen, evenals in tabel B  
35 de benzofenonverbindingen met formule 2, waarvan is uitgegaan.

8303903

TABEL A

Verbinding met formule 1

5	verbin- ding	n	R	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	smeltpunt (°C)
	1	3	NH <sub>2</sub>	5-F	4-Cl	H	224-230
	2	3	OH	5-F	4-Cl	H	ontleding
10	3	3	NH <sub>2</sub>	5-Cl	4-Cl	H	224-225

TABEL B

Verbinding met formule 2'

15	verbin- ding	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	smeltpunt (°C)
	1	5-F	4-Cl	H	124-126
20	2	5-Cl	4-Cl	H	133-135

De verbindingen volgens de uitvinding zijn onderworpen aan farmacologische proefnemingen waarbij de invloed is onderzocht op het centrale zenuwstelsel. De verbindingen volgens de uitvinding zijn met name onderzocht bij een antagonisme-experiment ten aanzien van de sterfte veroorzaakt door bicuculline bij muizen. Bicuculline is een relatief selectief blokkeringsmiddel van GABA-ergische post-synaptische receptoren en de convulsieve en lethale werking hiervan zijn bepaald met verbindingen die het GABA-cerebrale gehalte verhoogden of die een GABA-mimetische activiteit hadden.

Daarna werd de dosering gemeten die 50% van de dieren beschermde tegen de werking van bicuculline.

De verbindingen volgens de uitvinding zijn actief als anti-convulsieve middelen en zijn zodoende geschikt als menselijk en venterinair geneesmiddel voor het behandelen van diverse ziekten bij het centrale zenuwstelsel, bijvoorbeeld voor de behandeling van neurologische ziekten zoals epilepsie.

8303903

De uitvinding heeft zodoende betrekking op alle farmaceutische samenstellingen die de verbindingen met formule 1 als actieve stof bevatten samen met hulpstoffen die geschikt zijn om de actieve stoffen toe te dienen, met name voor orale toediening (tabletten, dragees, 5 gelules, capsules, cachets, oplossingen of drinkbare suspensies) of voor parenterale toediening. De dagelijkse dosering kan variëren van 50 tot 1000 mg.

8303903

CONCLUSIES

1. Benzylideenderivaten, met het kenmerk, dat deze overeen-  
komen met formule 1, vermeld op het formuleblad, waarbij n een geheel  
5 getal is van 1-12,  $X_1$ ,  $X_2$  en  $X_3$  elk onafhankelijk van elkaar een  
waterstof- of een halogeenatoom voorstellen, R een  $NH_2$ -radikaal, OH of  
OM is, waarbij M een alkalimetaal of aardalkalimetaal is.

2. Benzylideenderivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk,  
dat deze overeenkomen met formule 3, vermeld op het formuleblad, waarbij  
10 R,  $X_1$ ,  $X_2$  en  $X_3$  dezelfde betekenis hebben als aangegeven in conclusie 1.

3. Benzylideenderivaten volgens conclusie 2, met het kenmerk,  
dat R de betekenis heeft van  $NH_2$  of OH,  $X_1$  de betekenis heeft van F of  
Cl,  $X_2$  de betekenis heeft van Cl en  $X_3$  de betekenis heeft van H.

4. [(5-fluor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl) methyleen]-  
15 4-aminobutaanamide.

5. Butaanzuur van 4-[(5-fluor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloor-  
fenyl)]methyleen] amino .

6. 4-[(5-chloor 2,3-dihydroxyfenyl) (4-chloorfenyl) methyleen]-  
amino] butaanamide.

7. Werkwijze voor de bereiding van de verbindingen volgens  
20 conclusie 1, met het kenmerk, dat men benzofenon met formule 2 in  
reactie brengt met een verbinding met formule  $H_2N-(CH_2)_n-COR$ , eventueel  
in de vorm van het zout zoals het hydrochloride bij een temperatuur  
van 20-120 °C in een oplosmiddel zoals methanol, ethanol of een mengsel  
25 van methanol/tolueen in aanwezigheid van een base, of

men voert een extractie uit na metabolisering in vitro van  
leverhomogenaten of van dieren in vivo, waaraan men een verbinding toe-  
dient met formule 4, vermeld op het formuleblad, waarbij  $X_1$ ,  $X_2$  en  $X_3$   
elk onafhankelijk van elkaar overeenkomen met een waterstofatoom of een  
30 halogeenatoom.

8. Geneesmiddel, met het kenmerk, dat dit een verbinding  
bevat zoals vermeld in een van de conclusies 1-6.

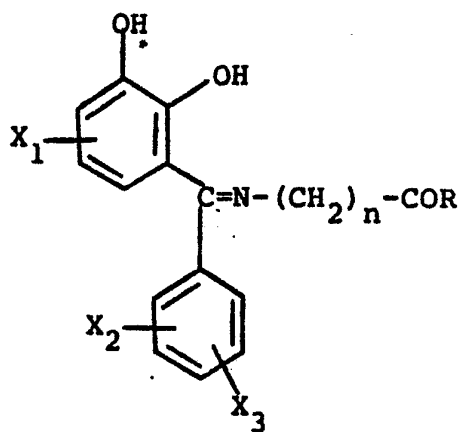
9. Farmaceutische samenstelling, met het kenmerk, dat deze  
een verbinding bevat zoals vermeld in een van de conclusies 1-6, samen  
35 met een hiertoe geschikte hulpstof.

8303903

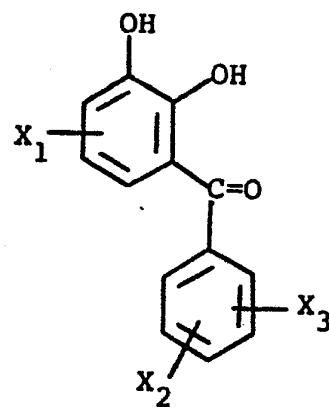
10. Benzofenonderivaat, geschikt voor de bereiding van verbindingen vermeld in conclusie 1, met het kenmerk, dat deze derivaten overeenkomen met formule 2, waarbij  $X_1$ ,  $X_2$  en  $X_3$  elk onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een halogeenatoom voorstellen.

Eindhoven, november 1983

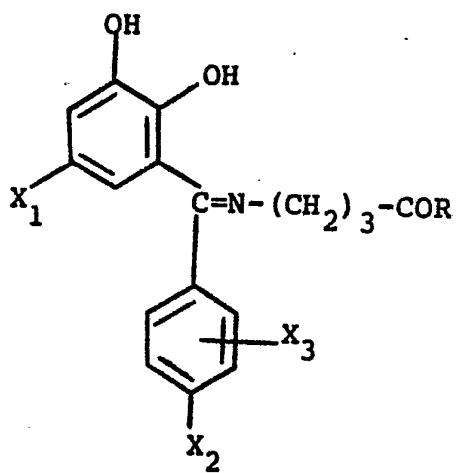
8303903

FORMULEBLAD

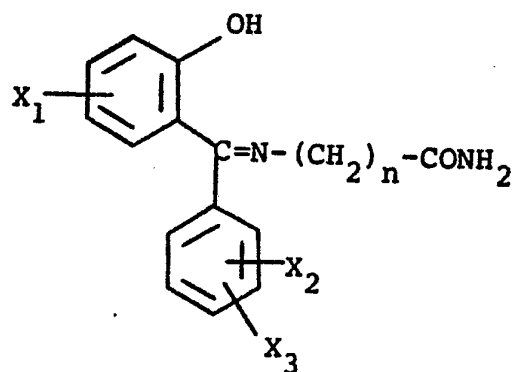
1.



2.

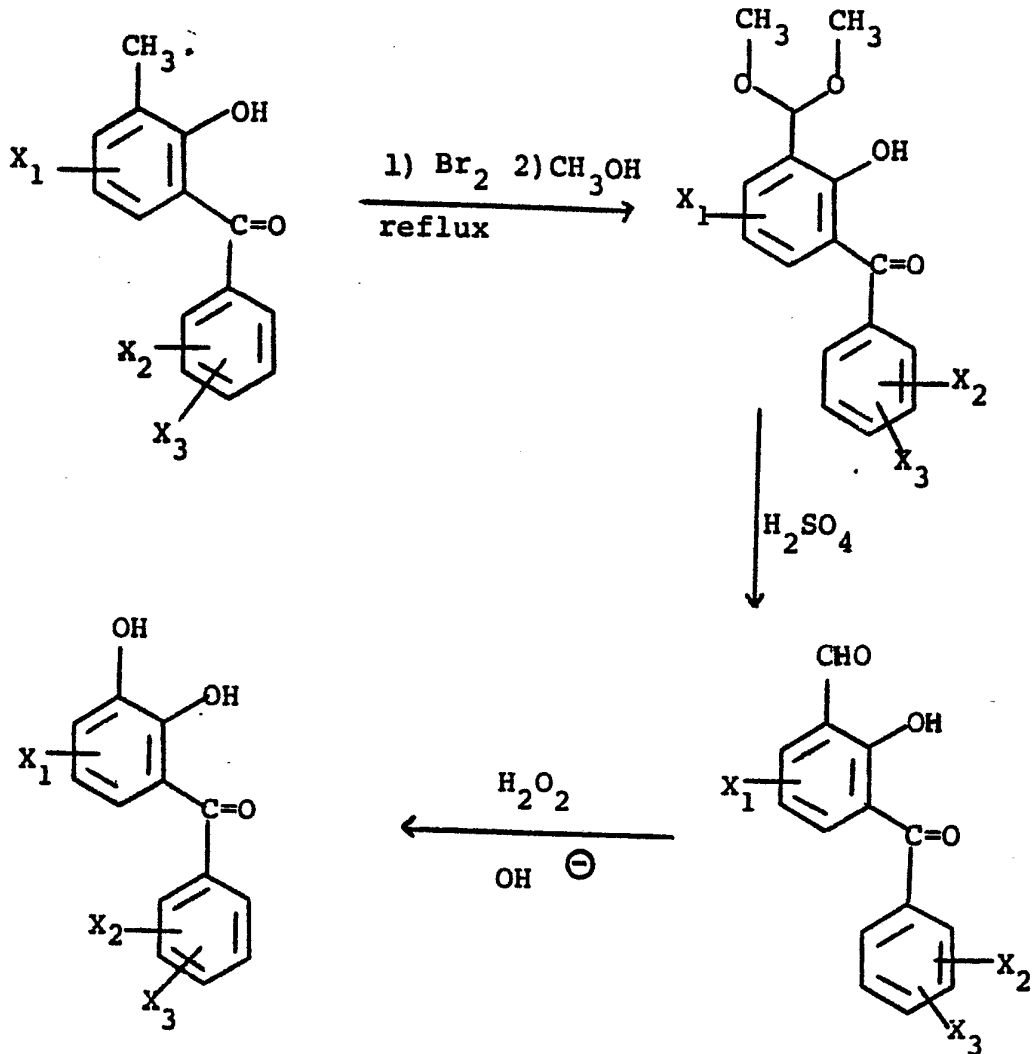


3.



4.

8303903

REACTIESCHEMA A

8303903