
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8304070**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Alkylbenzylideenderivaten, de bereiding hiervan en de therapeutische toepassing.**

⑤1 Int.Cl.³: C07C 119/06, A61K31/195.

⑦1 Aanvrager: Synthélabo Société Anonyme te Parijs.

⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octrooibureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

②1 Aanvraag Nr. 8304070.

②2 Ingediend 28 november 1983.

③2 Voorrang vanaf 29 november 1982.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8219981 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 18 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: Alkylbenzylideenderivaten, de bereiding hiervan en de therapeutische toepassing.

De uitvinding heeft betrekking op benzylideenderivaten en
5 deze worden hierdoor gekenmerkt, dat deze overeenkomen met formule 1, vermeld op het formuleblad, waarbij n een geheel getal is van 1 tot 12, R_1 een alkyl- of alkenylradikaal voorstelt die recht of vertakt is met 2-6 koolstofatomen, R_2 een NH_2 -, OH- of OM-radikaal is waarbij M een alkalimetaal of aardalkalimetaal is, X_1 , X_2 en X_3 elk onafhankelijk
10 van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom, methoxy- of een alkylradikaal met 1-4 koolstofatomen voorstellen die recht of vertakt is.

De verbindingen volgens de uitvinding die bij voorkeur worden bereid en toegepast komen overeen met formule 3, vermeld op het formuleblad, waarbij de substituenten dezelfde betekenis hebben als
15 boven is aangegeven, waarbij met name de verbindingen de voorkeur verdienen waarbij X_1 een chlooratoom is of een methylradikaal, X_2 een chlooratoom is of een methylradikaal, X_3 een waterstofatoom is en waarbij de bij voorkeur toegepaste verbindingen die zijn waarbij n gelijk is aan 3 en R_1 een ethyl-, n-propyl-, n-butyl- of n-hexylradikaal is.

20 Volgens de uitvinding kan men de verbindingen als volgt bereiden:

men brengt een benzofenon met formule 2, vermeld op het formuleblad, in reactie met een verbinding met formule $H_2N-(CH_2)_n-COR_2$, eventueel in de vorm van een zout zoals het hydrochloride, bij een
25 temperatuur van 20-120 °C in een oplosmiddel zoals methanol, ethanol of een mengsel van methanol/tolueen in aanwezigheid van een base zoals natriummethylaate of natriummethylaate. De verbindingen met formule 1, waarbij $R_2 = NH_2$, kunnen ook worden bereid door uit te gaan van de verbindingen met formule 1, waarbij $R_2 = OH$, door amidificatie van
30 carbonyldiimidazool en ammoniak.

De benzofenonverbindingen waarvan wordt uitgegaan zijn nieuwe stoffen en worden bereid door bijvoorbeeld het reactieschema A te volgen, zoals vermeld op het formuleblad.

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

8304070

Voorbeeld I

4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-n-propylfenyl) (4-chloorfenyl)-methyleen] amino] butaanamide.

($X_1 = 5\text{-Cl}$, $X_2 = 4\text{-Cl}$, $X_3 = \text{H}$, $n = 3$, $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{NH}_2$).

5 1) (5-chloor 2-hydroxy 3-n-propylfenyl) (4-chloorfenyl)-methanon.

Aan een geroerde oplossing van 21 g (0,123 mol) van de fenolverbinding met formule 4, vermeld op het formuleblad, in 1,3 l methyleenchloride voegde men 17,15 ml (0,123 mol) triëthylamine toe en verwarmde het mengsel onder terugvloeiokoeling. Men beëindigde het verwarmen en voegde langzaam aan de oplossing toe, op een zodanige wijze dat het terugvloeiokoelen werd gehandhaafd, 21,54 g (0,123 mol) zuurchloride met formule 5, vermeld op het formuleblad, opgelost in 100 ml methyleenchloride. Vervolgens verwarmde men het mengsel gedurende 8 uren tot koken onder terugvloeiokoeling. Men liet de produkten gedurende de nacht staan. Daarna voegde men aan de oplossing 500 ml koud water toe. Het mengsel werd gedecanteerd en de organische fase een keer gewassen met 250 ml van een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat en een keer met 250 ml water.

20 De organische fase werd gedroogd over MgSO_4 , afgefiltreerd en het filtraat ingedampt tot droog. Zodoende verkreeg men een olie die uitkristalliseerde door samenwrijven in 120 ml petroleumether.

Het mengsel werd afgefiltreerd, gedroogd en de kristallen werden opnieuw opgelost in 300 ml petroleumether onder koken. Men behandelde het mengsel gedurende 15 minuten onder roeren met 2 g actieve kool, filtreerde het mengsel warm af en dampte het filtraat in tot een volume van ongeveer 150 ml. Na opnieuw afkoelen kristalliseerde de ester uit. Deze werd afgefiltreerd, gedroogd en verder gedroogd in een exsiccator. Het smeltpunt bedroeg 49-50 °C.

30 In een goed geventileerde kast verwarmde men bij 100 °C onder roeren 29,7 g (0,096 mol) 4-chloorbenzoesaat van (4-chloor 2-propyl)-fenyl en voegde in gedeelten hieraan toe, binnen 10 minuten, 29,7 g (0,223 mol) aluminiumchloride. Daarna verwarmde men op een oliebad onder roeren, tot 160 °C, en handhaafde het mengsel gedurende 15 minuten op deze temperatuur voordat men het reactiemengsel liet afkoelen tot 50 °C. Men koelde het mengsel daarna af in vast ijs gedurende 1 uur waarna men de verkregen vaste stof fijnmaakte en het mengsel in een

8304073

mortier fijnstampte. Vervolgens werd het complex gehydrolyseerd, tot de poedervorm en in kleine hoeveelheden uitgegoten in een sterk geroerd mengsel van 1 l water, 500 g ijs en 300 ml geconcentreerd zoutzuur.

Men extraheerde het mengsel volledig met 3 l methyleenchloride, waste
 5 de organische laag met 500 ml water, decanteerde het mengsel, droogde het over MgSO_4 , waarna het werd afgefiltreerd en het filtraat werd ingedampt tot een volume van ongeveer 100 ml. Het ruwe produkt werd vervolgens gezuiverd door het over een kolom te voeren van 700 g siliciumoxide waarbij het werd geëlueerd met 3 l methyleenchloride.
 10 De goede fracties werden gedroogd over MgSO_4 , waarna het filtraat werd gefiltreerd en ingedampt tot droog. De verkregen olie kristalliseerde in 150 ml petroleumether uit. Deze werd afgefiltreerd over een frit-filter, aan de lucht gedroogd en verder gedroogd in een exsiccator. Het smeltpunt bedroeg $55-56^\circ\text{C}$.

15 2) 4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-n-propylfenyl) (4-chloorfenyl)-methyleen] amino] butaanamide.

Men dampte een mengsel van 6,2 g (0,020 mol) van het eerder verkregen keton in tot droog op een bad van 100°C met 3,05 g (0,022 mol) 4-aminobutaanamidehydrochloride en 1,25 g (0,22 mol) natriummethylaate
 20 in 600 ml methanol. Vervolgens bracht men in de kolf 600 ml ethanol en het mengsel werd tot droog ingedampt onder dezelfde omstandigheden. Men dampte opnieuw 600 ml ethanol af onder verlaagde druk tot het einde van de indamping. Het residu, opgelost in 300 ml methyleenchloride, werd gewassen met 100 ml water. Het mengsel werd gedecanteerd,
 25 de organische fase gedroogd over MgSO_4 , afgefiltreerd en ingedampt tot droog onder verlaagde druk. De verkregen vaste stof werd opgelost in 15 ml warme ethylacetaat. Aan de oplossing werd ongeveer 100 ml ether toegevoegd (tot het verschijnen van een lichte troebeling). Door opnieuw afkoelen kristalliseerde het amide (IX) uit. Het mengsel werd afge-
 30 filtreerd over een frit-filter, gewassen met 20 ml ether, aan de lucht gedroogd en tenslotte gedroogd in een exsiccator onder verwarmen tot 60°C . Het smeltpunt bedroeg $130-131^\circ\text{C}$.

Voorbeeld II

35 4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-ethylfenyl) (4-chloorfenyl)methyleen]-amino] butaanzuur en het natriumzout hiervan.

($X_1 = 5\text{-Cl}$, $X_2 = 4\text{-Cl}$, $X_3 = \text{H}$, $n = 3$, $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{OH}$ en ONa).

1) (5-chloor 2-hydroxy 3-ethylfenyl) (4-chloorfenyl)methanon.

8304070

Men gaat te werk op dezelfde wijze als aangegeven is in voorbeeld I.1, maar onder vervanging van 4-chloor 2-n-propylfenol door 4-chloor 2-ethylfenol, zodat men 4-chloorbenzoesaat verkrijgt van 4-chloor 2-ethylbenzyl, dat men in reactie brengt met aluminiumchloride onder dezelfde omstandigheden. Het benzofenon smelt bij 47-49 °C.

2) 4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-ethylfenyl) (4-chloorfenyl)-methyleen] amino] butaan-1-ol en het natriumzout hiervan. In een kolf van 1 l brengt men 9 g (0,03 mol) benzofenon, eerder verkregen, 350 ml methanol, 3,23 g (0,031 mol) GABA en 1,72 g (0,03 mol) natriummethyalaat. Men brengt het mengsel tot koken onder terugvloei-koeling gedurende 4 uren en voegt opnieuw 1,6 g (0,015 mol) GABA en 0,85 g (0,015 mol) natriummethyalaat toe.

Men brengt het mengsel opnieuw tot koken onder terugvloei-koeling gedurende 4 uren, dampst het in tot droog, neemt het residu opnieuw op in 2,5 l water en zuurt dit aan tot pH = 4 door het toevoegen van citroenzuur. Men extraheert het mengsel twee keer met 350 ml dichloormethaan, voegt de organische fase samen, wast deze met 400 ml water, droogt ze over Na₂SO₄, waarna het mengsel wordt afgefiltreerd en ingedampt tot droog.

Het residu wordt over een keramisch filter geleid met petroleumether, aan de lucht gedroogd en gedroogd in een exsiccator onder verlaagde druk. Het produkt werd herkristalliseerd in diisopropyl-ether. Het smeltpunt is 131-132 °C.

Aan 4,5 g van het zuur opgelost in 100 ml methanol voegt men 15,7 g toe van een oplossing van 0,748N natriummethyalaat. Men verdampt de methanol bij 80 °C, verdampt vervolgens 100 ml ether en leidt het mengsel over een keramisch filter met ether, droogt het natriumzout aan de lucht en daarna droogt men het natriumzout in een exsiccator onder verlaagde druk. Het smeltpunt is hoger dan 250 °C.

30 Voorbeeld III

4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-tert.butylfenyl) (4-chloorfenyl)-methyleen] amino] butaan-1-ol en het natriumzout hiervan.

(X₁ = 5-Cl, X₂ = 4-Cl, X₃ = H, n = 3, R₁ = t-C₄H₉, R₂ = OH en ONa).

1) (5-chloor 2-hydroxy 3-tert.butylfenyl) (4-chloorfenyl)-methanon.

1.1 Aan een oplossing van 57 g (0,309 mol) 4-chloor 2-tert.butylfenol, 32,3 g (0,32 mol) triëthylamine en 3,7 g (0,03 mol) 4-dimethylaminopyridine in 800 cm³ ether voegt men druppelsgewijs een oplossing toe

8304070

van 56 g (0,32 mol) p-chloorbenzoylchloride in 200 cm³ ether. Na 6 uren roeren bij omgevingstemperatuur en een nacht laten staan voegt men 500 cm³ water toe.

- 5 De organische fase wordt gewassen met een oplossing van natriumcarbonaat en daarna met water.

Na drogen over MgSO₄ en indampen verkrijgt men een residu dat men uitkristalliseert in petroleumether.

- 10 De verbinding heeft formule 6, vermeld op het formuleblad, en smelt bij 103-104 °C.

- 1.2 In een fotochemische "Hanovia"-reactor, voorzien van een kwiklamp van 100 Watt brengt men een oplossing van 4,5 g (0,0139 mol) eerder vermelde ester in 200 cm³ zuivere benzeen. Men bestraalt het mengsel, onder roeren met een magnetische roerder, onder stikstofatmosfeer gedurende 32 uren. Na verdampen van de benzeen wordt het residu chromatografisch gezuiverd over een kolom, waarna men het produkt afscheidt (Kieselgel 40 Merck; elueermiddel: petroleumether/methyleenchloride 9/1).

De zuivere fractie wordt gedestilleerd via een met bolletjes gevulde buis.

- 20 Zodoende verkrijgt men (5-chloor 2-hydroxy 3-tert.butylfenyl)-(4-chloorfenyl)methanon, met een smeltpunt van 86,5-87 °C.

2. 4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-tert.butylfenyl) (4-chloorfenyl)-methyleen] amino] butaanzuur en het natriumzout hiervan.

- 25 Aan 25 cm³ van een oplossing van natriummethylaat met 1,3 mmol natrium, voegt men 0,128 g (1,24 mmol) 4-aminoboterzuur toe en 0,4 g (1,24 mmol) (5-chloor 2-hydroxy 3-tert.butylfenyl) (4-chloorfenyl)-methanon. Men destilleert 15 cm³ alcohol voldoende langzaam af en voegt 10 cm³ absolute ethanol toe waarna men opnieuw 15 cm³ alcohol afdestilleert. Na indampen tot droog lost men het residu op in 20 cm³ water en zuurt dit aan met behulp van citroenzuur tot een pH van 4. Men extraheert het mengsel met methyleenchloride, wast het met water en droogt het over natriumsulfaat. Na indampen van het extract wordt het residu herkristalliseerd in heptaan en daarna gewassen met pentaan. De smeltpunten zijn 118-119 °C en 125-126 °C.

- 35 Aan een oplossing van 1 g (2,45 mmol) van het zuur in 10 cm³ absolute ethanol voegt men 7,23 cm³ ethanoloplossing van natriummethylaat toe met een concentratie van 0,332 mol/liter (2,4 mmol). Na indampen tot droog wordt de olie koud opgelost in 10 cm³ cyclohexaan. Het natriumzout

8304070

kristalliseert langzaam uit. Na filtreren en wassen met pentaan wordt een droging uitgevoerd bij 100 °C onder verlaagde druk gedurende 8 uren, waarna men het zout verkrijgt. Het smeltpunt onder ontleden is 245 °C.

In tabel A zijn verdere voorbeelden aangegeven van verbindingen
5 volgens de uitvinding die zijn bereid.

TABEL A

Verbinding met formule 1

	verbin- ding	n	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	smelt- punt (°C)
10	1	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	NH ₂	130-131
	2	3	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	NH ₂	128-130
	3	3	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	ONa	> 250
	4	3	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OCa/2	245 ^{*1)}
15	5	3	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OMg/2	165-175
	6	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	ONa	207-209
	7	2	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	NH ₂	190-192
	8	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	61,5-62
	9	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	NH ₂	130,5-131
20	10	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	ONa	181-182
	11	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	NH ₂	132-133
	12	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	NH ₂	92-92,5
	13	2	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	NH ₂	167-168
	14	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	ONa	200-201
25	15	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	NH ₂	120,5-121
	16	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	ONa	204-205
	17	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	NH ₂	116-117
	18	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	NH ₂	153-155
	19	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	NH ₂	110-111
30	20	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	ONa	215
	21	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	ONa	> 250
	22	2	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	ONa	224 ^{*1)}
	23	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	NH ₂	105-107
	24	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	ONa	200-202
35	25	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	NH ₂	146-147
	26	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	NH ₂	139,5-140
	27	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	ONa	210-212

8304070

TABEL A (vervolg)

	verbin- ding	n	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	smelt- punt (°C)
5	28	2	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	ONa	195
	29	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	NH ₂	142-142,5
	30	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	ONa	202-204
	31	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	ONa	180-185
	32	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	ONa	> 250 *1)
10	33	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	NH ₂	114-115
	34	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	NH ₂	144,5-145
	35	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	ONa	196-197
	36	4	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₉	NH ₂	145-146
	37	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	96,5-97,7
15	38	4	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	ONa	190-196
	39	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	ONa	138
	40	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	NH ₂	145-146
	41	2	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	NH ₂	147-148
	42	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	ONa	> 250
20	43	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	NH ₂	136,5-137,5
	44	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	ONa	140-144
	45	1	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	ONa	> 250
	46	2	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	NH ₂	130 en 138
	47	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	NH ₂	123-124
25	48	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	69-70
	49	3	5-F	4-Cl	H	CH ₂ -CH=CH ₂	NH ₂	116,1
	50	3	5-Cl	2-Br	H	CH ₂ -CH=CH ₂	NH ₂	115,7-116,8
	51	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	OH	119-120
	52	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	NH ₂	142-143
30	53	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	ONa	201-203
	54	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	ONa	211-213
	55	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	NH ₂	113,5-114,5
	56	1	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	ONa	249-250
	57	3	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	ONa	> 225
35	58	1	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	NH ₂	135,5-136,5 en 155,5
	59	2	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	ONa	256-257

8304070

TABEL A (vervolg)

	verbin- ding	n	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	smelt- punt (°C)
5	60	3	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	NH ₂	162-163
	61	2	5-Cl	4-CH ₃	H	nC ₄ H ₉	NH ₂	143-144
	62	3	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	NH ₂	143-145
	63	2	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	NH ₂	171-173
	64	2	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	ONa	212-213
10	65	1	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	ONa	177-178
	66	3	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	ONa	170
	67	1	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	NH ₂	132-133
	68	3	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	NH ₂	135-136
	69	2	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	NH ₂	163-164
15	70	1	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	NH ₂	139-140
	71	2	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	NH ₂	146-147
	72	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₃ H ₇	NH ₂	166-167
	73	3	5-Cl	4-Cl	H	t-C ₄ H ₉	NH ₂	153-154
	74	2	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	ONa	265-267
20	75	3	5-Cl	4-Cl	H	t-C ₄ H ₉	ONa	245 ^{*1)}
	76	3	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	ONa	238-240
	77	2	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	ONa	258-260
	78	3	5-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -CH ₃ CH=CH ₂	NH ₂	135-136
	79	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	NH ₂	136-137
25	80	3	5-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -CH ₃ CH=CH ₂	OH	141-142
	81	3	5-Cl	4-iC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	NH ₂	156-157
	82	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	ONa	271-273
	83	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₃ H ₇	ONa	190 ^{*1)}
30	84	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	OH	153-154
	85	2	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	145-147
	86	3	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	114-116
	87	3	5-Cl	4-Cl	H	t-C ₄ H ₉	OH	118-119
	88	2	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	148-150
35	89	3	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OH	85-86
	90	1	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OH	152-153

8304070

TABEL A (vervolg)

	verbin- ding	n	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	smelt- punt (°C)
5	91	2	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OH	94-95
	92	2	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	105-106
	93	3	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	83-84
	94	1	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	179-180
	95	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	OH	118,5-119,5
10	96	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	OH	158 ^{*1)}
	97	1	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	OH	163 ^{*1)}
	98	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	OH	115-116
	99	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	OH	126 en 136
	100	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	OH	103-104
15	101	4	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	123-123,5
	102	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	130-130,5
	103	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	130-131
	104	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	162-162,5
	105	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	171-172
20	106	2	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	132-133
	107	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	175-176
	108	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OH	107-108
	109	2	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	OH	160-163
	110	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	119-121
25	111	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	115-116
	112	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	156-157
	113	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	146-146,5
	114	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	149,5-150
	115	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	88,5-91
30	116	3	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	131-132
	117	5	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	114-115
	118	4	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	128-129
	119	4	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OH	130-131
	120	5	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OH	101-102
35	121	5	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	114-114,5
	122	4	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	107-108
	123	4	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	79
	124	5	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	94-95

Opmerking *1) ontleding.

8304070

De benzofenonverbindingen met formule 2, waarvan wordt uitgegaan, zijn weergegeven in tabel B.

TABEL B

Verbindingen met formule 2, waarbij $X_3 = H$

5	verbin- ding	X_1	X_2	R_1	karakteristieken
	1	5-Cl	4-Cl	$n-C_3H_7$	smeltpunt = 55-56 °C
	2	5-Cl	4-Cl	C_2H_5	smeltpunt = 47-49 °C
10	3	5-Cl	4-Cl	$n-C_6H_{13}$	olie, kookpunt = 204 °C (bij 0,1 Torr)
	4	5-CH ₃	4-CH ₃	C_2H_5	smeltpunt = 38-39 °C
	5	5-Cl	4-CH ₃	$n-C_6H_{13}$	olie, kookpunt = 192 °C (bij 0,1 Torr)
	6	5-Cl	4-Cl	$n-C_4H_9$	olie, kookpunt = 168-170 °C (bij 0,03 Torr)
	7	5-Cl	4-Cl	$i-C_4H_9$	smeltpunt = 65-66 °C
15	8	5-Cl	4-CH ₃	$n-C_3H_7$	smeltpunt = 63-64 °C
	9	5-Cl	4-CH ₃	$i-C_4H_9$	smeltpunt = 71-72 °C
	10	5-F	4-Cl	$CH_2=CH=CH_2$	smeltpunt = 44,6 °C
	11	5-Cl	4-Br	$CH_2=CH=CH_2$	olie
	12	5-Cl	4-CH ₃	$n-C_4H_9$	olie, kookpunt = 148-150 °C (bij 0,06 Torr)
20	13	5-Cl	4- C_2H_5	C_2H_5	olie, $n_D^{21} = 1,6060$
	14	5-CH ₃	4- nC_3H_7	C_2H_5	olie, $n_D^{21} = 1,5861$
	15	5-Cl	4-Cl	$i-C_3H_7$	smeltpunt = 54-55 °C
	16	5-Cl	4-Cl	$t-C_4H_9$	smeltpunt = 86,5-87 °C
	17	5-Cl	4-CH ₃	C_2H_5	smeltpunt = 53-55 °C
25	18	5-Cl	4-Cl	$CH \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH=CH_2 \end{matrix}$	smeltpunt = 45-47 °C
	19	5-CH ₃	4-CH ₃	$t-C_4H_9$	smeltpunt = 110-111 °C
	20	5-Cl	4- iC_3H_7	C_2H_5	smeltpunt = 42-43 °C

8304070

De verbindingen volgens de uitvinding werden onderworpen aan farmacologische proefnemingen waaruit de activiteit bleek ten opzichte van het centrale zenuwstelsel.

5 De lethale dosis werd bepaald bij muizen door intraperitoneale toediening. De DL 50-waarde (lethale dosis voor 50%), welke de dood veroorzaakte bij 50% van de dieren, varieerde van 250 tot meer dan 1000 mg/kg.

10 De anti-depressieve activiteit van de verbindingen werd bepaald door antagonisme ten aanzien van "head-twitches" (krampen door het hoofd), veroorzaakt door L-5-hydroxytryptofaan bij muizen.

15 De muizen (mannelijke CD1, Charles River, Frankrijk, met een lichaamsgewicht van 18-22 g) kregen de te onderzoeken verbindingen toegediend met toenemende doseringen of het oplosmiddel, gelijktijdig met L-5-HTP in een dosering van 250 mg/kg door subcutane toediening.
20 45 Minuten na deze injectie met 5-HTP werd het aantal muizen met "head-twitches" (krampverschijnselen in het hoofd) geteld, voor elke muis gedurende 1 minuut. Voor elke behandeling werd het gemiddeld aantal "head-twitches" geteld en de procentuele variatie ten opzichte van het ter vergelijking dienende aantal berekend. Door uit te gaan van de curve met de effectieve dosering, bepaalde men de DA 50-waarde (actieve dosis voor 50% of de dosering die 50% van het gemiddeld aantal "head-twitches" vermindert) volgens de grafische methode van Miller en Tainter (1944).

25 De DA 50-waarde van de verbindingen volgens de uitvinding varieerde van 40 tot 60 mg/kg bij intraperitoneale toediening.

De anti-convulsieve activiteit van de verbindingen werd bepaald door antagonisme ten aanzien van de sterfte die werd veroorzaakt door bicuculline bij muizen. Het bicuculline is een blokkeringsmiddel dat selectief werkt ten aanzien van de GABA-ergische receptoren met
30 een post-synaptische werking en de convulsieve en lethale invloed is bepaald voor de verbindingen die de GABA-cerebrale dosis verhogen of een GABA-mimetische activiteit hebben.

Daarbij werd de 50% actieve dosis (DA 50) bepaald, welke dosis 50% van de dieren bescherming gaf tegen de werking van bicuculline,
35 voor de onderzochte stoffen. De DA 50-waarde van de verbindingen volgens de uitvinding varieerde van 10 tot 100 mg/kg bij intraperitoneale toediening.

8304070

De anti-ulceractiviteit van de verbindingen werd aangetoond door de activiteit ten aanzien van stressulcer en ulcer, veroorzaakt door fenylbutazon. De twee experimenten, te weten stressulcer en ulcer veroorzaakt door fenylbutazon werden uitgevoerd op vrouwelijke

5 Wistar-ratten met een gewicht van 180-210 g, die nuchter waren, waarbij de verbindingen werden toegediend in de vorm van een suspensie in een waterige oplossing van Tween 80 in een hoeveelheid van 1% door orale toediening direct voor de stress of 30 minuten voor de orale toediening van fenylbutazon. In de beide gevallen werd het onderzoek van de maag

10 uitgevoerd twee uren na de inductie van het ulcerogene onderzoek.

De verbindingen hebben een significante werking vanaf 30 mg/kg ten aanzien van de stress en van 100 mg/kg ten aanzien van fenylbutazon. De anti-secretoire maagactiviteit van de verbindingen is aangetoond bij nuchtere ratten met een afgebonden pylorus.

15 De vrouwelijke Wistar-ratten met een gewicht van 200-220 g werden gedurende 48 uren nuchter gehouden. Men bond de pylorus af onder verdoving met ether. Vervolgens diende men de verbindingen toe in een dosering van 1, 5, 25 en 50 mg/kg door intraperitoneale toediening, direct na het afbinden van de pylorus. De dieren werden gedood 4 uren

20 na de afbinding van de pylorus. Daarbij werd het afgescheiden maagschap gemeten en de hoeveelheid vrij zuur en de totale hoeveelheid zuur door een titrimetrische bepaling ten opzichte van een ter vergelijking dienende dosering. De verbindingen volgens de uitvinding gaven een vermindering van de maagafscheiding van respectievelijk 45 tot 55%,

25 50 tot 65%, 70 tot 85%; het vrije zuur van respectievelijk 60 - 70%, 65-75% en 85-95%, en van het totale zuur van respectievelijk 55-65%, 60-70% en 85-95%.

De verbindingen volgens de uitvinding zijn actief als anti-depressieve, anti-convulsieve, anti-ulcer en anti-secretoire

30 maagsapmiddelen en hebben zelfs een anxiolytische, analgetische en anti-inflammatoire werking. Ze zijn geschikt als therapeutisch middel voor mensen en dieren voor het behandelen van diverse ziekten, verband houdende met het centrale zenuwstelsel, bijvoorbeeld voor het behandelen van depressieve toestanden, psychosen, bepaalde neurologische ziekten

35 zoals epilepsie, spastische aandoeningen, dyskinesie, voor de behandeling van diverse ulcers afkomstig van stress en maagzweren.

8304070

De uitvinding heeft dan ook betrekking op alle farmaceutische samenstellingen die de verbindingen met formule 1 als actief bestand-
deel bevatten, samen met alle mogelijke hulpstoffen die geschikt zijn
om de actieve stof toe te dienen, met name voor orale toediening zoals
5 tabletten, dragees, gelules, capsules, cachets, oplossingen of
suspensies die drinkbaar zijn of voor parenterale toediening. De
dagelijkse dosering kan variëren van 100 tot 3000 mg.

8304070

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, R_1 een alkyl- of alkenylradikaal is, recht of
vertakt, met 2-6 koolstofatomen, R_2 een NH_2 -, OH - of OM -radikaal is,
waarbij M een alkalimetaal of aardalkalimetaal is, X_1 , X_2 en X_3 elk
onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, halogeenatoom, methoxy-
radikaal of een recht of vertakt alkylradikaal met 1-4 koolstofatomen
10 voorstellen.

2. Derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze
overeenkomen met formule 3, vermeld op het formuleblad, waarbij de
substituenten dezelfde betekenis hebben als aangegeven in conclusie 1.

3. Derivaten volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat X_1
15 een chlooratoom of een methylradikaal is, X_2 een chlooratoom is of
een methylradikaal en X_3 een waterstofatoom is.

4. Derivaten volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat n gelijk
is aan 2 of 3 en R_1 een ethyl-, n-propyl-, n-butyl-, n-pentyl- of
n-hexylradikaal is.

20 5. 4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-n-propylfenyl) (4-chloorfenyl)-
methyleen] amino] butaanzuur en de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaal-
zouten en het amide hiervan.

6. 4-[(5-chloor 2-hydroxy 3-ethylfenyl) (4-chloorfenyl)-
methyleen] amino] butaanzuur en de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaal-
25 zouten en het amide hiervan.

7. Werkwijze voor de bereiding van verbindingen volgens con-
clusie 1, met het kenmerk, dat men een benzofenon met formule 2,
in reactie brengt met een verbinding met formule $H_2N-(CH_2)_n-COR_2$,
eventueel in de vorm van het zout zoals het hydrochloride, bij een
30 temperatuur van 20-120 °C in een oplosmiddel zoals methanol, ethanol
of een mengsel van methanol/tolueen in aanwezigheid van een base zoals
natriummethylaet of natriummethylaet.

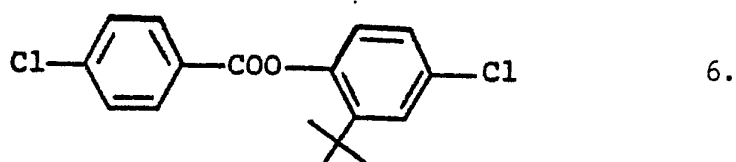
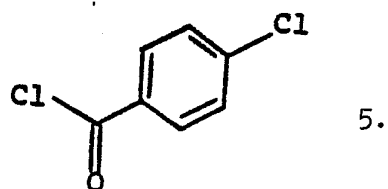
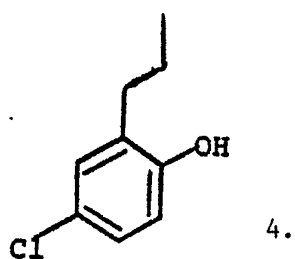
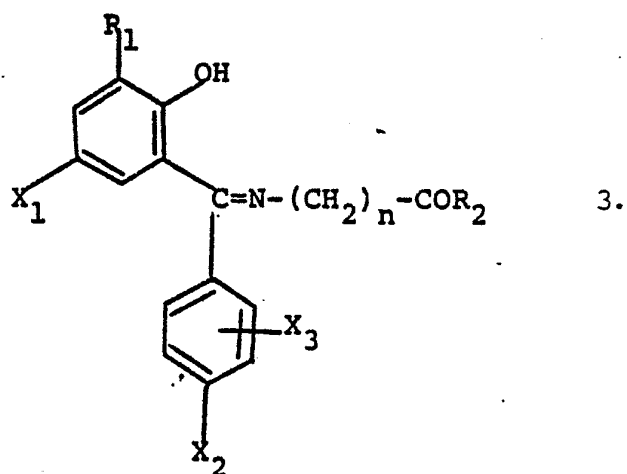
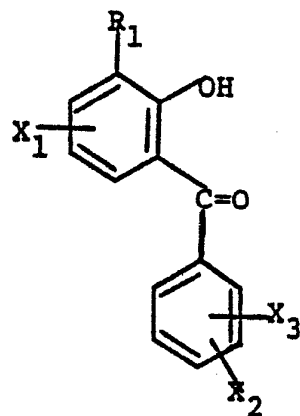
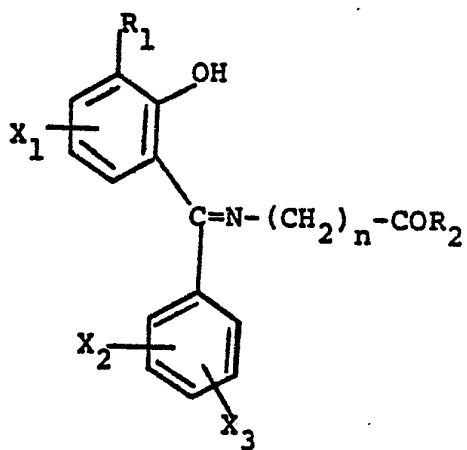
8. Geneesmiddel, met het kenmerk, dat dit een verbinding bevat
zoals weergegeven in conclusies 1-6.

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

8304070

Eindhoven, november 1983

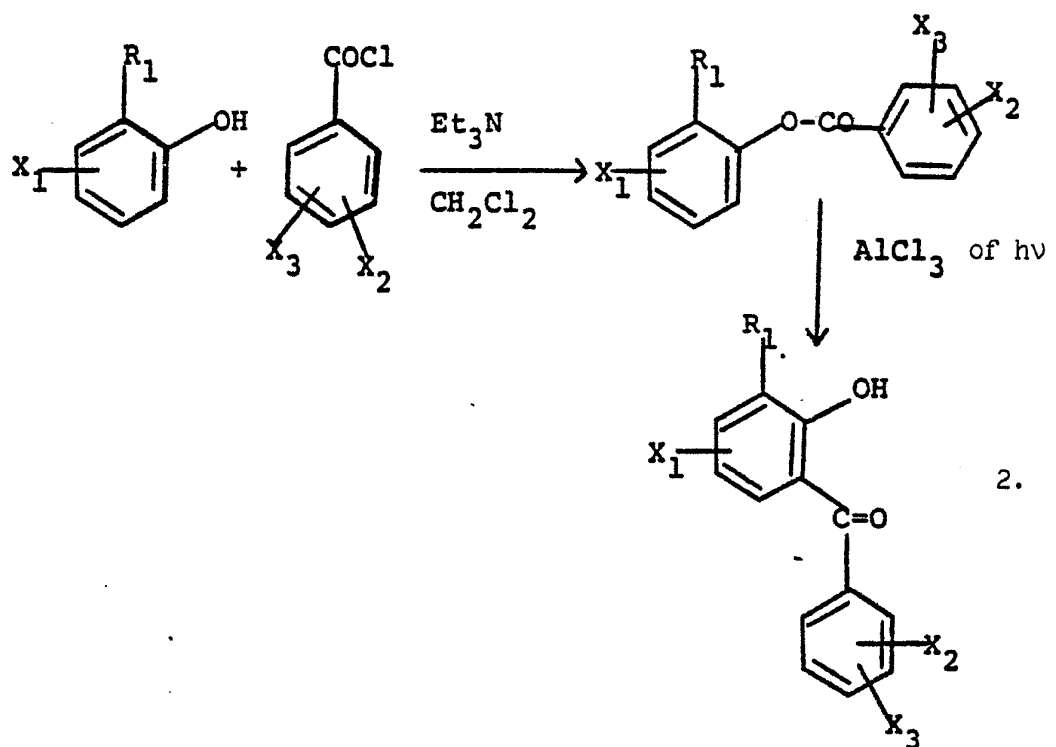
FORMULEBLAD



8304070

FORMULEBLAD (vervolg)

REACTIESCHEMA A



8304070