



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 647 772 A5

⑬

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 307/32
C 07 D 307/58
A 61 K 31/34

// (C 07 D 307/32, 307:28)
(C 07 D 307/58, 307:42)

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 2975/80

㉔ Date de dépôt: 17.04.1980

㉓ Priorité(s): 07.05.1979 FR 79 11453
04.04.1980 FR 80 07659

㉔ Brevet délivré le: 15.02.1985

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 15.02.1985

㉔ Titulaire(s):
Delalande S.A., Courbevoie (FR)

㉔ Inventeur(s):
Langlois, Michel, Buc (FR)
Lacour, Alain, La Varenne (FR)
Bucher, Bernard, Marnes-la-Coquette (FR)
Mocquet, Gisèle, Paris (FR)

㉔ Mandataire:
Dietlin, Mohnhaupt & Cie, Genève

⑤④ **Dérivés de la 5H-furanone-2 et de la 3H-dihydro-furanone-2, leurs procédés de préparation, et médicament les contenant.**

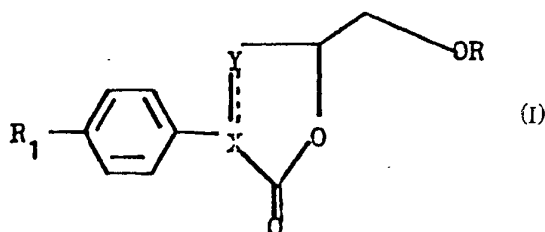
⑤⑦ Les composés du titre répondent à la formule (I) dans laquelle les symboles R, X, Y et R₁ ont les significations - qui sont liées entre elles - données dans la revendication 1.

Ces composés sont des médicaments utiles notamment comme antidépresseurs et pour le traitement des pathologies cérébrales déficitaires de sénescence. Les compositions pharmaceutiques contiennent au moins un composé de formule I associé avec un excipient courant.

On prépare les composés de formule I en introduisant par substitution les radicaux R₁ et, si nécessaire, R, à partir d'un composé ayant un groupe -OH à la place de R₁ et le même groupe ou, le cas échéant, un groupe -OCH₃ à la place de -OR.

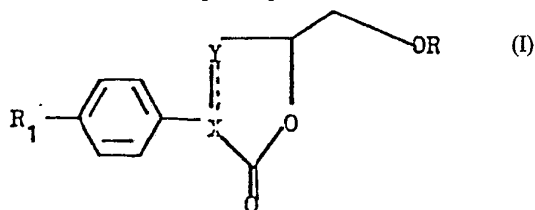
Certains composés (I) se préparent à partir de l'acide p-benzyloxyphényl-acétique et l'époxy-1,2 méthoxy-3 propane.

On revendique aussi des composés servant à préparer les composés (I).



REVENDECATIONS

1. Dérivés de la 5H-furannone-2 et de la 3H-dihydro-furannone-2, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule:



dans laquelle:

— R représente un atome d'hydrogène, auquel cas $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente l'un des groupes suivants: méthyl-3 butyloxy, cyclohexylméthyle, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy et cyano-3 nitro-5 benzyloxy;

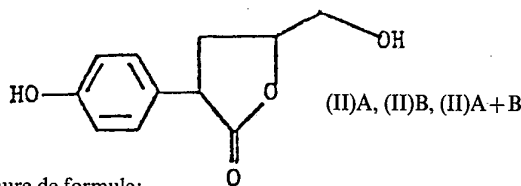
— R représente le groupe acétyle, auquel cas $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente le groupe métanitrobenzyloxy A ou métanitrobenzyloxy B, ou

— R représente le groupe méthyle, auquel cas:
· soit $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$, R_1 représentant alors l'un des groupes suivants: chloro-4 butyloxy, chloro-4 butyloxy B, cyano-4 butyloxy, benzyloxy, benzyloxy B, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métachlorobenzyloxy, métachlorobenzyloxy A, métachlorobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy, métacyanobenzyloxy A, métacyanobenzyloxy B, méthoxy-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyloxy, cyano-3 nitro-5 benzyloxy A, cyano-3 nitro-5 benzyloxy B, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy A, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy B;

· soit $-X-X-$ représente l'enchaînement $-C=CH-$, R_1 représentant alors l'un des groupes suivants: métanitrobenzyloxy, métachlorobenzyloxy, métacyanobenzyloxy, benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy.

2. Médicament utilisable notamment comme antidépresseur et pour le traitement des pathologies cérébrales déficitaires de la sénescence, comportant seul ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable au moins un composé selon la revendication 1.

3. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser sur le composé de formule (II)A, (II)B ou (II)A+B:



un halogénure de formule:

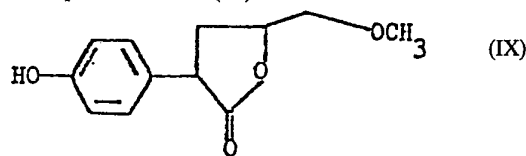


dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et R_2 représente le groupe méthyl-3 butyle, cyclohexylméthyle, métanitrobenzyle, métacyanobenzyloxy ou cyano-3 nitro-5 benzyle, condensation éventuellement suivie d'une chromatographie liquide à haute performance du produit obtenu, pour séparer les couples de diastéro-isomères.

4. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe acétyle, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser les composés de formule (I) de structure A ou B, où R représente un atome d'hydrogène, $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 représente le groupe métanitrobenzyloxy, avec le chlorure d'acétyle, en présence de triéthylamine, en milieu tétrahydrofurannique.

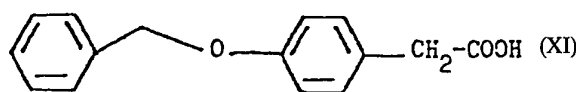
5. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle et $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$, à l'exception de celui où R_1 est un

groupe benzyloxy ou benzyloxy B, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule (IX):

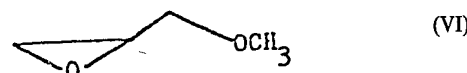


avec un halogénure de formule R_3-Z , dans laquelle Z représente l'atome de chlore ou de brome et R_3 représente un groupe chloro-4 butyle, cyano-4 butyle, métanitrobenzyle, métachlorobenzyloxy, métacyanobenzyloxy, méthyl-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyle, ou chloro-3 fluoro-4 benzyle, condensation éventuellement suivie d'une chromatographie liquide à haute performance du produit obtenu, pour séparer les couples de diastéro-isomères.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle, $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-CH-CH_2-$ et R_1 est un groupe benzyloxy ou benzyloxy B, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de

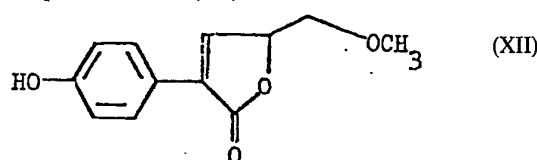


avec l'époxy-1,2 méthoxy-3 propane de formule:



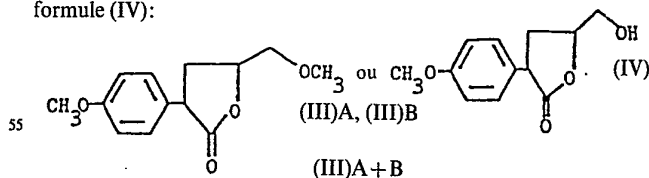
condensation éventuellement suivie d'une chromatographie liquide à haute performance du produit obtenu, pour séparer la fraction identifiée B.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle et $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-C=CH-$, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule (XII):



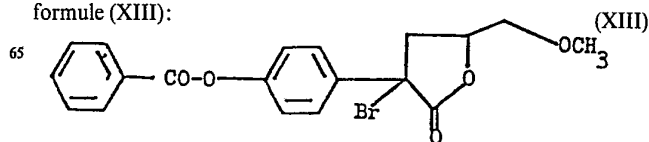
avec un alcool de formule R_4-OH , dans laquelle R_4 représente les groupes métacyanobenzyloxy, métachlorobenzyloxy, métanitrobenzyle, benzyle ou chloro-3 fluoro-4 benzyle.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente de l'hydrogène, caractérisé en ce qu'on traite par l'acide bromhydrique à 48% un composé de formule (III)A, (III)B, un mélange des composés (III)A et (III)B, ou un composé de formule (IV):



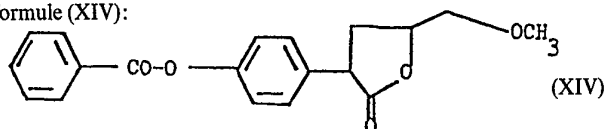
pour obtenir un composé de formule (II)A, (II)B ou respectivement (II)A+B qui est ensuite soumis au procédé de la revendication 3.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-CH_3$ et $-X-Y-$ représente l'enchaînement $-C=CH-$, caractérisé en ce qu'on opère sur un composé de



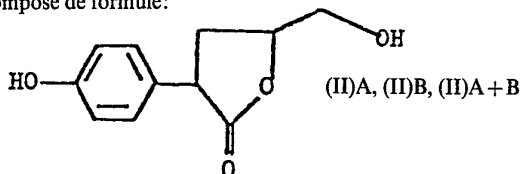
une débénylation et une débromhydratation simultanées au moyen d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, pour obtenir un composé de formule (XII) qui est ensuite soumis au procédé de la revendication 7.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente $-\text{CH}_3$ et $-\text{X}-\text{Y}-$ représente l'enchaînement $-\text{C}=\text{CH}-$, caractérisé en ce qu'on bromure un composé de formule (XIV):



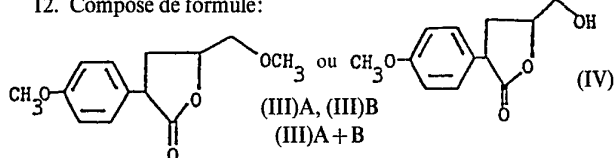
au moyen de N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de dibenzoyl, pour obtenir un composé de formule (XIII) qui est ensuite soumis au procédé de la revendication 9.

11. Composé de formule:



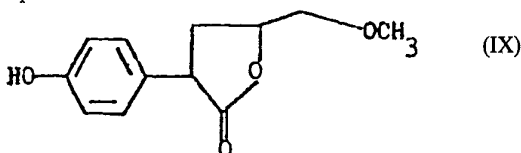
pour la mise en œuvre du procédé de la revendication 3.

12. Composé de formule:



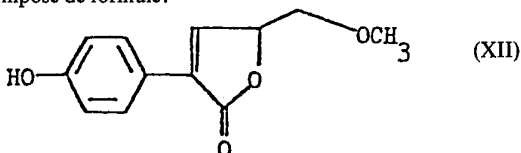
pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 8.

13. Composé de formule:



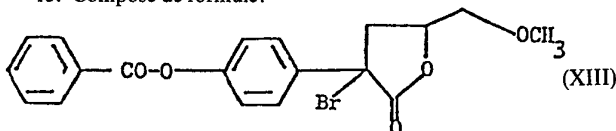
pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 5.

14. Composé de formule:



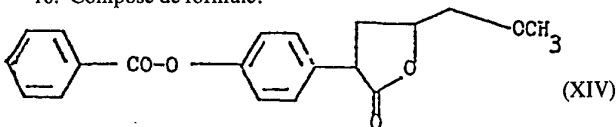
pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 7.

15. Composé de formule:



pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 9.

16. Composé de formule:



pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 10.

La présente invention a pour objet certains dérivés de la 5H-furannone-2 et de la 3H-dihydrofurannone-2, leurs procédés de préparation, et un médicament les contenant.

On notera que les dérivés de la 3H-dihydrofurannone-2 possèdent deux atomes de carbone asymétriques et sont donc constitués d'un mélange de quatre diastéréo-isomères. Aussi la titulaire a-t-elle soumis chaque dérivé de la 3H-dihydrofurannone-2 à un traitement chromatographique, ce qui a permis dans certains cas de séparer deux produits répondant en fait à la même formule, mais chacun correspondant à un couple de diastéréo-isomères.

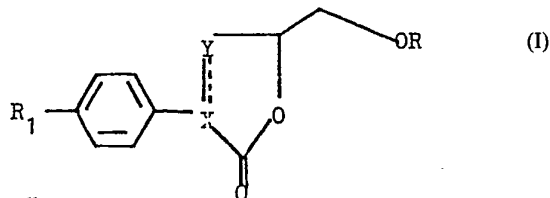
Dans la suite de la description et des revendications, les produits isolés de structure trans (les moins polaires) seront caractérisés par la lettre A et les produits isolés de structure cis (les plus polaires) seront caractérisés par la lettre B, cette stéréochimie ayant été déterminée:

— d'une part, par identification des produits les plus polaires avec les produits obtenus par hydrogénation des 5H-furannones-2 correspondantes, et

— d'autre part, par analogie avec les travaux de W. David Ollis et coll. décrits dans «J. Chem. Soc. Perkin I», 1975, 1480.

Enfin, les dérivés de la 3H-dihydrofurannone-2 définis sans autre mention correspondent à un mélange des quatre diastéréo-isomères.

Plus précisément, les dérivés selon la présente invention, qui sont nouveaux, répondent à la formule générale (I):



dans laquelle:

— R représente un atome d'hydrogène, auquel cas $-\text{X}-\text{Y}-$ représente l'enchaînement $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ et R_1 représente l'un des groupes suivants: méthyl-3 butyloxy, cyclohexylméthoxy, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy et cyano-3 nitro-5 benzyloxy;

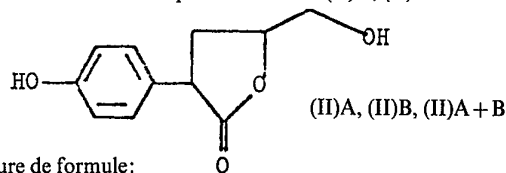
— R représente le groupe acétyle, auquel cas $-\text{X}-\text{Y}-$ représente l'enchaînement $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ et R_1 représente le groupe métanitrobenzyloxy A ou métanitrobenzyloxy B, ou

— R représente le groupe méthyle, auquel cas:

soit $-\text{X}-\text{Y}-$ représente l'enchaînement $-\text{CH}-\text{CH}_2-$, R_1 représentant alors l'un des groupes suivants: chloro-4 butyloxy, chloro-4 butyloxy B, cyano-4 butyloxy, benzyloxy, benzyloxy B, métanitrobenzyloxy, métanitrobenzyloxy A, métanitrobenzyloxy B, métachlorobenzyloxy, métachlorobenzyloxy A, métachlorobenzyloxy B, métacyanobenzyloxy, métacyanobenzyloxy A, métacyanobenzyloxy B, méthoxy-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyloxy, cyano-3 nitro-5 benzyloxy A, cyano-3 nitro-5 benzyloxy B, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy A, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy B;

soit $-\text{X}-\text{Y}-$ représente l'enchaînement $-\text{C}=\text{CH}-$, R_1 représentant alors l'un des groupes suivants: métanitrobenzyloxy, métachlorobenzyloxy, métacyanobenzyloxy, benzyloxy, chloro-3 fluoro-4 benzyloxy.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène consiste à condenser sur le composé de formule (II)A, (II)B ou (II)A + B:



un halogénure de formule:

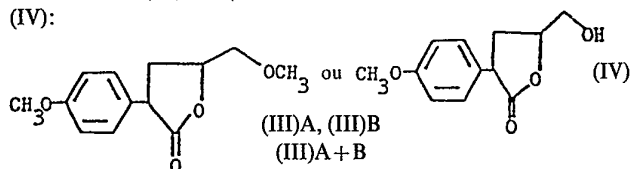


dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et R_2 représente le groupement méthyl-3 butyle, cyclohexylméthyle, métanitrobenzyle, métacyanobenzyloxy ou cyano-3 nitro-5 benzyloxy.

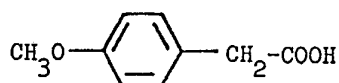
Cette condensation s'effectue de préférence au reflux dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont éventuellement soumis à une chromatographie sur couche mince. Lorsque celle-ci permet de distinguer deux couples de diastéréo-isomères (I)A et (I)B, ces derniers peuvent être séparés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

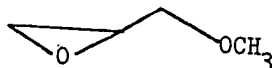
Le composé de formule (II)A, (II)B ou (II)A + B ci-dessus est nouveau et est obtenu en traitant par l'acide bromhydrique à 48% un composé de formule (III)A ou (III)B ou un mélange des composés de formule (III)A et (III)B, ou encore le composé de formule (IV):



Les composés de formule (III)A, (III)B ou (III)A + B, également nouveaux, sont obtenus par une synthèse en plusieurs étapes qui consiste à condenser l'acide paraméthoxyphénylacétique de formule (V):

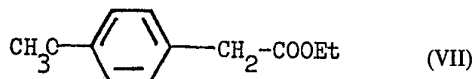


avec l'époxy-1,2 méthoxy-3 propane de formule (VI):



à reflux dans le tétrahydrofurane en présence de naphthalénolithium et de diéthylamine, puis à traiter le produit brut de réaction par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Le produit brut ainsi obtenu est alors dissous dans le benzène et la solution est portée au reflux jusqu'à ce qu'il ne s'élimine plus d'eau. Enfin, le composé obtenu est chromatographié par HPLC.

Le composé (IV), nouveau, est obtenu par condensation de l'ester éthylique de l'acide paraméthoxyphénylacétique de formule (VII):



avec les dioxolanes-1,3 de formule (VIII):

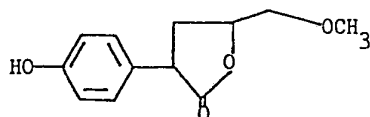


dans laquelle Z' représente l'atome de brome ou un groupe para-toluènesulfonyloxy ou méthylsulfonyloxy.

La condensation s'effectue de préférence au reflux dans le diméthylformamide en présence d'hydruure de sodium, puis le produit brut de réaction est traité à reflux dans un mélange 80-20 d'acide acétique et d'eau.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupe acétyle consiste à condenser les composés de formule (I)A ou (I)B, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, -X—Y— représente l'enchaînement -CH-CH2- et R1 représente le groupe métanitrobenzyloxy, avec le chlorure d'acétyle, en présence de triéthylamine, en milieu tétrahydrofurannique.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I), dans laquelle R représente le groupe méthyle et -X—Y— représente l'enchaînement -CH-CH2-, à l'exception de celui où R1 est un groupe benzyloxy ou benzyloxy B, consiste à condenser le composé de formule (IX):

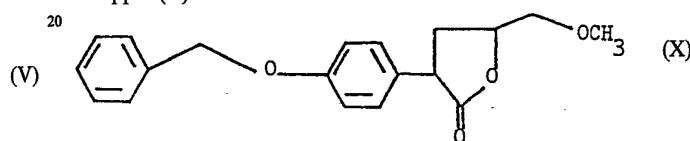


avec un halogénure de formule R3-Z, dans laquelle Z représente l'atome de chlore ou de brome et R3 représente un groupe chloro-4 butyle, cyano-4 butyle, métanitrobenzyle, métachlorobenzyle, métacyanobenzyle, méthyl-3 pyridine, cyano-3 nitro-5 benzyle ou chloro-3 fluoro-4 benzyle.

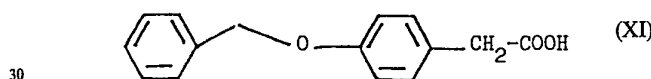
La condensation s'effectue de préférence au reflux dans l'acétonitrile en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

Lorsque l'étude par chromatographie sur couche mince des composés de formule (I) ainsi obtenus permet de distinguer deux couples de diastéréo-isomères (I)A et (I)B, ces derniers peuvent être séparés par HPLC. Pour les composés de formule (I), dans laquelle R1 représente les groupes chloro-4 butyloxy et benzyloxy, seule la fraction identifiée B a été recueillie.

Le composé de formule (IX), nouveau, est obtenu par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, en solution méthanolique du composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe méthyle, -X—Y— représente l'enchaînement -CH-CH2- et R1 représente le groupe benzyloxy, et représenté par la formule développée (X) suivante:

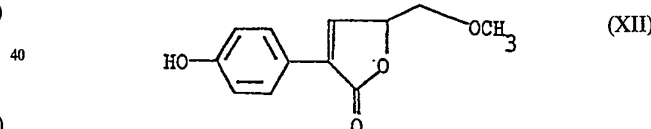


Ce composé, également nouveau, est obtenu à partir de l'acide parabenzoyloxyphénylacétique de formule (XI):



par un procédé identique à celui mis en œuvre pour la synthèse du composé de formule (III).

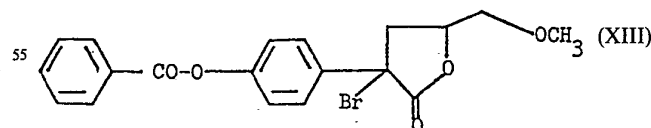
Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I), dans laquelle R représente le groupe méthyle et -X—Y— représente l'enchaînement -C=CH-, consiste à condenser le composé de formule (XII):



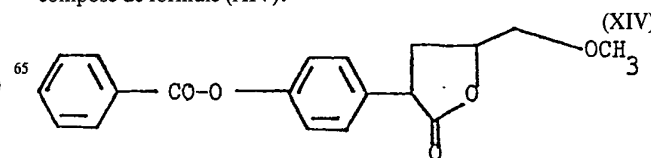
avec un alcool de formule R4-OH, dans laquelle R4 représente les groupes métacyanobenzyle, métachlorobenzyle, métanitrobenzyle, benzyle ou chloro-3 fluoro-4 benzyle.

Cette condensation s'effectue de préférence en milieu tétrahydrofurannique, en présence de triphénylphosphine (Pφ3) et de diazoacétate d'éthyle (EtOCO-N=N-COOEt).

Le composé (XII), nouveau, est obtenu par débenzoylation et débromhydratation simultanées, au moyen d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, du composé de formule (XIII):



Le composé (XIII), également nouveau, est obtenu par traitement par le N-bromosuccinimide (NBS), en présence de peroxyde de dibenzoyl, en solution dans le tétrachlorure de carbone, du composé de formule (XIV):



lui-même nouveau et obtenu par condensatin du composé de formule (IX) avec le chlorure de benzoyle, en milieu tétrahydrofurannique, en présence de triéthylamine.

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

Exemple 1:

Para(métanitrobenzyloxy)phényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (I), numéro de code: 6, 6A et 6B.

1^{er} stade:

Paraméthoxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (III), (III)A et (III)B

A une solution de 12,8 g de naphthalène dans 100 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,4 g de lithium, laisse 2 h en contact à température ambiante, puis ajoute 14,6 g de diéthylamine et laisse agiter jusqu'à disparition du lithium. On ajoute une solution de 16,6 g d'acide paraméthoxyphénylacétique (V) dans 30 ml de tétrahydrofuranne puis, après 30 min, on ajoute lentement une solution de 8,8 g d'époxy-1,2 méthoxy-3 propane (VI) et porte le mélange au reflux pendant 4 h. Puis on jette dans un mélange de glace et de soude aqueuse, lave la phase aqueuse par de l'éther isopropylique, l'acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et dissout le produit brut obtenu dans 100 ml de benzène. On porte la solution au reflux en éliminant l'eau formée, puis refroidit, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de soude, sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant. On obtient 18 g (rendement 76%) de composé (III) huileux que l'on chromatographie par HPLC (SiO₂ 12-25 µ) (éluant acétate d'éthyle/heptane 50/50). On obtient ainsi 7,1 g de composé (III)A huileux.

Rendement: 30%

Analyse pour C₁₃H₁₆O₄:

Calculé: C 66,08 H 6,83%

Trouvé: C 66,21 H 6,99%

et 7,4 g de composé (III)B huileux

Rendement: 32%

Analyse pour C₁₃H₁₆O₄:

Calculé: C 66,08 H 6,83%

Trouvé: C 65,90 H 6,58%

2^e stade:

Parahydroxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (II)

On porte à reflux pendant 1 h une solution de 0,7 g du composé (III) obtenu au stade précédent dans 7 ml d'acide bromhydrique à 48%, puis on ajoute 20 ml d'eau, 20 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et 50 ml d'acétate d'éthyle. On neutralise par une solution aqueuse de bicarbonate de soude, décante la phase organique, la sèche sur sulfate de sodium et l'évapore. On obtient 0,5 g (rendement: 81%) de composé (II); on cristallise dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion: 120°C

Spectre IR: bandes phénol et alcool à 3440 et 3240 cm⁻¹, bande lactone à 1730 cm⁻¹

Spectre de RMN (DMSO) δ ppm: 9,65, s, 1 proton phénolique, 7,04, d, et 6,67, d (J = 9 Hz): 4 protons benzéniques

centré sur 5,03, m, 1H en position -5 du cycle furannone

centré sur 4,58, m, 1H en position -3 du cycle furannone

centré sur 3,88, t, 2 protons méthyliques du groupe hydroxyméthyl-5

centré sur 2,42, m, 2 protons en position -4 du cycle furannone 3,62, s, -OH

3^e stade:

Para(métanitrobenzyloxy) phényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (I), numéro de code: 6, 6A et 6B.

On porte à reflux pendant 4 h un mélange de 25,8 g du composé (II) obtenu au stade précédent, de 21,2 g de chlorure de métanitrotoluène et de 49,6 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'acétonitrile, puis on filtre, évapore le solvant, cristallise le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et de n-heptane (80/20). On obtient ainsi le mélange des quatre diastéréo-isomères de numéro de code 6 et figurant dans le tableau I, que l'on chromatographie par HPLC (éluant acétate d'éthyle 80/n-heptane 20). On obtient 11 g de composé (I)A de numéro de code 6A

Rendement: 25%

Point de fusion: 98°C

Analyse pour C₁₈H₁₇NO₆:

Calculé: C 62,97 H 4,99 N 4,08%

Trouvé: C 62,67 H 5,09 N 3,80%

et 12 g de composé (I)B de numéro de code 6B

Rendement: 30%

Point de fusion: 115°C

Analyse pour C₁₈H₁₇NO₆:

Calculé: C 62,97 H 4,99 N 4,08%

Trouvé: C 62,46 H 5,21 N 4,15%

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: 1, 2, 12 et 16.

Exemple 2:

Parahydroxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (II)

1^{er} stade:

Paraméthoxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (IV)

A une solution de 40,8 g d'ester éthylique de l'acide paraméthoxyphénylacétique (VII) et de 60 g de paratosyloxy-méthyl-4 diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 (VIII) dans 300 ml de diméthylformamide, et sous atmosphère d'argon, on ajoute 10 g d'hydruure de sodium, puis on porte la solution à 60°C pour initier la réaction, puis 5 h à 90°C. On dilue par 300 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore le solvant et distille le résidu (Eb_{0,1} = 158-160°C). On ajoute le produit obtenu dans un mélange acide acétique/eau (80/20) et porte la solution 45 min au reflux, puis on dilue par de l'eau glacée, et porte le pH de la solution à 6 à l'aide de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On obtient 13 g d'une huile qui cristallise lentement.

Rendement: 56%

Point de fusion: < 50°C

Analyse pour C₁₂H₁₄O₄:

Calculé: C 64,85 H 6,35%

Trouvé: C 64,61 H 6,03%

2^e stade:

Parahydroxyphényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (II)

Le procédé est identique à celui mis en œuvre dans le 2^e stade de l'exemple 1, mais à partir du composé (IV) précédent.

Exemple 3:

Para(métanitrobenzyloxy)phényl-3 acétoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (I), numéro de code: 7A et 7B.

A une solution refroidie à 5°C de 3,4 g de para(métanitrobenzyloxy)phényl-3 hydroxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (I), 6A, décrit à l'exemple 1, dans 100 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,5 g de chlorure d'acétyle, puis 2 g de triéthylamine. Puis on laisse 24 h à température ambiante, filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, le lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et cristallise le résidu dans l'éther. On obtient 3 g de composé 7A.

Rendement: 79%
Point de fusion: 78°C

Analyse pour $C_{20}H_{19}NO_7$:

Calculé: C 62,33 H 4,97 N 3,64%

Trouvé: C 62,47 H 5,08 N 3,48%

Par le même procédé, mais à partir du composé (I) 6B, décrit à l'exemple 1, on obtient le composé (I) 7B.

Rendement: 89%
Point de fusion: 108°C

Analyse pour $C_{20}H_{19}NO_7$:

Calculé: C 62,33 H 4,97 N 3,64%

Trouvé: C 62,25 H 4,92 N 3,53%

Exemple 4:

Para(métanitrobenzyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (I), numéro de code: 8, 8A et 8B.

1^{er} stade:

Parabenzyloxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (X)

Le procédé employé est identique à celui mis en œuvre dans la synthèse du composé (III) décrit dans le 1^{er} stade de l'exemple 1, mais à partir de l'acide parabenzyloxyphénylacétique (XI). On obtient 65% de composé (X)

Point de fusion: 124°C

Analyse pour $C_{19}H_{20}O_4$:

Calculé: C 73,06 H 6,45%

Trouvé: C 73,02 H 6,47%

2^e stade:

Parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (IX)

On hydrogénolyse à 30°C pendant 2 h, sous une pression de 5 bar d'hydrogène, une suspension de 43 g de composé (X), obtenu au stade précédent, et de 4,3 g de palladium sur charbon à 10% dans 700 ml de méthanol. Puis on filtre et évapore le solvant. On obtient 26 g de produit.

Rendement: 87%

Point de fusion: 75°C

Analyse pour $C_{12}H_{14}O_4$:

Calculé: C 64,85 H 6,35%

Trouvé: C 64,58 H 6,69%

3^e stade:

Para(métanitrobenzyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (I), numéro de code: 8, 8A et 8B.

Le procédé employé est identique à celui mis en œuvre dans le 3^e stade de l'exemple 1, mais à partir du composé (IX). On obtient ainsi un produit de numéro de code 8, qui, soumis à une séparation par HPLC (éluant acétate d'éthyle 70/n-heptane 30), conduit à 23% de composé (I)A [8A]

Point de fusion: 78°C

Analyse pour $C_{19}H_{19}NO_6$:

Calculé: C 63,86 H 5,36 N 3,92%

Trouvé: C 63,63 H 5,06 N 3,73%

et 50% de composé (I)B [8B]

Point de fusion: 56°C

Analyse pour $C_{19}H_{19}NO_6$:

Calculé: C 63,86 H 5,36 N 3,92%

Trouvé: C 63,64 H 5,37 N 4,10%

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés (I) figurant dans le tableau I et portant les

numéros de code: 3, 3B, 4, 5, 5B, 10, 10A, 10B, 13, 13A, 13B, 15, 17, 17A, 17B, 18, 18A et 18B.

Exemple 5:

Para(métacyanobenzyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 5H-furannone-2 (I), numéro de code: 14.

1^{er} stade:

(Parabenzoyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (XIV)

A une solution de 1 g de parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (IX), décrit au 2^e stade de l'exemple 4, dans 25 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,3 g de triéthylamine, puis 0,7 g de chlorure de benzoyle. Après 20 min à température ambiante, on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant, et lave le résidu cristallisé à l'éther.

Rendement: 94%

Point de fusion: 108°C

Analyse pour $C_{19}H_{18}O_5$:

Calculé: C 69,93 H 5,56%

Trouvé: C 69,89 H 5,68%

2^e stade:

Bromo-3 (parabenzoyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydrofurannone-2 (XIII)

On porte à reflux pendant 3 h une solution de 10 g de composé (XIV) obtenu au stade précédent, de 5,4 g de N-bromosuccinimide et de quelques cristaux de peroxyde de benzoyle dans 350 ml de tétrachlorure de carbone. Puis on filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'éther. On obtient 63% de composé (XIII).

Point de fusion: 136°C

Analyse pour $C_{19}H_{17}BrO_5$:

Calculé: C 56,31 H 4,23%

Trouvé: C 55,98 H 4,05%

3^e stade:

Parahydroxyphényl-3 méthoxyméthyl-5 5H-furannone-2 (XII)

On porte à reflux pendant 4 h une solution de 10 g du composé (XIII) obtenu au stade précédent dans 125 ml d'une solution méthanolique saturée d'acide chlorhydrique gazeux et 125 ml de méthanol. Puis on évapore, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On cristallise le résidu dans l'éther.

Rendement: 67%

Point de fusion: 141°C

Analyse pour $C_{12}H_{12}O_4$:

Calculé: C 65,44 H 5,49%

Trouvé: C 64,57 H 5,49%

4^e stade:

Para(métacyanobenzyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 5H-furannone-2 (I), numéro de code: 14.

A une solution, balayée par un courant d'argon et refroidie à 0°C, de 2,2 g du composé (XII) obtenu au stade précédent, de 3,1 g de triphénylphosphine et de 1,5 g d'alcool métacyanobenzylique dans 60 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 2 g de diazadicarboxylate d'éthyle (DEADC) en 10 min. Puis on laisse 30 min à 0°C et 90 min à température ambiante, évapore les solvants et chromatographie le résidu sur colonne de silice. Après élimination des impuretés par le toluène, on arrête la chromatographie et extrait le produit

de la silice par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol. On évapore le solvant et recristallise le résidu dans l'éther.

Rendement: 30%

Point de fusion: 70°C

Analyse pour $C_{20}H_{17}NO_4$:

Calculé: C 71,63 H 5,11 N 4,18%

Trouvé: C 71,67 H 5,05 N 4,25%

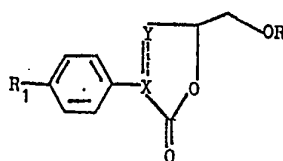
Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés (I) figurant dans le tableau I et portant les numéros de code: 9, 11, 19 et 20.

Exemple 6:

Para(métacyanobenzoyloxy)phényl-3 méthoxyméthyl-5 3H-dihydro-furannone-2 (I) cis, numéro de code: 13B.

On hydrogène à 0°C et sous pression ordinaire, en présence de 0,05 g de palladium sur charbon, une solution de 0,5 g de composé (I) de numéro de code 14, obtenu à l'exemple 5 précédent, dans 50 ml de méthanol anhydre. Puis, après 80 min de réaction, on filtre, évapore le filtrat et obtient 90% de composé cis 13B. Ce dernier est identique, notamment en CCM, au composé obtenu conformément à l'exemple 4 (13B) et figurant dans le tableau I. On en déduit que le composé le plus polaire est de structure cis.

Tableau I



Composé Numéro de code	X—Y	—OR	—R ₁	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	Analyse élémentaire (%)			
									C	H	N
1	—CH—CH ₂ —	—OH		C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278,34	<50	83	Calculé Trouvé	69,04 68,50	7,97 7,99	— —
2	»	»		C ₁₈ H ₂₄ O ₄	304,37	120	11	Calculé Trouvé	71,02 70,63	7,95 7,62	— —
3B	»	—OCH ₃	—O—(CH ₂) ₄ —Cl	C ₁₆ H ₂₁ ClO ₄	312,78	56	14	Calculé Trouvé	61,44 61,19	6,77 6,99	— —
3	»	»	»	»	»	—	—	Calculé Trouvé	61,44 —	6,77 —	— —
4	»	»	—O—(CH ₂) ₄ —CN	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303,35	<50	48	Calculé Trouvé	67,31 67,17	6,98 6,87	4,62 4,32
5B	»	»		C ₁₉ H ₂₀ O ₄	312,35	130	21	Calculé Trouvé	73,06 73,31	6,45 6,59	— —
5	»	»		»	»	—	—	Calculé Trouvé	73,06 —	6,45 —	— —
6A	»	—OH		C ₁₈ H ₁₇ NO ₆	343,33	98	25	Calculé Trouvé	62,97 62,67	4,99 5,09	4,08 3,80
6B	—CH—CH ₂ —	—OH		C ₁₈ H ₁₇ NO ₆	343,33	115	30	Calculé Trouvé	62,97 62,56	4,99 5,21	4,08 4,15
6	»	»	»	»	»	110	60	Calculé Trouvé	62,97 62,68	4,99 5,17	4,08 4,27
7A	»	—OCOCH ₃	»	C ₂₀ H ₁₉ NO ₇	385,36	78	79	Calculé Trouvé	62,33 62,47	4,97 5,08	3,64 3,48
7B	»	»	»	»	»	108	89	Calculé Trouvé	62,33 62,25	4,97 4,92	3,64 3,53

Tableau I (suite)

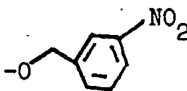
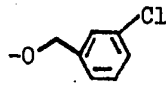
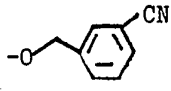
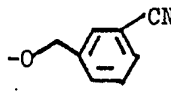
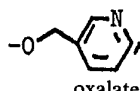
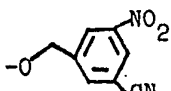
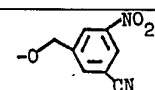
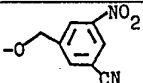
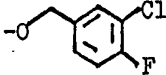
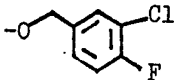
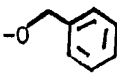
Composé Numéro de code	X—Y	—OR	—R ₁	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion (° C)	Rende- ment (%)	Analyse élémentaire (%)			
									C	H	N
8A	»	—OCH ₃		C ₁₉ H ₁₉ NO ₆	357,35	78	23	Calculé Trouvé	63,86 63,63	5,36 5,06	3,92 3,73
8B	»	»	»	»	»	56	50	Calculé Trouvé	63,86 63,84	5,36 5,37	3,92 4,10
8	»	»	»	»	»	—	—	Calculé Trouvé	63,86 —	5,36 —	3,92 —
9	—C=CH—	»	»	C ₁₉ H ₁₇ NO ₆	355,33	107	43	Calculé Trouvé	64,22 64,21	4,82 4,71	3,94 3,92
10A	—CH—CH ₂ —	—OCH ₃		C ₁₉ H ₁₉ ClO ₄	346,80	< 50	16	Calculé Trouvé	65,80 65,86	5,52 5,53	— —
10B	»	»	»	»	»	98	34	Calculé Trouvé	65,80 65,64	5,52 5,59	— —
10	»	»	»	»	»	—	—	Calculé Trouvé	65,80 —	5,52 —	— —
11	—C=CH—	»	»	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₄	344,78	< 50	44	Calculé Trouvé	66,18 66,27	4,97 5,13	— —
12	—CH—CH ₂ —	—OH		C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	323,33	135	21	Calculé Trouvé	70,57 70,53	5,30 5,07	4,33 4,43
13A	»	—OCH ₃	»	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	337,36	88	15	Calculé Trouvé	71,20 71,23	5,68 5,82	4,15 4,05
13B	»	»	»	»	»	96	26	Calculé Trouvé	71,20 71,47	5,68 5,64	4,15 4,10
13	»	»	»	»	»	—	—	Calculé Trouvé	71,20 —	5,68 —	4,15 —
14	—C=CH—	—OCH ₃		C ₂₀ H ₁₇ NO ₄	335,34	70	30	Calculé Trouvé	71,63 71,67	5,11 5,05	4,18 4,25
15	—CH—CH ₂ —	»	 oxalate	C ₂₀ H ₂₁ NO ₈	403,38	110	23	Calculé Trouvé	59,55 59,27	5,25 5,23	3,47 3,39
16	»	—OH		C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₆	368,36	117	7	Calculé Trouvé	61,95 61,94	4,38 4,41	7,61 7,79
17A	»	—OCH ₃	»	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	382,36	117	7	Calculé Trouvé	62,82 63,09	4,75 4,60	7,33 7,56
17B	»	»		»	»	92	20	Calculé Trouvé	62,82 62,93	4,75 4,94	7,33 7,33

Tableau I (suite)

Composé Numéro de code	X—Y	—OR	—R ₁	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion (° C)	Rende- ment (%)	Analyse élémentaire (%)			
									C	H	N
17	»	»		»	»	—	—	Calculé Trouvé	62,82 —	4,75 —	7,33 —
18A	»	»		C ₁₉ H ₁₈ ClFO ₄	364,79	70	18	Calculé Trouvé	62,55 62,65	4,97 4,84	— —
18B	»	»	»	»	»	76	18	Calculé Trouvé	62,55 62,81	4,97 4,76	— —
18	—CH—CH ₂	—OCH ₃		C ₁₉ H ₁₈ ClFO ₄	364,79	—	—	Calculé Trouvé	62,55 —	4,97 —	— —
19	—C=CH—	»	»	C ₁₉ H ₁₆ ClFO ₄	362,77	78	56	Calculé Trouvé	62,90 62,71	4,45 4,32	— —
20	»	»		C ₁₉ H ₁₈ O ₄	310,33	54	67	Calculé Trouvé	73,53 73,23	5,85 6,04	— —

Les composés de formule (I) ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des activités dans le domaine psychotrope, notamment comme inhibiteurs réversibles de la monoamine-oxydase.

Ces activités sont mises en évidence dans les tests suivants:

Test A: Antagonisme vis-à-vis de la ptôsis observé 1 h 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.

Test B: 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 C: L'activité inhibitrice de la monoamine-oxydase est mesurée sur deux homogénats de cerveau de rat à des temps variables après administration par voie orale d'une dose de 5 mg/kg des composés de formule (I). L'activité de type A est mesurée en utilisant la sérotonine comme substrat et celle de type B en utilisant la phényléthylamine, selon les protocoles décrits par R.J. Wurtman et J. Axelrod dans «J. Biol. Chem.», 241, 2301 (1966) et J.A. Roth et C.N. Gillis dans «Mol. Pharmacol.», 11, 28-35 (1975).

Les résultats dans ces trois tests obtenus avec les composés de formule (I) ainsi que ceux obtenus avec des substances témoins sont rassemblés dans les tableaux II et III.

Comme il ressort des résultats exprimés dans les tableaux II et III, l'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet l'emploi en thérapeutique des composés de formule (I) en tant qu'inhibiteurs de la monoamine-oxydase; ils seront employés notamment comme antidépresseurs et dans les pathologies cérébrales déficitaires de la sénescence.

Ils seront de préférence administrés en association avec un excipient physiologiquement acceptable, par voie orale, sous forme de comprimés, dragées ou gélules, à une posologie pouvant aller jusqu'à 500 mg/d en moyenne de principe actif, ou sous forme de solution injectable à une posologie pouvant aller jusqu'à 50 mg/d de principe actif; le solvant utilisé est constitué par des mélanges binaires et 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 étant ajustées en fonction de la dose administrée. Enfin, il est à noter que lesdits comprimés, dragées, gélules et solutions injectables peuvent contenir un ou plusieurs composés de formule (I) selon l'invention.

Tableau II
Test A — Test B

Composé Numéro de code	Toxicité aiguë DL ₅₀ (mg/kg/p.o.) (souris)	Test A DE ₅₀ (mg/kg/p.o.)	Test B DE ₅₀ (mg/kg/p.o.)
1	—	19	14
2	>2000	5,5	9
3B	2000	3,6	1,7
4	>2000	0,3	0,19
5B	—	11,5	15,5
6	—	1,4	1,5
6A	>2000	4,4	5,8
6B	>2000	1,6	2
7A	—	12,5	10
7B	>2000	2,5	3,2
8A	>2000	6,2	4,4
8B	2000	0,58	0,29
9	>2000	0,22	—
10A	>2000	24	10
10B	>2000	15	10
11	>2000	2,3	1,6
12	—	10	16
13A	>2000	12	20
13B	>2000	0,9	1,7
14	—	0,68	0,55
15	—	5,8	12
16	>2000	1,2	3,5
17A	>2000	5,5	6,4
17B	1700	0,32	0,55
18A	—	23	16
18B	>2000	5,4	3,1
19	>2000	2,1	2,4
20	>2000	4,4	4
Nialamide	1100	4,5	5,2
Déprényl	520	9	3
Tranlycypromine	58	1,55	1,37
Pargyline	480	34	48

Tableau III

Test C

Composé Numéro de code	Dose (mg/kg/p.o.)	Activité IMAO A			Activité IMAO B		
		Max.	8 h	24 h	Max.	8 h	24 h
6B	5	83	12	0	17	2	0
8B	5	89	40	0,5	35	11	3
10A	5	27	11	4	79	40	4
10B	5	68	39	2	82	62	8
13B	5	91	43	3	23	7	4
4	5	90	45	0	8	8	0
6	5	87	20	1	22	13	3
17B	5	95	86	27	17	2	0
18A	5	21	11	5	80	58	16
18B	5	62	21	2	90	70	12
13A	5	51	26	2	11	7	0
9	5	97	80	26	83	32	3
11	5	80	34	1	96	81	15
19	5	72	49	16	97	92	48
14	5	97	68	0	71	22	0
Nialamide	5	Inactif			Inactif		
Tranlycypromine	5	88	65	67	100	76	84
Déprényl	5	10	0	0	85	71	63
Pargyline	5	8	6	7	72	72	70