

Brevet N°

85404

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 6 juin 1984

Titre délivré : 24 JAN. 1986



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société anonyme dite: CONTINENTAL PHARMA, avenue Louise, 130,
1050 Bruxelles, Belgique, représentée par Maître Alain RUKAVINA,
avocat à Luxembourg, 11a, boulevard Joseph II, agissant en
qualité de mandataire, (2)

dépose(nt) ce six juin 1984 quatre-vingt-quatre (3)

à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Dérivés d'acides hydroxamiques cycliques, leur préparation et
utilisation ainsi que les compositions contenant ces dérivés" (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 29 mai 1984

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 6 juin 1984

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Monsieur Philippe BOVY, avenue de Libersart, 59, Wathin, (5)

Monsieur Claude Gillet, rue de Lovières, 14, Blanmont; Monsieur

Joseph ROBA, rue du Village, 1, Dion-Valmont; Monsieur Georges

LABELLIN, rue Cervantès, 31, Forest; tous en Belgique.

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) // déposée(s) en (7) //

le // (8)

au nom de // (9)

élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

11a, boulevard Joseph II (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les

annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au Grand-Duché de Luxembourg

au nom de: CONTINENTAL PHARMA

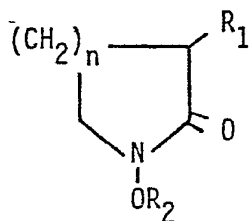
pour: "Dérivés d'acides hydroxamiques
cycliques, leur préparation et utilisation ainsi que
les compositions contenant ces dérivés"

La présente invention a pour objet des dérivés d'acides hydroxamiques cycliques ainsi que les sels et les complexes de ces composés, leurs procédés de préparation, des compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces dérivés ainsi que leur méthode d'utilisation.

Des acides hydroxamiques cycliques sont connus et décrits depuis longtemps (voir, par exemple, J.B. Bapat dans *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 10, 199, Academic Press 1969). Il apparaît cependant que les propriétés biologiques de ces composés ont été peu explorées jusqu'ici.

Un des buts essentiels de la présente invention est de proposer un nouveau type de dérivés d'acides hydroxamiques cycliques doués d'activité antiinflammatoire importante, principalement par application topique et présentant dès lors, un intérêt tout particulier en tant que médicaments.

Les dérivés suivant l'invention répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

10 R_1 représente :

- un noyau phényle ;
- un noyau phényle substitué par un, deux ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, les radicaux alkyles ou alkoxy, linéaires ou ramifiés C_1 , 15 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 ou C_{10} ;
- un noyau thiényle, furyle, pyridyle ou indolye éventuellement substitués par un groupe nitro ;

R_2 représente :

20 - de l'hydrogène ;

- un groupe acyle R_3CO dans lequel R_3 représente :
un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ,
 C_4 ou C_5 ;
un radical alkyle linéaire ou ramifié C_1 , C_2 , C_3 ,
25 ou C_4 substitué par un noyau phényle ;

- un groupe benzyle ;

- un groupe tétrahydropyrannyle

n possède les valeurs 1, 2 et 3.

30 *Suivant une forme de réalisation préférée, l'invention

a pour objet des dérivés de formule I dans laquelle :

R_1 représente un noyau phényle substitué par un ou deux atomes d'halogène tels que le chlore et le

brome, ou par un ou deux radicaux alkyles ou alkoxy linéaires ou ramifiés C_1-C_5 .

R_2 représente de l'hydrogène ou un groupe acyle R_3CO dans lequel R_3 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_5 .

5 n possède les valeurs 1 et 2.

Une classe préférée des produits de l'invention est constituée des produits de formule I dans laquelle :

10 R_1 représente un noyau phényle éventuellement substitué en position 4 par un atome d'halogène tel que le chlore ou le brome ou par un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié C_1-C_5 .

R_2 représente de l'hydrogène ou un groupe acyle R_3CO dans lequel R_3 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_5 .

15 n possède les valeurs 1 et 2.

Une classe particulière de produits de l'invention est constituée de produits de formule générale I dans laquelle :

R_1 représente un noyau thiénylyle, furylyle, pyridyle ou indolylyle éventuellement substitués par un groupe nitro ;

25 R_2 représente de l'hydrogène ou un groupe acyle R_3CO dans lequel R_3 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_5 ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 substitué par un noyau phényle ou un groupe benzyle ou un groupe tétrahydropyrannyle ;

n possède les valeurs 1 et 2.

30

Avantageusement, les produits de l'invention répondent à la formule générale I dans laquelle :

R_1 représente un noyau phényle éventuellement substitué par un atome de chlore, de brome ou de fluor ;

R_2 représente de l'hydrogène ;

n possède la valeur 2.

5

Des exemples de dérivés suivant l'invention sont :

- 1-hydroxy-3-phényl-2-pyrrolidinone
- 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pyrrolidinone
- 1-hydroxy-3-(4-méthylphényl)-2-pyrrolidinone
- 10 - 1-acétyloxy-3-phényl-2-pipéridinone
- 1-t.butanoyloxy-3-(4-n.butoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-n.octyloxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pipéridinone
- 15 - 1-hydroxy-3-(2-chlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2,4-dichlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-fluorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-n.octylphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-pipéridinone.
- 20 - 1-hydroxy-3-(2-thiényl)-2-pipéridinone.

Si les dérivés de formule I se présentent sous forme de sels d'addition avec des bases ou de complexes, on peut les transformer selon des procédés usuels, en acides
25 libres, en sels avec d'autres bases ou en d'autres complexes.

Les bases les plus couramment utilisées pour former des sels ou des complexes doivent être non toxiques et pharmaceutiquement
30 utilisables comme par exemple :

- l'ammoniac, les amines primaires, secondaires ou tertiaires telles que la méthylamine, l'éthylamine, l'isopropylamine, la diméthylamine, la diéthylamine,

l'éthanolamine, la triéthylamine, la diéthanolamine,
la triéthanolamine...

- les acides aminés naturels ou non tels que la glycine,
la valine, l'alanine, la lysine, l'histidine, l'argi-
5 nine...

Les produits de l'invention peuvent également exister
sous forme de sels ou de complexes avec des métaux tels
que le sodium, le potassium, le lithium, le magnésium,
10 le calcium, le zinc, le fer, le cuivre, l'argent, l'or,
l'aluminium...

Les produits de l'invention peuvent comporter un ou plu-
sieurs centres d'asymétrie.

Les produits qui possèdent un centre d'asymétrie peuvent
15 se présenter sous forme d'antipodes optiques ou sous for-
me de mélange, racémique ou non. Leur séparation en
énantiomères peut être effectuée par formation de sels
diastéréoisomères. Pour les produits de l'invention
ayant deux centres d'asymétrie, on peut obtenir deux
20 racémates ; ces deux racémates peuvent être résolus par
des procédés classiques, par exemple par formation de
sels diastéréoisomères par l'action de bases optiquement
actives, comme la brucine, l'éphédrine, la strychnine
ou la morphine et séparation du mélange de diastéroi-
25 somères par cristallisation, distillation, chromatogra-
phie, puis libération des acides optiquement actifs au
départ de ces sels.

Les dérivés de l'invention peuvent donc être utilisés
30 soit sous forme de mélanges contenant plusieurs diasté-
réoisomères quelles qu'en soient les proportions rela-
tives, soit sous forme de couples d'énantiomères en pro-
portions égales (mélange racémique) ou non, soit encore

sous forme de composés optiquement purs.

Les produits de l'invention ont démontré notamment des activités antiinflammatoires marquées, et ce, aussi bien par application topique que par administration par voie générale. Leur pouvoir antiphlogistique qui constitue une de leurs caractéristiques essentielles les destine particulièrement au traitement topique :

- a) des affections dermatologiques dans lesquelles l'aspect inflammatoire est important. Cette situation se retrouve dans les affections suivantes :
- eczéma de contact, eczéma atopique, eczématides ;
 - dermites diverses ;
 - prurigo de Besnier, prurit secondaire aux piqûres d'insectes et à certaines parasitoses cutanées (gale, pédiculose, urticaire) ;
 - érythème pernio, érythème actinique, brûlures ;
 - névrodermite, dermatite séborrhéique, psoriasis ;
 - traumatismes cutanés, contusions, hématomes.
- b) des affections ophtalmologiques, articulaires, rectales et anales à caractère inflammatoire ;

et au traitement systémique des affections rhumatismales (arthrite, arthrose, rhumatisme articulaire) et d'une manière générale des processus inflammatoires et douloureux.

Les produits de l'invention ont l'avantage de ne pas exposer, en cas d'usage prolongé, aux risques liés à l'utilisation de préparations à base de stéroïdes. Les dangers de ces derniers sont :

- soit locaux : atrophie cutanée, ralentissement de la cicatrisation, entretien de l'infection par diminution des résistances naturelles.
- soit systémiques : perturbation du métabolisme glucidique, perturbation de l'équilibre hydrominéral.

La présente invention couvre également des compositions pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, au moins un composé de la formule générale I et/ou un de ses sels avec un excipient

pharmaceutique. Ces compositions sont présentées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, rectale, intraarticulaire, cutanée ou ophtalmique.

5 Ainsi, par exemple, les compositions pour l'administration par voie orale ou topique peuvent être liquides ou solides et
présentées sous forme de comprimés, capsules, granulés, poudres, sirops, suspensions, onguents, gels ou crèmes ; de telles compositions comprennent les additifs et excipients généralement
10 utilisés en pharmacie galénique, des diluants inertes, des agents de désintégration, des agents liants et des agents lubrifiants, tels que lactose, amidon, talc, gélatine, acide stéarique, acide silicique, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, phosphate de calcium, carbonate de calcium, etc...

15

De telles formulations peuvent être effectuées de façon à prolonger la désintégration et, par conséquent, la durée d'action du principe actif.

20 Les suspensions aqueuses, les émulsions et les solutions huileuses sont faites en présence d'agents adoucissants, comme dextrose ou glycérol, d'agents parfumants, comme la vanilline, par exemple, et peuvent aussi contenir des agents épaississants, des agents mouillants, des agents
25 de préservation.

Les émulsions et solutions huileuses sont faites dans une huile d'origine végétale ou animale et peuvent contenir des agents émulsifiants, parfumants, dispersants,
30 adoucissants et antioxydants.

Pour l'administration parentérale, on utilise, comme véhicule, de l'eau stérile, une solution aqueuse de

polyvinylpyrrolidone, de l'huile d'arachide, de l'oléate d'éthyle, etc... Ces solutions injectables aqueuses ou huileuses peuvent contenir des agents épaississants, mouillants, dispersants et gélifiants.

5

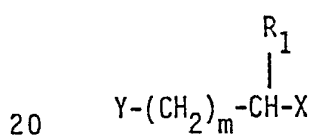
Les produits de l'invention peuvent être préparés par divers procédés tels que, par exemple, ceux décrits ci-après. Dans le cas où ces procédés donnent lieu à la production de nouveaux composés intermédiaires, ces nouveaux composés de même que les procédés qui servent à leur préparation, font également partie de la présente invention.

10

Procédé A.

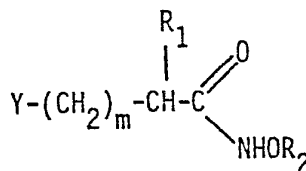
15

Selon une première manière de procéder, un précurseur adéquat non cyclique de formule II, III, IV ou V est cyclisé en produit de formule I

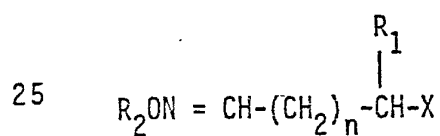


20

II

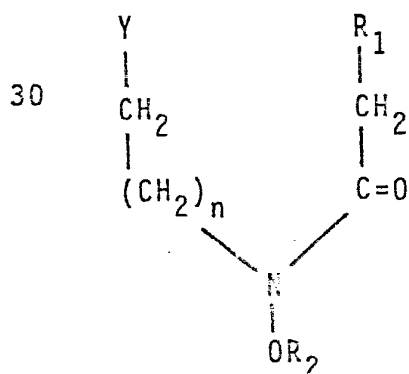


III



25

IV

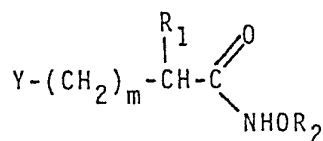


30

V

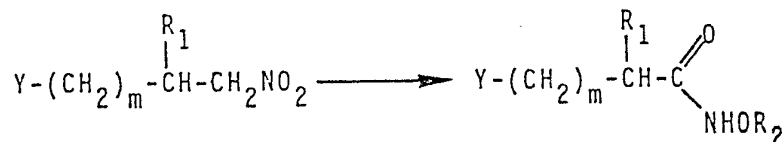
Dans ces formules, R_1 , R_2 et n ont été définis précédemment, m a la valeur $n + 1$, X représente une fonction acide carboxylique, une fonction ester, une fonction carboxamide, une fonction halogénure d'acide, une fonction anhydride, une fonction iminoéther, une fonction
 5 ou une fonction nitrile; Y représente un groupe aisément substituable comme un atome d'halogène tel que le chlore, le brome et l'iode, un groupe O -tosyle, un groupe O -mésyle, un groupe hydroxyle, un groupe acyloxy ou un groupe nitro.

10 Selon une première variante de ce procédé, le dérivé de formule II est mis en présence d'un composé de formule H_2NOR_2 . L'acide hydroxamique III peut soit être isolé, soit engagé directement dans l'étape de cyclisation pour obtenir un composé de
 15 formule I.



III

20 Il est à remarquer que les dérivés de formule III peuvent être obtenus selon d'autres voies que celle qui est décrite ci-dessus. Ainsi, par exemple, un nitroalcane VI peut être transformé en
 25 acide hydroxamique de formule III par irradiation photochimique en présence de base, tel qu'un alcoolate de métal alcalin, ou par



VI

III

30 addition d'un oxydant puissant comme par exemple l'oxyde de sélénium, en présence de base, comme la triéthylamine, dans un solvant organique inerte comme, par exemple, les hydrocarbures chlorés comme le dichlorométhane.

Ce présent procédé comprend dès lors également la cyclisation d'un dérivé de formule II en dérivé de formule I dans lequel X représente une fonction hydroxamique. Préférentiellement, la cyclisation se fait au départ d'un ester formé aux dépens d'un alcool inférieur C₁-C₄.

5 Classiquement, cette réaction se déroule dans un solvant organique inerte tel que, par exemple, les alcools comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou le t.butanol, les hydrocarbures aromatiques ou non tels que le benzène, le toluène, l'éther de pétrole... La présence de base

10 est nécessaire pour l'accomplissement de la réaction. Comme base, on utilise de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un amidure comme, par exemple, de l'amidure de sodium, du diisopropylamidure de lithium ou encore un alcoolate comme le méthanolate de sodium ou de potassium, l'éthanolate de sodium ou de potassium,

15 l'isopropylate de sodium ou de potassium ou le t.butanolate de sodium ou de potassium, le 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène (DBN), le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU) ou des résines basiques.

La réaction se déroule à une température comprise entre

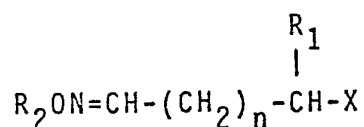
20 -20°C et la température de reflux de la solution; avantageusement, elle se déroule à une température proche de la température de reflux.

Il est souvent avantageux de travailler sous atmosphère

25 inerte tel que sous atmosphère d'azote, d'hélium ou d'argon.

Une variante de ce procédé consiste à cycliser un dérivé de formule II dans lequel X, R₁ et m ont les valeurs

30 données précédemment et Y représente un groupe nitro, ou à cycliser un dérivé de formule IV dans laquelle R₁, R₂, X et n ont été définis précédemment.



5

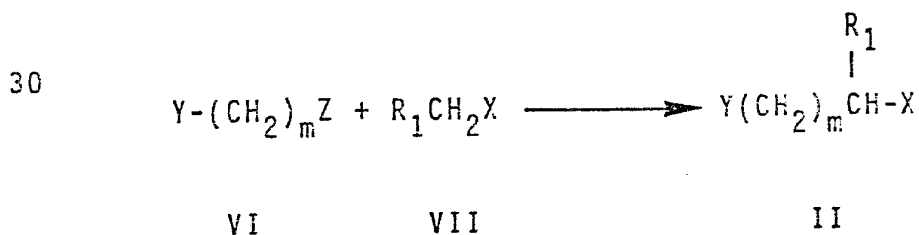
IV

La première étape de cette variante consiste à réduire le groupe nitro ou la fonction oxime. Cette réduction se fait de manière classique par hydrogénation catalytique en présence de platine, d'oxyde de platine, de palladium, de nickel de Raney, par action d'hydrures tels que de l'hydrure de lithium et d'aluminium ou du borohydrure de sodium, par action de métaux ou d'amalgames dans les conditions appropriées, par action du zinc dans l'acide acétique, l'acide sulfurique ou chlorhydrique ou encore sous l'action du diborane.

Les conditions de température et de solvant sont classiques et adaptées à l'agent réducteur utilisé.

La cyclisation peut dans certains cas se produire spontanément sinon l'utilisation d'une base organique ou minérale conduit à la cyclisation. Cette réaction se déroule dans un solvant organique inerte ou même dans l'eau à des températures comprises entre la température ambiante et la température de reflux.

Les dérivés de formule II sont obtenus selon le schéma suivant :



Dans ce schéma, R_1 , R_2 , X, Y et m ont été définis précédemment et Z représente un groupe aisément substituable comme un atome d'halogène tel que le chlore, le brome et l'iode, un groupe O-tosyle, un groupe O-mésyle, un groupe acyloxy.

Avantageusement, dans la formule VII, X représente un groupe nitrile ou une fonction ester. L'alkylation du méthylène activé du dérivé de formule VII se fait classiquement en milieu basique. En règle générale, la base utilisée appartient à la classe des hydroxydes, des hydrures, des amidures ou des alcoolates de métaux alcalins tels que, par exemple, l'hydroxyde de potassium, l'amidure de sodium, le diisopropylamidure de lithium, le méthanolate, l'éthanolate ou le t.butanolate de sodium ou de potassium.

La réaction se déroule dans un solvant organique inerte tel que les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques tels que le benzène, le toluène et les diverses fractions de l'éther de pétrole, les alcools tels que le méthanol, l'éthanol ou le t.butanol, les solvants chlorés comme le dichlorométhane, les éthers comme l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF) ou le dioxanne.

Elle se déroule avantageusement sous atmosphère inerte (sous un courant d'argon, d'hélium ou d'azote secs) à une température comprise entre -70°C et la température de reflux de la solution.

L'alkylation du dérivé de formule VII peut également se faire en utilisant des catalyseurs de transfert de phase. Les catalyseurs couramment utilisés dans ce cas

sont des amines quaternaires tels que les sels de benzyl-triéthylammonium ou de tétrabutylammonium, des sels de phosphonium tels que ceux de tétraphénylphosphonium. De préférence, l'anion de ces sels sera un ion chlorure ou bromure.

La base utilisée dans ce cas est classiquement une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de métal alcalin ou d'ammonium.

La réaction se déroule habituellement dans un solvant organique inerte tel que les hydrocarbures chlorés comme le dichlorométhane ou les hydrocarbures aromatiques ou aliphatiques. La température est comprise entre la température ambiante et la température de reflux de la solution.

Les mêmes procédés d'alkylation peuvent être utilisés pour synthétiser les dérivés de formule IV.

La conversion des dérivés de formule II dans laquelle X représente un groupe nitrile en dérivé de formule II dans laquelle X représente un groupe ester est une réaction classique d'hydrolyse en chimie organique. Elle se fait en opposant le nitrile à un alcool en milieu acide. Beaucoup de catalyseurs ont été décrits comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide sulfurique, l'acide p-toluènesulfonique ou l'acide naphthalènesulfonique. L'alcool peut être utilisé comme solvant ou tout autre solvant organique inerte comme les hydrocarbures chlorés ou les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques. La réaction se déroule à une température comprise entre la température normale et la température de reflux du solvant. Avantagement, on utilise un excès d'acide chlorhydrique dans un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique, dans ce cas

il se forme un iminoéther intermédiaire qui est de préférence isolé et purifié avant d'être converti en ester par hydrolyse. Cependant, l'iminoéther peut également être hydrolysé en ester sans l'isoler ni le purifier au préalable.

Le nitrile peut également être converti en acide et cet acide peut, à son tour, être transformé en ester.

Les modes opératoires succincts sont repris ci-dessous :

10 - transformation d'un nitrile en acide.

L'hydrolyse d'un nitrile en acide carboxylique se fait en milieu acide ou en milieu basique. Comme acide, on utilise généralement un hydracide halogéné comme l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique ou un oxacide comme l'acide sulfurique ou l'acide nitrique. Comme base, on emploie un hydroxyde de métal alcalin comme l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium. Cette hydrolyse se produit dans l'eau et à reflux durant plusieurs heures.

20 - transformation d'un acide en ester.

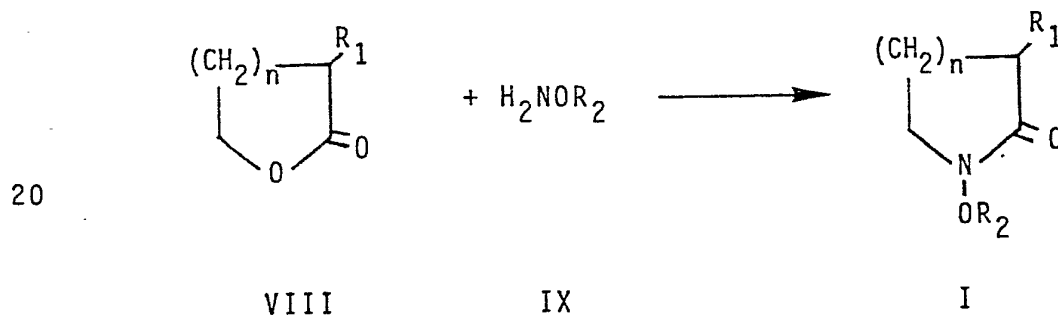
L'estérification d'un acide est une réaction très générale qui peut se produire de multiples façons. Classiquement, l'acide et l'alcool sont mis en réaction en présence d'un catalyseur acide comme de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique ou de l'acide p-toluènesulfonique. Cette réaction se fait avantageusement dans des conditions anhydres et l'un des réactifs est engagé en large excès. Le solvant peut être soit un des réactifs, soit un solvant organique inerte comme les hydrocarbures chlorés tels que le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone ou un hydrocarbure aromatique ou aliphatique comme le benzène, le toluène ou l'éther de pétrole. La température est

comprise entre la température normale et la température de reflux du mélange réactionnel.

Une autre façon de procéder consiste à distiller l'eau dès sa formation en utilisant un appareil approprié.

5 Les conditions de réaction sont identiques à celles décrites ci-dessus à l'exception du fait qu'un des réactifs ne doit pas être engagé en large excès.

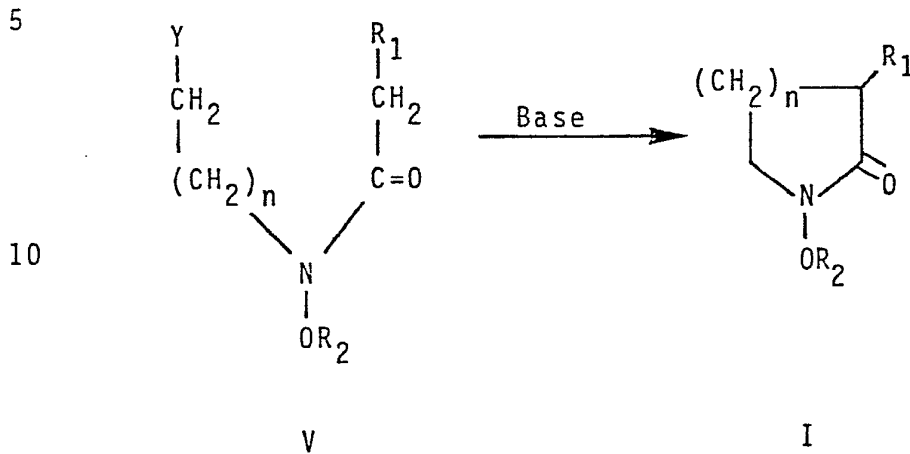
Une variante de ce procédé peut se rencontrer lorsque, dans la formule II, X représente une fonction carboxy-
10 lique et Y un groupe hydroxyle. Selon les conditions de réaction, il peut se produire une cyclisation intramoléculaire qui conduit à la lactone VIII. Celle-ci, sous l'action d'un dérivé d'hydroxylamine IX peut être
15 transformée en produit de l'invention I selon le schéma :



25 R_1 , R_2 et n ont été définis précédemment.

Cette réaction se déroule classiquement dans un solvant inerte, organique ou non, avantageusement en présence de base et à une température comprise entre la température
30 ambiante et la température de reflux de la solution.

Selon une autre variante de ce procédé, un dérivé N-alkylé d'un acide hydroxamique V est cyclisé sous condition basique en un composé de formule I selon le schéma :



15 R_1 , R_2 , Y et n ont été définis précédemment.

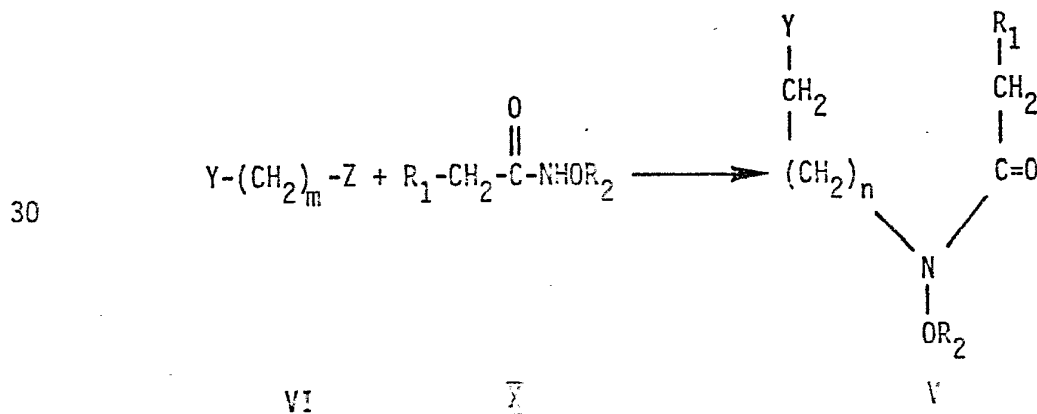
Les conditions requises pour cycliser le dérivé V sont sensiblement identiques à celles qui ont été utilisées pour la synthèse des dérivés de formule II et décrites précédemment.

20

L'accès aux dérivés de formule V peut être réalisé selon deux voies principales schématisées ci-dessous :

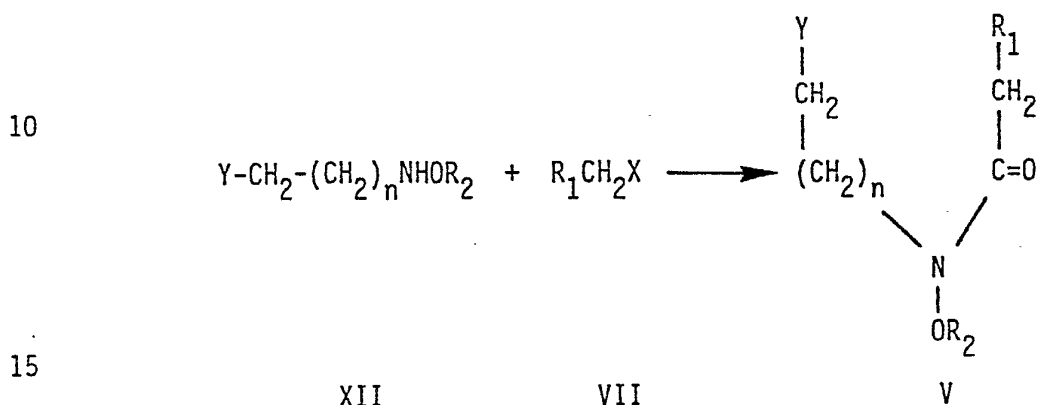
a) selon une première voie, un acide hydroxamique \bar{X} est alkylé sur l'atome d'azote par un réactif tel que VI

25



R_1 , R_2 , Y, Z, m et n ont été définis précédemment.
 Cette réaction se déroule dans un solvant organique
 inerte et de préférence en présence de base.

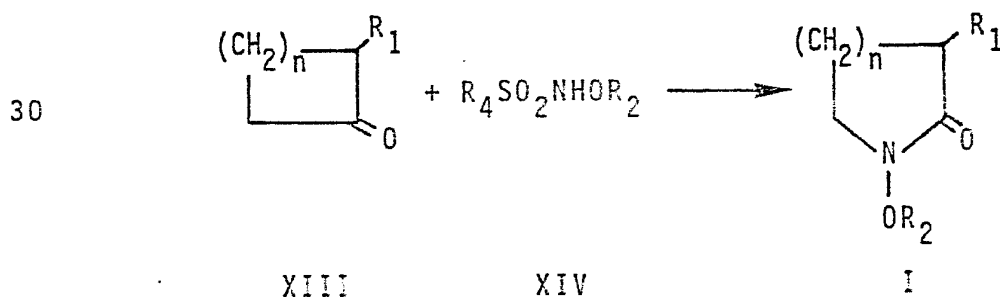
- 5 b) selon une seconde voie, un dérivé d'hydroxylamine XII
 réagit avec un dérivé d'acide carboxylique de formule
 VII dans lequel X représente de préférence une fonc-
 tion ester selon le schéma :



20 Cette réaction classique se déroule dans un solvant
 organique inerte et selon la réactivité des espèces
 en présence, on peut envisager d'élever la température
 du mélange réactionnel et d'introduire un catalyseur.

Procédé B.

25 Selon cette façon de procéder, une extension cyclique
 est réalisée au départ d'une cycloalkanone de formule
 XIII et d'un dérivé d'acide alkyl- ou arylsulfonylhy-
 droxamique XIV selon le schéma :



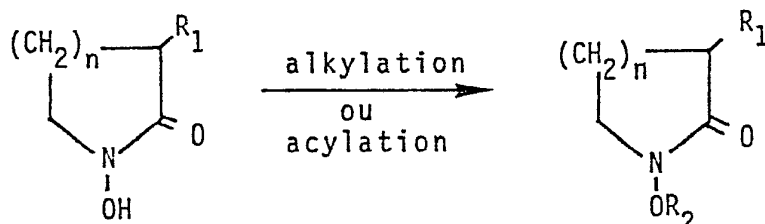
R_1 , R_2 et n ont été définis précédemment, R_4 représente un radical alkyle C_1-C_5 , un noyau phényle ou p. tolyle.

Cette réaction se produit dans un solvant organique inerte tel qu'un alcool ou un hydrocarbure chloré en milieu basique. La base peut être organique ou minérale. Elle se déroule à une température comprise entre 0°C et la température de reflux de la solution.

Procédé C.

Selon cette façon de procéder, un dérivé de formule I, dans lequel R_2 représente de l'hydrogène (XV) ou un de ses sels, est transformé en dérivé de formule I dans lequel R_2 est différent de l'hydrogène par alkylation ou par acylation :

15



20

XV

I

R_1 , R_2 et n ont les significations données précédemment. L'alkylation ou l'acylation se produisent en mettant en réaction le dérivé XV avec un réactif R_2Y ou R_3COZ'

dans lesquels Y représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode ou un groupe aisément substituable tel que les groupes O-tosyle et O-mésyle, Z' peut avoir les mêmes significations que Y .

30

Ces réactions se font dans des solvants organiques inertes tels que les hydrocarbures chlorés comme le chloroforme ou le dichlorométhane, dans l'acétonitrile,

dans des alcools comme le méthanol ou l'éthanol ou dans des éthers, cycliques ou non, comme l'éther diéthylique, le THF ou le dioxanne.

- 5 Avantageusement, une base sera introduite dans le milieu; cette base est de préférence organique et peu nucléophile comme la triéthylamine, la pyridine, la N, N-diméthylaniline, le DBN ou le DBU.
- 10 La température sera comprise entre la température ambiante et la température de reflux de la solution.

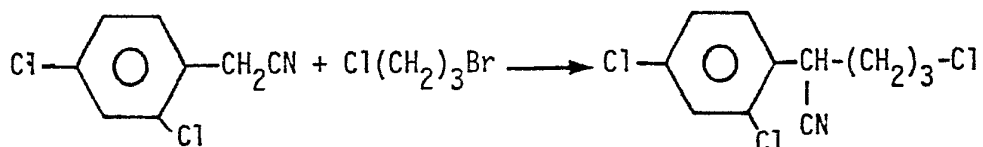
Les sels et les complexes des dérivés d'acides hydroxamiques avec des métaux peuvent être obtenus de diverses
15 façons comme :

- par synthèse directe à partir des esters correspondants. Dans ce cas, on fait réagir un tel ester avec de l'hydroxylamine en présence d'une base forte de métal alcalin pour obtenir directement le sel attendu ;
 - 20 - par neutralisation des acides hydroxamiques avec une base forte. Les acides hydroxamiques sont dissous dans un solvant adéquat et neutralisés par une base forte tel qu'un hydroxyde ou un alcoolate de métal alcalin ;
 - par échange de précipitation dans un solvant pour
25 obtenir le sel. Un sel de métal alcalin de l'invention est dissous dans un solvant en présence d'un sel minéral et éventuellement de base. Le nouveau sel de l'invention peut alors précipiter dans le milieu.
- 30 Ci-après, sont donnés des exemples détaillés de préparation de quelques dérivés d'acides hydroxamiques cycliques suivant l'invention. Ces exemples ont surtout pour but d'illustrer davantage les caractéristiques

particulières des procédés suivant l'invention.

Exemple 1.

a) Synthèse du 5-chloro-2-(2,4-dichlorophényl)-penta-
nenitrile.

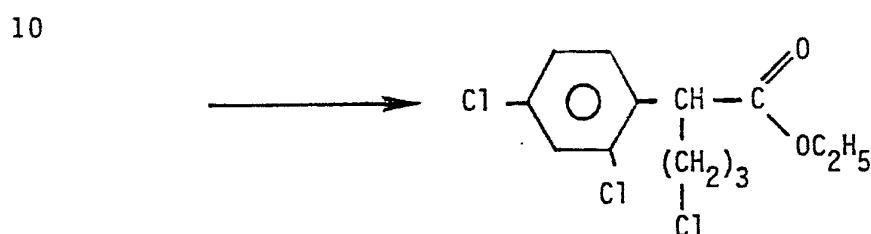
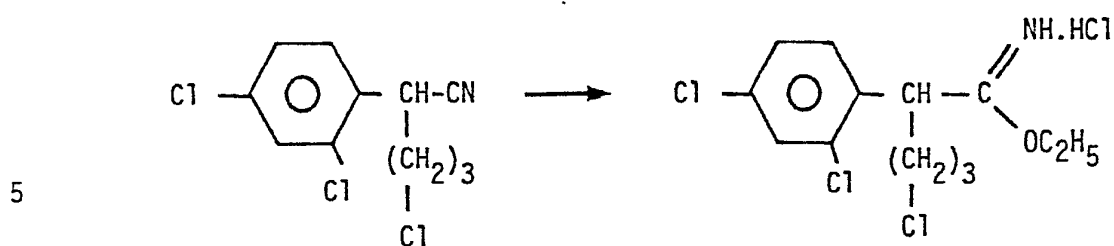


Dans un ballon de 500 ml, dissoudre 46,5 g de 2,4-dichlorophénylacétonitrile dans 200 ml de dichlorométhane. Ajouter 32,1 ml de 1-bromo-3-chloropropane et 570 mg de chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBA).
 Ajouter en 50 minutes et sous forte agitation 52,3 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 % puis refluer durant 6 heures.

Laisser revenir à température ambiante, décantier et extraire la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 . Evaporer le solvant sous vide pour obtenir ainsi 78,3 g du nitrile désiré sous forme d'huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans purification ultérieure. La structure du produit est confirmée

par l'examen du spectre de RMN.
 RMN(CDCl_3 , δ) : 2,0 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 4,15(m, 1H),
 7,5 (m, 3H).

b) Synthèse du 5-chloro-2-(2,4-dichlorophényl)-penta-
noate d'éthyle.



15

Dans un ballon de 250 ml à 3 cols muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant à reflux muni d'un tube à chlorure de calcium et d'un tube plongeant, dissoudre 35,8 g du nitrile obtenu dans l'étape précédente dans 100 ml d'éther anhydre contenant 15,5 ml d'éthanol sec. Saturer la solution par un courant d'acide chlorhydrique gazeux en maintenant la température à 5°C. Agiter durant 24 heures puis évaporer à sec. Le résidu est repris par 100 ml d'éther anhydre et filtré. On obtient ainsi 22,6 g d'imidate sous forme de chlorhydrate.

20

25

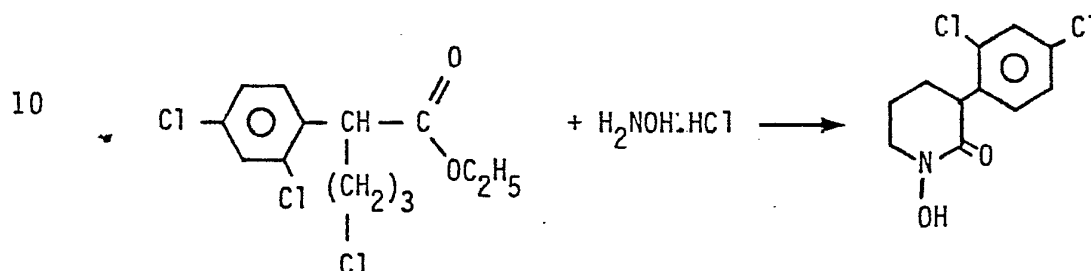
Dissoudre cet imidate dans 150 ml d'eau et 150 ml d'éther et agiter durant 2 heures. Décanter, extraire la phase aqueuse à l'éther, rassembler les phases organiques et les sécher sur MgSO_4 ; évaporer le solvant sous vide et distiller l'ester obtenu sous vide (Teb : 133 - 138°C/0,05 mmHg). On obtient 15 g d'un produit homogène qui est identifié sur la base des données du spectre RMN.

30

RMN(CDCl₃, δ) : 1,25 (t, 3H), 1,9 (m, 4H), 3,6 (m, 2H),
4,1 (t, 1H), 4,25 (q, 2H), 7,35 et
7,5 (2s, 2H et 1H).

5

c) Synthèse de la 1-hydroxy-3-(2,4-dichlorophényl)-2-pipéridinone.



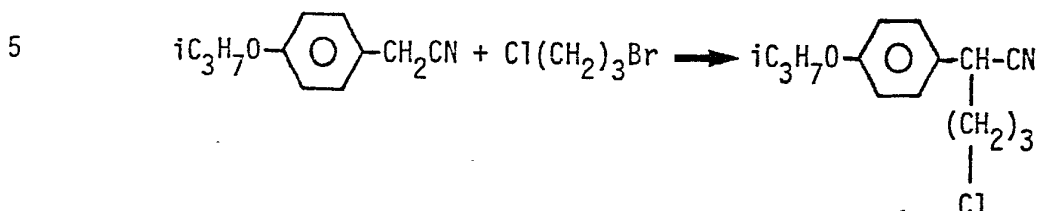
15 Dans un ballon de 250 ml à 3 cols muni d'un agitateur
magnétique et d'une ampoule à brome, ajouter, sous
courant d'azote, 2,1 g de sodium, par petites por-
tions, dans 100 ml d'éthanol. Introduire ensuite
2,3 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans
20 30 ml de méthanol, puis 9,3 g d'ester obtenu dans
l'étape précédente, dissous dans 10 ml de méthanol.
Agiter durant 24 heures à température ambiante puis
évaporer le solvant. Dissoudre le résidu dans l'eau,
acidifier jusqu'à pH5 par de l'acide chlorhydrique
25 6N, filtrer, sécher et recristalliser le précipité
dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 5,9 g de
produit.

P.F : 138-140°C.

30

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	50,79	4,26	5,38
% trouvé	50,97	4,31	5,31

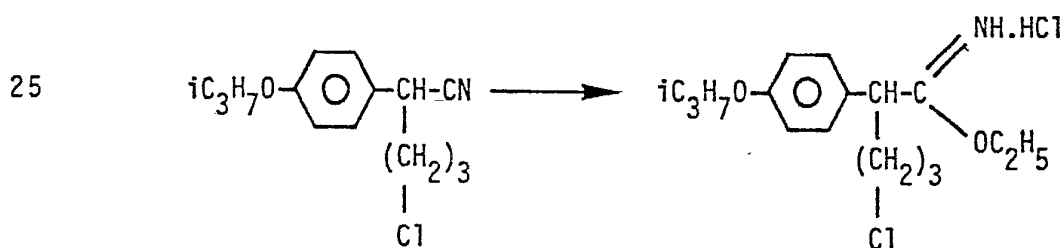
Exemple 2.a) Synthèse du 5-chloro-2-(4-isopropoxyphényl)-penta-
nenitrile.

10

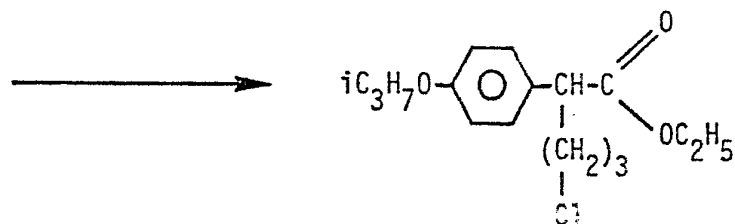
A une solution de 23,7 g de 4-isopropoxyphénylacétonitrile, de 21 g de 1-bromo-3-chloropropane et de 10 g de TEBA dans 200 ml de dichlorométhane, ajouter lentement une suspension de 15,2 g d'hydroxyde de potassium pulvérisé dans 10 ml de dichlorométhane. Agiter durant 3 heures à température ambiante. Laver la phase organique à l'eau, sécher sur $MgSO_4$, évaporer le solvant sous vide et distiller. On obtient 12,4 g du nitrile désiré.

Teb : $121^\circ C / 0,05 \text{ mmHg}$.

20

b) Synthèse du 5-chloro-2-(4-isopropoxyphényl)-penta-
noate d'éthyle.

30



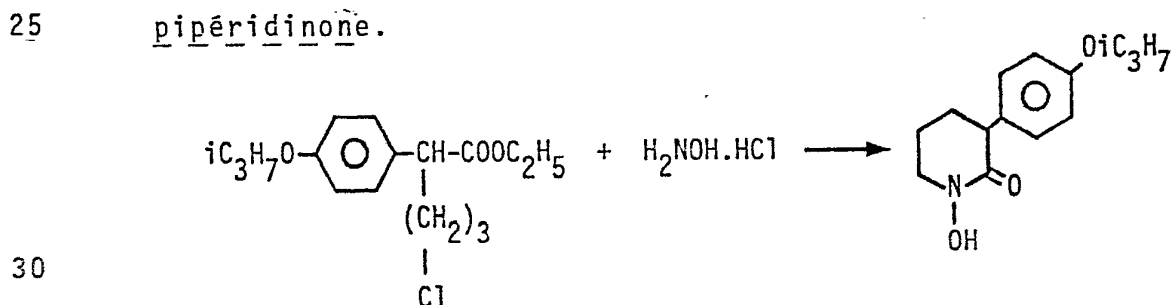
Le nitrile obtenu dans l'étape précédente est dissous dans 250 ml d'éther anhydre contenant 10 ml d'éthanol absolu. Saturer la solution par un courant d'acide chlorhydrique gazeux en maintenant la température entre 0° et 5°C. Evaporer le solvant et cristalliser le résidu dans un mélange pentane-éther. Filtrer. On recueille 14 g d'imidate sous forme de chlorhydrate.

La structure du chlorhydrate d'iminoéther est clairement établie par le spectre RMN.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,30 (d, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,95 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 4,5 (h, 1H), 4,6 (q, 2H), 7,1 (dd, 4H), 11,2 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

L'imidate est ensuite dissous dans 40 ml d'éthanol et traité durant 12 heures par 40 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Evaporer l'azéotrope et extraire le résidu à l'éther. Chasser le solvant sous pression réduite et distiller l'ester sous vide. On obtient 10,4 g. Teb : 135°C/0,05 mmHg.

c) Synthèse de la 1-hydroxy-3-(4-isopropoxyphényl)-2-pipéridinone.



A une solution d'éthanolate de sodium préparée aux dépens de 250 ml d'éthanol anhydre et de 2,57 g de sodium, sous courant d'azote, ajouter 2,57 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Après 30 minutes, on ajoute 10,4 g de l'ester obtenu ci-dessus dissous dans 5 ml d'éthanol. Laisser réagir 12 heures à 20°C. Evaporer à sec, reprendre par 100 ml d'eau et extraire à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH5 par de l'acide chlorhydrique 6N. Filtrer, sécher et recristalliser dans l'éther.

On obtient 2,2 g de produit.

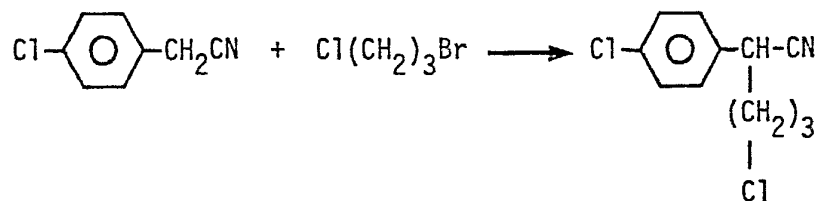
P.F. : 86,5-87,5°C.

Analyse élémentaire :

		C	H	N
15	% calculé	67,44	7,68	5,62
	% trouvé	67,34	7,69	5,57

Exemple 3.

20 a) Synthèse du 5-chloro-2-(4-chlorophényl)-pentanenitrile.



25

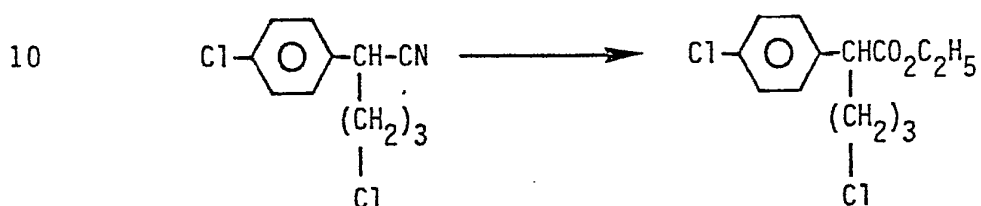
Un ballon de 1 litre est chargé de 450 ml de dichlorométhane, 136,4 g de 4-chlorophénylacétonitrile, 170,1 g de 3-bromo-1-chloropropane, 5,04 ml de triéthylamine et 191,7 ml d'hydroxyde de sodium à 50 %. Agiter vigoureusement et refluer durant 23 heures. Laisser revenir à température ambiante, décantier et extraire la phase aqueuse au dichlorométhane.

30

Rassembler les phases organiques, sécher sur $MgSO_4$ et évaporer le solvant sous pression réduite. Distiller le résidu sous vide; on obtient 126 g du produit.

5 Teb : 158-160°C/0,3 mmHg.

b) Synthèse du 5-chloro-2-(4-chlorophényl)-pentanoate d'éthyle.



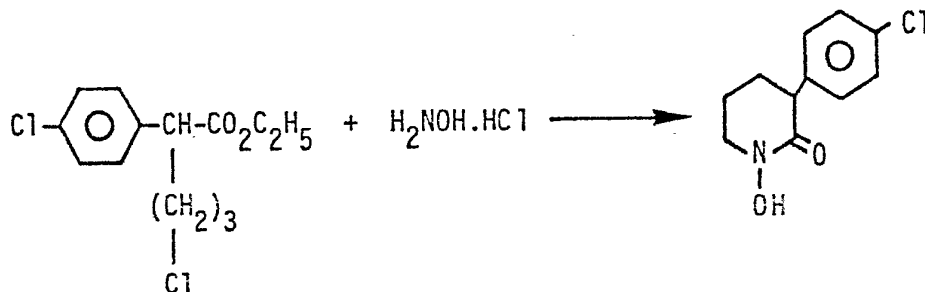
15 Dissoudre 75,8 g du nitrile obtenu ci-dessus et 74,2 g d'acide p.toluènesulfonique dans 35 ml d'éthanol. Agiter et refluxer durant 17 heures. Laisser revenir à température ambiante, ajouter 150 ml d'eau et extraire le produit à l'éther. Sécher, évaporer le solvant sous pression réduite et distiller sous vide. On obtient 85,1 g d'ester.

Teb : 146-162°C/0,7 à 2,2 mmHg.

c) Synthèse de la 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pipéridinone.

25

30



Dissoudre 10,9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 14,5 ml de méthanol et 45,8 g d'hydroxyde de sodium dans 47 ml de méthanol. Rassembler les deux solutions. Ajouter ensuite 39,4 g d'ester et refluxer durant 1 heure. Evaporer le solvant. Verser le résidu sur un mélange de 300 g de glace et 300 ml de dichlorométhane puis acidifier à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 6N en maintenant la température entre 0°C et 5 °C. Décanter; la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Rassembler les fractions organiques, sécher sur MgSO₄ et évaporer le solvant sous pression réduite. Recristalliser dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 17 g de produit.

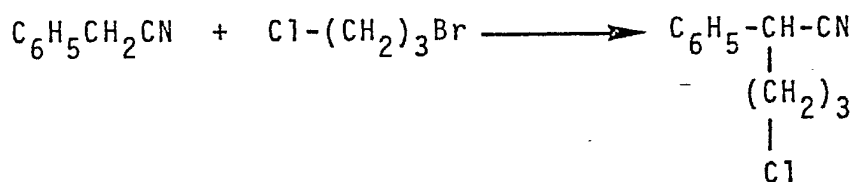
P.F. 130-131°C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	58,54	5,36	6,21
% trouvé	58,84	5,36	6,25

Exemple 4.

a) Synthèse du 5-chloro-2-phénylpentanenitrile.



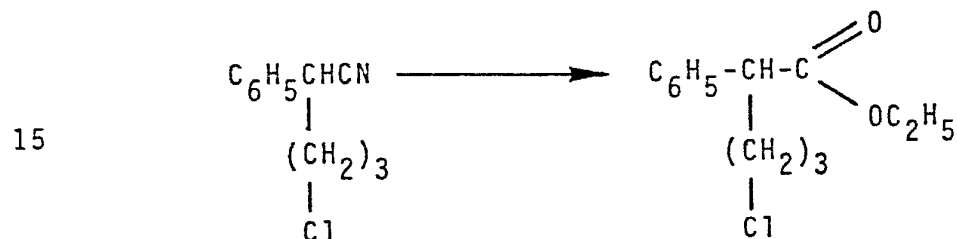
58,5 g de phénylacétonitrile dissous dans 120 ml de toluène sont ajoutés à 1 litre d'ammoniac liquide à -40°C dans lequel on a ajouté 11,5 g de sodium et quelques cristaux de Fe(NO₃)₂. Evaporer l'ammoniac puis ajouter goutte à goutte 125 g de 3-bromo-1-chloro-

propane dissous dans 150 ml de toluène en maintenant la température inférieure à 6°C. Agiter ensuite 16 heures à température ambiante. Hydrolyser et décant

5 la phase organique. Extraire la phase aqueuse à l'éther, sécher sur MgSO₄ et chasser le solvant à pression réduite. Distiller. On recueille une fraction de 47 g pure à 80 % à 110°-138°C/0,12 mmHg. Une redistillation donne 35,5 g du nitrile attendu. Teb : 98-102°C/0,05 mmHg.

10

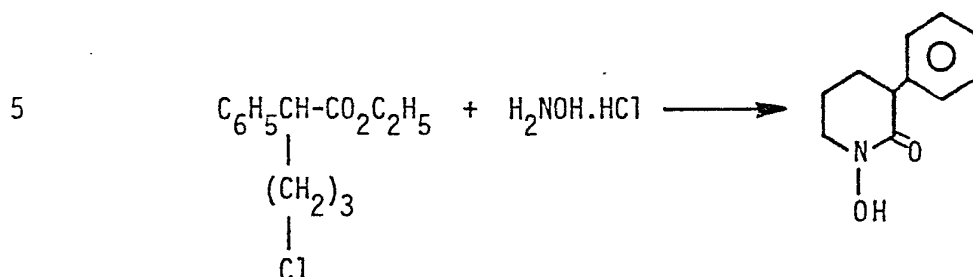
b) Synthèse du 5-chloro-2-phénylpentanoate d'éthyle.



20 Une solution contenant 34 g du nitrile obtenu ci-dessus dans 100 ml d'éther anhydre et 20 ml d'éthanol est saturée par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à une température inférieure à 10°C. Après 3 jours à 5°C, le solvant est chassé sous pression réduite, le résidu est trituré à l'éther

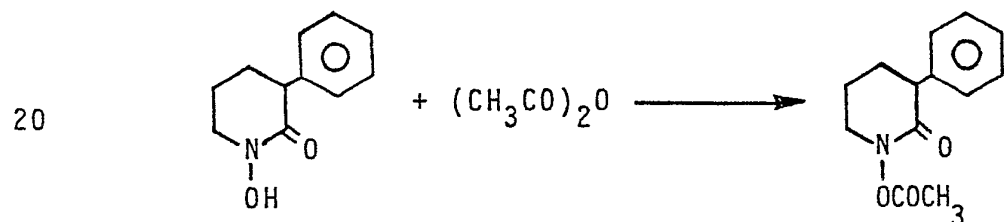
25 et hydrolysé par 200 ml d'eau. Extraire à l'éther, sécher et distiller sous vide. On obtient 31,5 g d'ester sous forme d'huile incolore. Teb : 93-95°C/0,18 mmHg.

30

c) Synthèse de la 1-hydroxy-3-phényl-2-pipéridinone.

10 30 g d'ester sont traités par une solution méthano-
lique contenant 9,5 g de chlorhydrate d'hydroxyla-
mine et 24 g d'hydroxyde de sodium. En procédant
comme décrit dans les exemples précédents, on ob-
tient 10,6 g de produit.

15 P.F. 121-123°C.

d) Synthèse de la 1-acétyloxy-3-phényl-2-pipéridinone.

25 12 g de 1-hydroxy-3-phényl-2-pipéridinone et 7,6 ml
d'anhydride acétique sont dissous dans 120 ml d'acé-
tone et chauffés à reflux durant 90 minutes.

Evaporer à sec, triturer le résidu à l'éther de pé-
trole et recristalliser dans l'acétate d'éthyle.

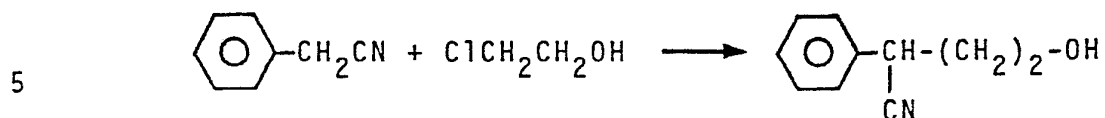
On obtient 8,5 g du produit attendu.

30 P.F. 78-79°C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	66,90	6,45	6,00
% trouvé	66,70	6,50	5,85

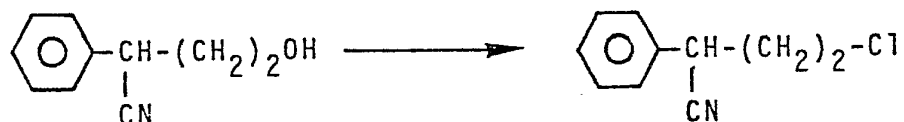
Exemple 5.

a) Synthèse du 4-hydroxy-2-phényl-butanenitrile.

10 A une suspension de 20 g d'amidure de sodium dans 400 ml d'éther anhydre, ajouter 60 g de phénylacétonitrile et refluxer durant 4 heures sous atmosphère inerte. Refroidir à 0°C et ajouter en 2 heures 42,5 g de 2-chloroéthanol. Laisser reposer 16 heures à température ambiante puis hydrolyser. Décanter et extraire la phase aqueuse à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées.

15 Le solvant est chassé à pression réduite et le produit est distillé sous vide à 115-122°C/0,1 à 0,2 mmHg.

On obtient 21,3 g de nitrile.

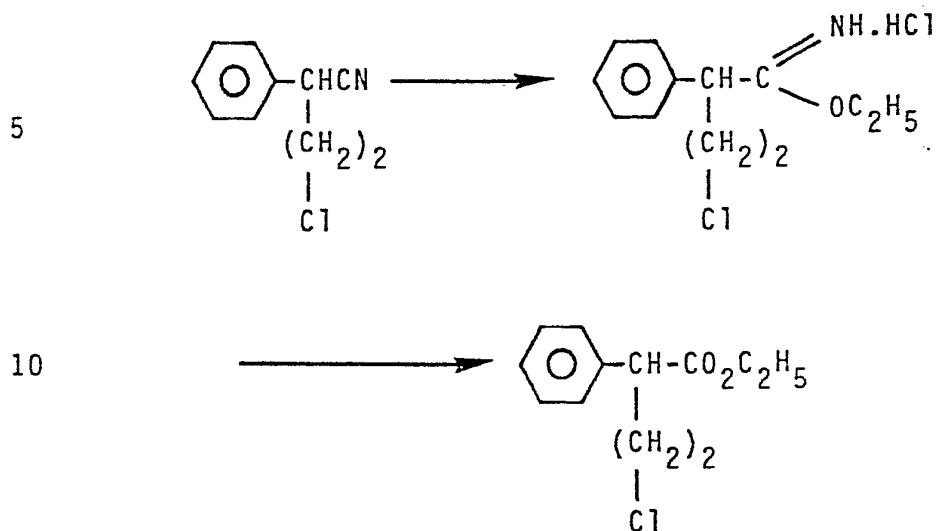
20 b) Synthèse du 4-chloro-2-phényl-butanenitrile.

25

A une solution de 80,5 g de 4-hydroxy-2-phénylbutanenitrile dans 35,5 g de pyridine, ajouter goutte à goutte 59,5 g de chlorure de thionyle. Chauffer ensuite le mélange à 80-85°C durant 30 minutes. Laisser refroidir et ajouter 120 ml d'eau. Extraire la phase aqueuse à l'éther, chasser le solvant sous pression réduite et distiller le nitrile.

30 On obtient 54,6 g du dérivé chloré attendu.

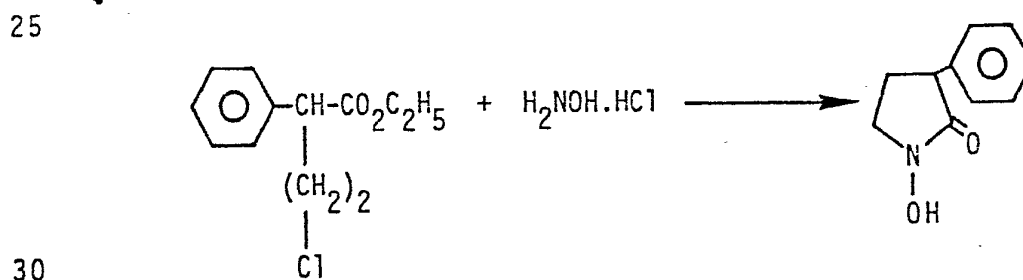
Teb : 82-89°C/0,25-0,4 mmHg.

c) Synthèse du 4-chloro-2-phényl-butanoate d'éthyle.

2,5 g de nitrile sont dissous dans 50 ml d'éther anhydre contenant 10 ml d'éthanol.

En suivant le mode opératoire décrit dans les exemples précédents, on obtient l'ester attendu avec un bon rendement.

20

d) Synthèse de la 1-hydroxy-3-phényl-2-pyrrolidinone.

Après filtration, la solution, formée par 11,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 160 ml de méthanol et de 3,7 g de sodium métallique dissous

5 dans 80 ml de méthanol, est ajoutée à 3,6 g d'ester et la solution obtenue est refluxée durant 12 heures. Evaporer le méthanol, ajouter 20 ml d'eau, acidifier à pH5-6 par de l'acide chlorhydrique à 50 % et extraire au chloroforme. Sécher et chasser le solvant à pression réduite et triturer le résidu dans de l'éther. Recristalliser dans l'eau.

On obtient 0,7 g de produit.

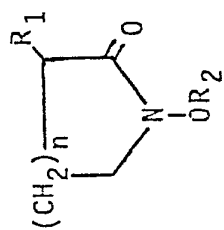
P.F. 121-123°C.

10 Analyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	67,78	6,25	7,80
% trouvé	67,50	6,30	7,80

15 Les points de fusion et les solvants de recristallisation de dérivés préparés suivant l'invention sont repris dans le tableau I suivant.

TABLEAU I.



N°	n	R ₁	R ₂	Point de fusion (°C) et solvant de recristallisation (1)(2)
1	1		H	122-124 (H ₂ O)
2	1		H	138-138.5 (AcOEt)
3	1		H	106-108 (AcOEt)
4	2		H	121-123 (Acétone)
5	2		-CO-CH ₃	78-79 (AcOEt)

TABLEAU I (suite 1).






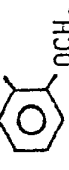

N	n	R ₁	R ₂	Point de fusion (°C) et solvant de recristallisation (1)(2)
6	2		-CO-C(CH ₃) ₃	79-80 (AcOEt)
7	2	CH ₃ -O- 	H	120-122 (Acétone)
8	2	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -O- 	H	96-97 (AcOEt)
9	2	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -O- 	-CO-CH ₃	76-77 (AcOEt)
10	2	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -O- 	-CO-C(CH ₃) ₃	Huile
11	2	 OCH ₃	H	126 (AcOEt)
12	2	i-C ₃ H ₇ -O- 	H	86-87 (Et ₂ O)

TABLEAU I (suite 2).





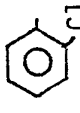

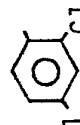



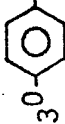

N	n	R ₁	R ₂	Point de fusion (°C) et solvant de recristallisation (1)(2)
13	2		H	97-98 (AcOEt -Pentane)
14	2		H	123-124 (AcOEt)
15	2		H	114 (Et ₂ O)
16	2		H	130-131 (AcOEt)
17	2		H	95 (AcOEt)
18	2		H	116 (AcOEt)
19	2		H	138-140 (AcOEt)

TABLEAU I (suite 3).

N	n	R ₁	R ₂	Point de fusion (°C) et solvant de recristallisation (1)(2)
20	2		H	138,5 (i.ProH)
21	2		H	184-185 (AcOEt)
22	2	 CH ₃ -(CH ₂) ₇	H	74-75 (n-hexane)
23	2	 CH ₃ O- CH ₃	H	121-122 (AcOEt)
24	2		H	77-78 (isopropyléther)

Remarques : (1) point de fusion en degrés Celcius et dernier solvant de recristallisation.

(2) La structure des produits est confirmée par spectroscopie RMN et IR, par spectrométrie de masse et leur pureté vérifiée par l'analyse élémentaire C, H, N.

Les produits de l'invention ont été soumis à une série de tests biochimiques et pharmacologiques qui ont mis en évidence leur faible toxicité et leur activité anti-inflammatoire.

5

Les toxicités aiguës sont estimées après administration orale à des souris. La plupart des produits ont montré une très faible toxicité. ($LD_{50} > 1000$ mg/kg).

10 L'effet sur le comportement est étudié en utilisant une méthode dérivée de celle de S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959). Les substances sont administrées par voie orale à des groupes de 5 souris mâles, à des doses de 3 à 3000 mg/kg.

15 Le comportement est étudié 2, 4, 6 et 24 heures après le traitement.

Aucun des produits testés n'a induit un comportement anormal chez la souris jusqu'à des doses de 1000 mg/kg.

20 L'activité antiinflammatoire des produits de l'invention a été mise en évidence au moyen de plusieurs tests pharmacologiques :

1) Oedème de l'oreille chez la souris.

25 Cette méthode est basée sur la technique décrite par K.F. Swingle, (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1981, 254 (1), 168-176). Une inflammation localisée est provoquée par application d'une solution d'huile de croton sur les pavillons des oreilles de souris.

30 Une demi-heure plus tard, les produits à tester, dissous dans un mélange acétone-éthanol, sont appliqués localement, l'autre oreille du même animal servant de contrôle.

Quatre heures après l'induction de l'inflammation, l'activité des produits testés est déterminée par la mesure, au micromètre électrique, de l'épaisseur du pavillon de l'oreille traitée par rapport au témoin.

5

Dans ce test, les produits 4, 7, 11, 15, 16, 18, 19, 20 et 21 du tableau I se sont montrés actifs.

10 2) Erythème aux UV chez le cobaye.

Cette méthode a été mise au point et décrite par G. Lambelin dans Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1970, 187 (2), 401. L'épiderme des cobayes préalablement

15

tondus et rasés est exposé à des rayonnements UV. Les produits à tester, sous forme de gel, sont appliqués immédiatement après l'irradiation sur un côté, l'autre côté servant de contrôle. L'importance de l'érythème est évaluée par mesure de la température cutanée mesurée depuis 2 heures jusqu'à

20

5H30 après l'exposition, à l'aide d'un thermomètre électrique. Dans ces conditions, les produits 4, 7, 16 et 20 du tableau I se sont montrés actifs.

25 3) Arthrite à l'adjuvant.

Une arthrite expérimentale est provoquée par injection intradermique de mycobactérium à des rats selon la méthodologie décrite par H. Currey (Lancet 1966, 2, 889).

30

Dans ce test, les produits 14 et 18 du tableau I se sont montrés actifs.

4) Abcès à la carragénine.

Cette méthode, décrite par K.F. Benitz (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1963, 144, 185) consiste à injecter de la carragénine sous la peau de rats.

5 Les produits à tester sont administrés, par voie orale, immédiatement après l'injection de carragénine et 6 heures plus tard. Après 24 heures, l'abcès est enlevé et pesé. Son poids constitue une évaluation du niveau d'inflammation.

10

Dans ce test, les produits 1, 2, 3, 7, 14 et 16 se sont montrés particulièrement intéressants.

15 Les produits de l'invention présentent également une activité analgésique. Elle est mise en évidence par la méthode développée par Siegmund et modifiée par R. Kasler (Fed. Proc. 1959, 18, 412). Une douleur est provoquée par injection intrapéritonéale d'une solution d'acide acétique à 0,25 % à des souris, une

20 demi-heure après administration par voie orale des composés à tester. Les souris sont observées pendant les 20 minutes qui suivent l'injection d'acide et la douleur de l'animal est évaluée par ses mouvements d'extensions et de contorsions.

25

Les produits 1, 4, 8, 14 et 16 du tableau I se sont montrés actifs dans ce test.

30 Les résultats biologiques obtenus avec les produits de l'invention permettent d'envisager leur utilisation, sous diverses formes galéniques, en médecine humaine, dans le traitement des affections dermatologiques à caractère inflammatoire ainsi que dans le traitement de toutes les affections rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

Les produits de l'invention peuvent être associés à d'autres principes actifs tels que des antifongiques, des antipyrétiques, des antibiotiques...

- 5 Pour l'administration des nouveaux composés de l'invention, la dose journalière sera de 50 mg à 5 grammes, la dose unitaire, sera de 10 mg à 500 mg. Dans le cas d'une administration topique, on utilisera des crèmes, des onguents, des solutions, des suspensions ou des gels
10 contenant de 0,1 % à 10 % de principe actif. Etant donné la faible toxicité des produits de l'invention, les doses citées peuvent être augmentées sans danger.

A titre d'exemple non limitatif, quelques formulations galéniques sont données ci-dessous dans lesquelles le
15 produit actif est désigné par la lettre A.

Ce produit actif peut être choisi parmi les composés suivants :

- 1-hydroxy-3-phényl-2-pyrrolidinone
- 20 - 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pyrrolidinone
- 1-hydroxy-3-(4-méthylphényl)-2-pyrrolidinone
- 1-acétyloxy-3-phényl-2-pipéridinone
- 1-t.butanoyloxy-3-(4-n.butoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-n.octyloxyphényl)-2-pipéridinone
- 25 - 1-hydroxy-3-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2-chlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2,4-dichlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-fluorophényl)-2-pipéridinone
- 30 - 1-hydroxy-3-(4-n.octylphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2-thiényl)-2-pipéridinone

Comprimés.

	A	250	mg
	Avicel [®]	120	mg
	Aérosil [®]	2,5	mg
5	Ac-Di-Sol [®]	27	mg
	Stearate de magnésium	0,5	mg

Crèmes.

	A	5	g
10	Alcool cétylique	15	g
	Laurylsulfate sodique	1,5	g
	Glycérol	5	g
	p.hydroxybenzoate de méthyle	0,063	g
	p.hydroxybenzoate de propyle	0,016	g
15	Propylèneglycol	0,707	g
	Aqua purificata ad.	100	g

Gels.

	A	5	g
20	Nipasept [®]	0,2	g
	Carbopol [®]	1	g
	NaOH 1N	1,1	ml
	Propylèneglycol	15	g
	Aqua purificata ad.	100	g
25	A	5	g
	Nipasept [®]	0,2	g
	Carbopol [®]	1	g
	NaOH 1N	1,1	ml
30	Ethanol	30	g
	Emulgin B3 [®]	12	g
	Aqua purificata ad.	100	g

Collyre

	A	0,2	g
	NaOH	0,037	g
	Aqua purificata	2,5	ml
5	HCl 1N	1	ml
	Tween 80 [®]	0,04	g
	Aqua purificata	2	ml
	Carboxyméthylcellulose	0,1	g
	Nipagine [®]	0,018	g
10	Nipasol [®]	0,002	g
	Chlorure de sodium	0,03	g
	Aqua purificata	2,5	ml
	Aqua purificata ad.	10	ml

15 Injectable

	A	10	mg
	NaCl	7,5	mg
	Aqua purificata ad.	1	ml

20

Avicel est le nom commercial pour de la cellulose micro-cristalline.

Aerosil est le nom commercial pour du dioxyde de silicium colloïdal.

25 Ac-Di-Sol est le nom commercial pour de la cellulose modifiée.

Nipasept est le nom commercial pour un mélange de p.hydroxybenzoates de méthyle, d'éthyle et de propyle.

20 Carbopol est le nom commercial pour de l'acide poly-acrylique.

30 Emulgin B3 est le nom commercial pour de l'alcool cétylstéarique contenant de l'oxyde d'éthylène.

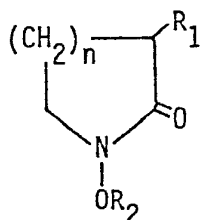
Tween 80 est le nom commercial pour le monooléate de polyoxyéthylènesorbitan.

Nipagine est le nom commercial pour le p.hydroxybenzoate d'éthyle.

- 5 Nipasol est le nom commercial pour le p.hydroxybenzoate de propyle.

REVENDICATIONS.

1. Dérivé d'acide hydroxamique cyclique de formule générale I :



10 dans laquelle :

I

R₁ représente :

- un noyau phényle ;
- un noyau phényle substitué par un, deux ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les atomes d'halogène tels que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, les radicaux alkyles ou alkoxy, linéaires ou ramifiés C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ ou C₁₀ ;
- un noyau thiényle, furyle, pyridyle ou indolye éventuellement substitués par un groupe nitro ;

R₂ représente :

- de l'hydrogène ;
- un groupe acyle R₃CO dans lequel R₃ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃, C₄ ou C₅ ;
- un radical alkyle linéaire ou ramifié C₁, C₂, C₃ ou C₄ substitué par un noyau phényle ;
- un groupe benzyle ;
- un groupe tétrahydropyrannyle .

n possède les valeurs 1, 2 et 3

leurs mélanges, racémiques ou non, et leurs isomères optiquement purs, ainsi que leurs sels et leurs complexes formés avec des bases non toxiques et pharmaceutiquement utilisables ou avec des métaux non toxiques et pharmaceutiquement utilisables.

2. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale I :

R_1 représente un noyau phényle substitué par un ou deux radicaux alkyles ou alkoxy linéaires ou ramifiés C_1-C_5 .

3. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale I :

R_1 représente un noyau phényle substitué par un ou deux radicaux alkyles ou alkoxy linéaires ou ramifiés C_6-C_{10} .

4. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que, dans la formule générale I :

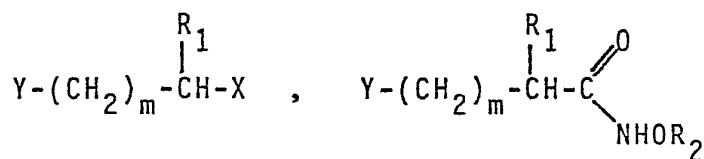
R_1 représente un noyau phényle substitué au moins en position 4.

5. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe formé par les composés :

- 1-hydroxy-3-phényl-2-pyrrolidinone
- 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pyrrolidinone
- 1-hydroxy-3-(4-méthylphényl)-2-pyrrolidinone
- 1-acétyloxy-3-phényl-2-pipéridinone
- 1-t.butanoxyloxy-3-(4-n.butoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-n.octyloxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-chlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2-chlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2,4-dichlorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-fluorophényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(4-n.octylphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-pipéridinone
- 1-hydroxy-3-(2-thiényl)-2-pipéridinone.

6. Dérivé d'acide hydroxamique cyclique tel que décrit ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

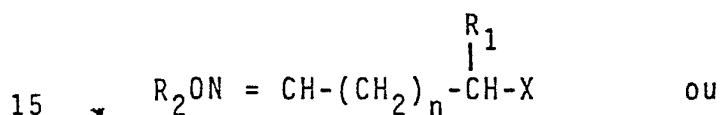
7. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il consiste à cycliser un des composés suivants :



10

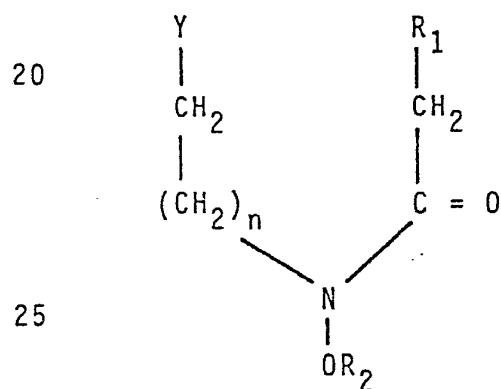
II

III



15

IV



20

25

V

30

en un dérivé de formule I; dans ces composés R_1 et R_2 ont les significations données ci-dessus, X représentant une fonction acide carboxylique, une fonction nitrile, une fonction ester, une fonction iminoéther, une fonction carboxamide ou une fonction halogénure d'acide, une fonction anhydre ou une fonction acide hydroxamique.

Y représentant un groupe nitro ou un groupe ou atome aisément éliminable comme un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, un groupe 0-tosyle, un groupe 0-mésyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy, m ayant la valeur $n + 1$.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on cyclise un composé de formule II dans lequel au moins X ou Y comprend un atome d'azote.

9. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on cyclise un composé de formule II sous l'action d'un composé de formule H_2NOR_2 , dans laquelle R_2 a la signification donnée ci-dessus.

10. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on cyclise le dérivé d'acide hydroxamique non cyclique de formule III et le dérivé d'acide hydroxamique N-alkylé de formule V sous conditions basiques.

11. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on cyclise un dérivé de formule II dans laquelle R_1 , R_2 et m ont les significations données ci-dessus et Y représente un groupe nitro, après une réduction intermédiaire du groupe nitro.

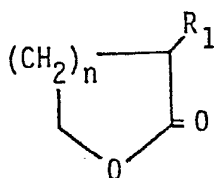
12. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on met en réaction un composé de formule $Y-(CH_2)_m-Z$ avec un composé de formule R_1CH_2X , de manière à obtenir un composé intermédiaire de formule II et à ce qu'on cyclise ce composé intermédiaire en un dérivé de formule I; dans ces formules R_1, R_2, Y et X ayant les significations données ci-dessus et Z

représente un groupe ou atome aisément substituable, comme un atome d'halogène, tel que le chlore, le brome et l'iode, un groupe O-tosyle, un groupe O-mésyle, ou un groupe acyloxy.

5

13. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'une lactone de formule VIII est transformée en un dérivé d'acide hydroxamique cyclique de formule I,

10



15

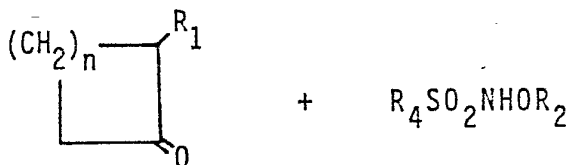
VIII

sous l'action d'un composé de formule H_2NOR_2 ; R_1 , R_2 et n ayant les significations données précédemment.

20

14. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on réalise une extension cyclique aux dépens d'une cycloalkanone XIII et d'un dérivé d'acide alkyl- ou arylsulfonylhydroxamique XIV,

25



30

XIII

XIV

R_1 , R_2 et n ayant les significations données précédemment,

R_4 représentant un radical alkyle (C_1-C_5), un noyau phényle ou p.tolyle.

15. Procédé de synthèse de dérivés suivant l'une quel-
conque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce
qu'on transforme un dérivé de formule I, dans lequel
R₂ représente de l'hydrogène, ou un de ses sels en
5 un autre dérivé de formule I dans lequel R₂ est dif-
férent de l'hydrogène, par alkylation ou par acyla-
tion au moyen de réactifs R₂Y ou R₃COZ' dans lesquels
R₂, R₃ et Y ont les significations données précédem-
ment et Z' possède les significations de Y.
- 10
16. Procédé de préparation de dérivés d'acides hydroxa-
miques cycliques, tel que décrit ci-dessus, plus
particulièrement dans les exemples donnés.
- 15
17. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
comprend au moins un des dérivés de formule I,
un de ses sels ou un de ses complexes, associé à
un ou des excipients pharmaceutiques appropriés ou,
éventuellement, à d'autres agents thérapeutiques.
- 20
18. Composition suivant la revendication 17, caracté-
risée en ce qu'elle se présente sous forme de
dragées, comprimés, gélules, tablettes, granulés,
capsules, solutions, sirops, émulsions, suspensions,
25 crèmes, onguents ou gels contenant des additifs ou
excipients classiques en pharmacie galénique.
- 30
19. Procédé d'utilisation des dérivés de formule I,
caractérisé en ce qu'on les administre à des doses
journalières de 50 mg à 5 grammes par voie orale
ou sous forme de crèmes, d'onguents, de solutions,
de suspensions ou de gels contenant de 0,1 % à
10 % de principe actif par voie topique.

20. Procédé d'utilisation des dérivés de formule I, caractérisé en ce qu'on les administre à des doses journalières de 10 mg à 500 mg par voie intra-articulaire.
- 5
21. Procédé d'utilisation des dérivés de formule I, dans le traitement d'affections dermatologiques, ophtalmiques, articulaires, rectales et anales à caractère inflammatoire de même que dans le traitement de toutes les affections rhumatismales, inflammatoires ou dégénératives.
- 10

Dessins : planches

51 pages dont 1 page de garde

43 pages de description

7 pages de revendication

 abrégé descriptif

Luxembourg, le 2 JUI 1984

Le mandataire :

Me Alain Rukavina

