(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 584 401**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **85 10199**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 233/24; A 61 K 31/415; C 07 C 121/417 // (A 61 K 31/415, 31:165).

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 4 juillet 1985.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 2 du 9 janvier 1987.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société anonyme dite : SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE.* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Jacqueline Franceschini, Renée Gardaix-Luthereau et Josette Margarit.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Alain Gallochat.

(54) Nouveau benzamide, son procédé de préparation et son application dans le domaine thérapeutique.

(57) L'invention concerne un nouveau composé benzamide, le N [(1-éthyl 2-imidazolin 2-yl) méthyl] 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzamide, et ses sels pharmacologiquement acceptables.

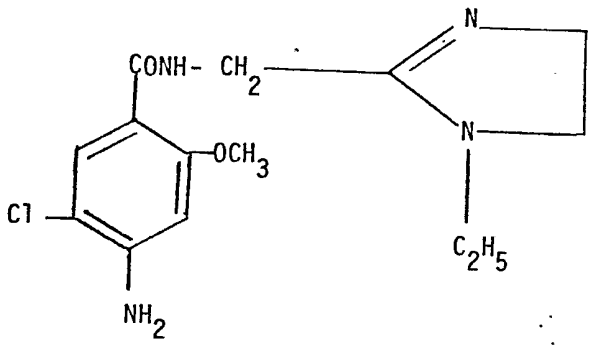
Il a été démontré que ce composé possède d'exceptionnelles propriétés gastromotrices et une innocuité compatible avec un usage en médecine humaine et vétérinaire.

FR 2 584 401 - A1

2584401

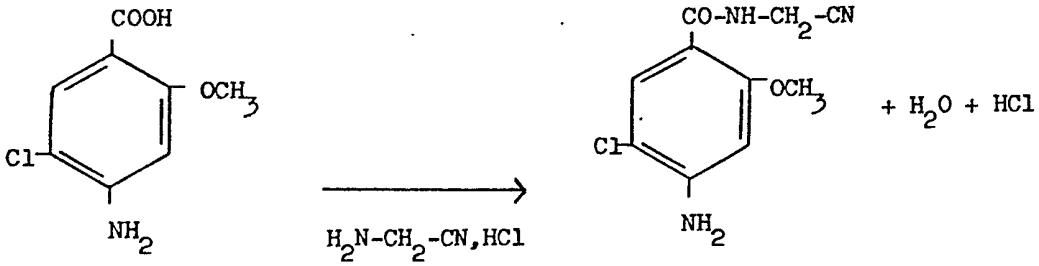
L'invention concerne un nouveau composé benzamide, le N [(1-éthyl 2-imidazolin 2-yl) méthyl] 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzamide, et ses sels pharmacologiquement acceptables.

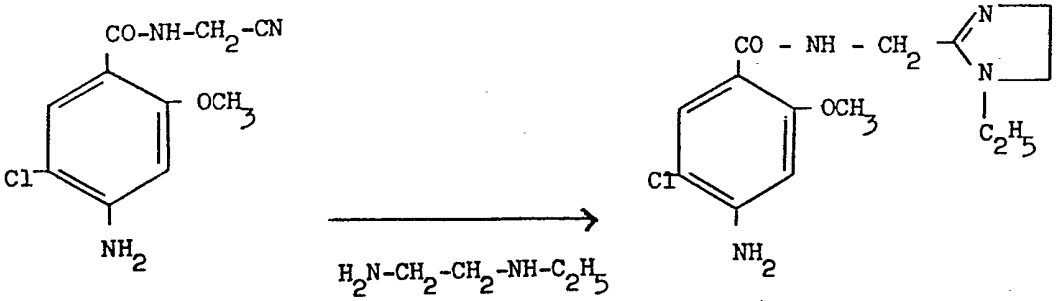
Le composé de l'invention, de formule :



possède des propriétés gastromotrices, intéressantes en ce qu'elles sont dissociées des activités antidopaminergiques centrales.

Il peut être préparé par réaction de l'acide 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzoïque et de l'amino-acétonitrile, en présence de triéthylamine, puis, par réaction du N (cyanométhyl) 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzamide obtenu avec de la N-éthyléthylène diamine, selon le schéma réactionnel suivant





Le N (cyanométhyl) 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzamide intermédiaire est un composé nouveau.

La synthèse du N [(1-éthyl 2-imidazolin 2-yl) méthyl] 2-méthoxy 4-amino 5-chlorobenzamide n'est cependant pas limitée au procédé ci-dessus; elle peut être réalisée par d'autres voies chimiques.

Le composé obtenu selon le procédé de l'invention peut également réagir avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide oxalique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide méthanesulfonique, pour donner des sels d'addition d'acide.
Afin d'illustrer les caractéristiques techniques de la présente invention, un exemple de réalisation va être décrit.

EXEMPLE

Stade 1 : N(CYANOMETHYL) 2 -METHOXY 4 -AMINO 5 -CHLORO BENZAMIDE

Dans un ballon de trois litres muni d'un agitateur étanche, d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre et d'une ampoule à brôme, on introduit 100 g d'acide 2 -méthoxy 4 -amino 5 -chloro benzoïque (0,5 mole), 655 cc de chloroforme séché sur Cl_2Ca, et 51 g de triéthylamine séchée sur potasse (0,5 mole). Après dissolution de l'acide, on observe la précipitation immédiate du sel formé. On refroidit à 0°- 5° la suspension obtenue et on coule goutte à goutte 54 g de chloroformiate d'éthyle (0,5 mole). Le précipité se dissout au fur et à mesure de la coulée et en fin d'addition on obtient une solution que l'on agite encore pendant 1 heure à 0°.

On ajoute alors goutte à goutte une solution de 51 g de chlorhydrate d'aminoacétonitrile (0,5 mole + 10 % d'excès) dans 150 cc de chloroforme et 56 g de triéthylamine séchée sur potasse (0,5 mole + 10 % d'excès) en maintenant la température entre 5° et 10° : il y a formation d'un précipité.

L'addition terminée on agite encore pendant 1 heure à 10°.
On élimine ensuite la plus grande partie du chloroforme, on reprend le résidu à l'eau et alcalinise par addition de lessive de soude à 30 %. Le précipité restant est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et séché à 40° en étuve ventilée.

Poids obtenu = 106 g Rendement = 88,5 %

F = 196°

Stade 2 : N [(1 -ETHYL 2 -IMIDAZOLIN 2 -YL)METHYL] 2 -METHOXY 4 -AMINO 5 -CHLORO BENZAMIDE

Dans un ballon de 250 cc muni d'un agitateur étanche, d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre, on introduit 26 g de N (cyanométhyl) 2 -méthoxy 4 -amino 5 -chloro benzamide (0,109 mole), 19 g de N éthyl-éthylènediamine (2 x 0,109 mole) et 5 gouttes de sulfure de carbone. On obtient une épaisse bouillie difficilement agitable que l'on chauffe au bain d'huile. A 110° on obtient une solution et l'ammoniac formé se dégage. On continue de chauffer jusqu'à 120°- 130°. Au bout de 12 minutes, le dégagement gazeux est terminé. On enlève alors le bain d'huile et on refroidit en agitant jusque vers 40°. On ajoute alors 200 cc d'eau glacée. Le précipité qui se forme est essoré, lavé à l'eau et séché à 40° en étuve ventilée.

Poids obtenu = 25 g Rendement = 74 %

Le produit obtenu contient un peu de nitrile de départ. Il est redissous dans l'eau et l'acide acétique nécessaire. L'insoluble est filtré et la solution est alcalinisée par addition de lessive de soude à 30 % jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Le produit qui précipite est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et séché à 40°.

Poids obtenu = 20 g Rendement de la purification = 80 %

Le composé est obtenu sous forme de cristaux blancs, solubles dans l'acide acétique dilué, et très solubles dans le chloroforme (F = 175°-176°, Büchi).

Le composé de l'invention possède d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Il est particulièrement actif comme agent gastromoteur, ainsi que le démontre l'étude de la vidange gastrique, chez le rat. Sa faible toxicité est compatible avec un usage en thérapie humaine, avec des effets secondaires faibles ou inexistants.

La toxicité aigüe du composé a été déterminée chez la souris Swiss par voie parentérale (intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée) et par voie orale.

La mesure des doses léthales a donné les résultats suivants réunis dans le Tableau I (méthode de BLISS) :

TABLEAU I

Voie	DL 50 en mg/kg
IV	27,1 - 27,2
IP	105
SC	144 - 139,5 *
PO	344 - 322

(* Méthode de KARBER et BEHRENS)

L'étude des propriétés antidopaminergiques du composé de l'invention, a mis en évidence une très faible activité sur le système nerveux central, assurant ainsi une sécurité réelle d'emploi (Tableau II).

Enfin, le produit n'induit pas d'effet cataleptique, comme le montrent les résultats suivants rassemblés également dans le Tableau II.

TABLEAU II

(Etude des propriétés antidopaminergiques)

	TECHNIQUES		ANIMAL	DOSES	VOIE	EFFET
Agoniste : apomorphine	HYPOTHERMIE mesurée 1 h.après produit apomorphine : 1 mg/kg S.C.		Souris	DE_{50} base mg/kg	I.P.	Effet de 16% d'inhibition à 48 mg/kg
	REDRESSEMENTS mesurés 45 min.après produit apomorphine : 1 mg/kg S.C.		Souris	DE_{50} base mg/kg	I.P.	37,9 - 38,9
	STEREOTYPIES . mesurées 80 min.après produit apomorphine: 1,25 mg/kg I.V.		Rat	DE_{50} base mg/kg	S.C.	Effet nul à 200 mg/kg
	. mesurées 50 min.après produit apomorphine 0,5 mg/kg S.C.		Rat	DE_{50} base mg/kg	I.P.	Effet nul à 50 mg/kg
Etude comportementale	CATALEPSIE mesurée à l'acmé de l'effet après produit		Rat	DE_{50} base mg/kg	S.C.	Effet nul à 200 mg/kg
	MOTILITE SPONTANEE mesurée 15 min. (voie I.P.) ou 1 heure (voie orale) après produit	Test de WINTER ET FLATAKER	Souris	DE_{50} base mg/kg	I.P.	43
					P.O.	Effet de 41 % d'inhibition à 160 mg/kg
		Activographe ANIMEX	Souris	DE_{50} base mg/kg	I.P.	Effet de 46 % d'inhibition à 60 mg/kg
					P.O.	Effet de 19% d'inhibition à 160 mg/kg

L'activité gastromotrice a été étudiée selon le principe de la recherche d'une modification de la vidange gastrique évaluée en mesurant, une heure après son administration, la quantité évacuée d'un repas type (Droppleman, Gregory, Alphier, Journal of Pharmacological Methods, 1980, 4, 227-230).

Les expériences sont réalisées sur des rats femelles WISTAR de 150 à 170 g ,mis à jeun 24 heures avant l'expérimentation (eau ad libitum).

Le produit à étudier est administré par voie intrapéritonéale (5 ml/kg) trente minutes avant l'ingestion du repas type, un lot d'animaux témoins ne recevant parallèlement que le solvant. La vidange gastrique est évaluée soixante minutes après la prise du repas, par pesée de la quantité de repas restant dans l'estomac après sacrifice des animaux.

Les résultats obtenus sur le composé de l'invention sont indiqués dans le tableau III

TABLEAU III

Produit testé en mg/kg I.P. exprimé en base	Nombre d'animaux par dose	Poids de repas restant dans l'estomac m + e.s.m. (mg)	% de variation de la vidange gastrique
-	12	1816 ± 47	-
1	12	1690 ± 43 → *	+ 7
3	12	1346 ± 26 → ***	+ 26
9	12	1202 ± 47 → ***	+ 34

Poids moyens de repas restant dans l'estomac, différent du poids moyen restant chez les animaux témoins (analyse de variance) :

* $0,05 > p > 0,01$ *** $p < 0,001$

Les résultats montrent que l'administration du composé de l'invention par voie intra-péritonéale aux doses de 1 - 3 et 9 mg/kg, entraîne une augmentation significative et dose-dépendante de la vidange gastrique.

On voit donc qu'il existe une dissociation entre les doses gastromotrices et les doses exerçant une action antidopaminergique centrale.

En clinique, les résultats obtenus ont confirmé totalement l'efficacité du N [(1 - éthyl 2 - imidazolin 2 - yl) méthyl] 2 - méthoxy 4 - amino 5 - chlorobenzamide. L'innocuité du composé a été appréciée, et notamment l'absence de troubles extra-pyramidaux.

La posologie conseillée est de 5 à 20 mg une à trois fois par jour.

REVENDICATIONS

1/ Le N [(1 - éthyl 2 - imidazolin 2 - yl) méthyl] 2 - méthoxy 4 - amino 5 - chlorobenzamide et ses sels pharmacologiquement acceptables.

2) - Procédé de préparation du composé selon la revendication 1, qui consiste à traiter l'acide 2 - méthoxy 4 - amino 5 - chlorobenzoïque par le chlorhydrate d'aminoacétonitrile, puis à faire réagir le N (cyanométhyl) 2 - méthoxy 4 - amino 5 - chlorobenzamide obtenu, avec la N-éthyléthylènediamine.

3) - Selon la revendication 2, le N (cyanomethyl) 2 - méthoxy 4 - amino 5 - chlorobenzamide, comme nouvel intermédiaire de synthèse.

4) - Médicament caractérisé en ce qu'il comprend le composé suivant la revendication 1.

5) Composition pharmaceutique, contenant le composé selon la revendication 1, associé à un excipient pharmacologiquement acceptable.