RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 468 601**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 80 23138**

(54) **Nouveaux dérivés de flavanne utiles notamment comme anticonvulsivants.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 D 311/68 // A 61 K 31/35.**

(22) Date de dépôt ..... 29 octobre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Japon, 29 octobre 1979, n° 139685/79 et 7 novembre 1979, n° 144194/79.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

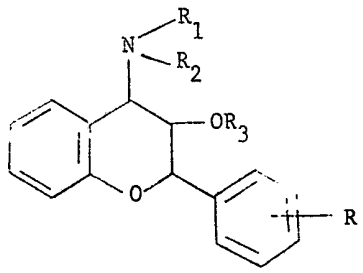
(71) Déposant : Société dite : MARUKO SEIYAKU CO., LTD, résidant au Japon.

(72) Invention de : Sachio Ohno, Mitsuaki Nagasaka et Kazuo Kato.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne des dérivés de flavanne représentés par la formule générale

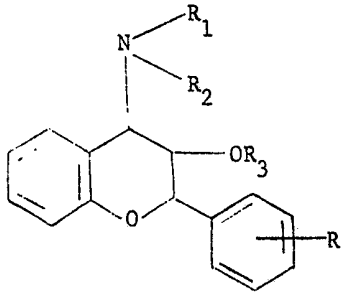


(I)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R_2 représente un groupe alkyle, un groupe hydroxyalkyle ou un groupe aminoalkyle substitué, ou bien R_1 et R_2 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés peuvent former un groupe pipéridino, un groupe pipérazino N-substitué ou un groupe morpholino et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, qui sont utiles comme agents pharmaceutiques ayant des activités anticonvulsivante, antiulcère, anti-arythmique et diurétique.

A la connaissance de la demanderesse, il n'existe pas, dans la technique antérieure, de composés ayant une structure chimique voisine de celle des composés de formule (I) ci-dessus et ayant des activités pharmacologiques senblables à celles de l'invention. Les dérivés de flavanne de formule (I) sont donc des composés pharmaceutiques de type nouveau.

L'invention concerne de nouveaux flavannes représentés par la formule générale



(I)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R_2 représente un groupe alkyle, un groupe hydroxyalkyle ou un groupe aminoalkyle substitué, ou bien R_1 et R_2 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés peuvent former un groupe pipéridino, un groupe pipérazino N-substitué ou un groupe morpholino et R_3 un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, et leurs sels d'addition d'acides.

Dans la présente description, on entend par "alkyle" un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_4, tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle. On entend par "alcoxy" un groupe -O-alkyle en C_1-C_4.

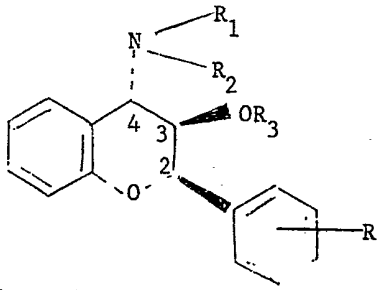
On entend par hydroxyalkyle un groupe hydroxyalkyle en C_2-C_4, par exemple un groupe hydroxyéthyle, ou hydroxypropyle.

On entend par "aminoalkyle substitué" un groupe di(alkyl en C_2-C_4)aminoalkyle tel que diméthylaminoéthyle, diéthylaminoéthyle, diméthylaminopropyle, diéthylaminopropyle, etc; ou un groupe pipéridino- ou morpholino-alkyle en C_1-C_4.

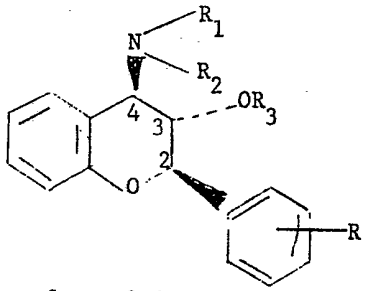
On entend par "pipérazino N-substitué" un groupe N-(alkyl en C_1-C_4)pipérazino qui peut être facultativement substitué dans le reste alkyle par un groupe hydroxy, par exemple un groupe 4-méthylpipérazino, 4-hydroxyéthylpipérazino, etc.

On entend par "sels d'addition d'acides" les sels d'addition d'acides formés avec des acides inorganiques ou organiques acceptables en pharmacie, par exemple chlorhydrates, sulfates, méthanesulfonates, maléates, tartrates, citrates, lactates, etc.

Les flavannes représentés par la figure (I) ci-dessus peuvent exister sous les formes 2,3-cis-3,4-trans ou 2,3-trans-3,4-trans représentées par les formules suivantes :



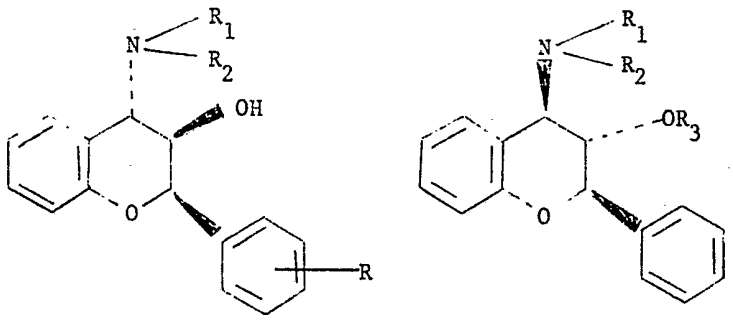
forme 2,3-cis-3,4-trans



forme 2,3-trans-3,4-trans

et chacun des stéréoisomères ci-dessus ainsi que leurs mélanges font partie de l'invention.

Une classe préférée de flavannes de l'invention comprend ceux représentés par les formules suivantes



(Ia) (Ib)

dans lesquelles R, R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus.

Des exemples caractéristiques de flavannes de l'invention, qui sont particulièrement appréciés au vu de leurs activités pharmacologiques sont les suivants :

2,3-cis-3,4-trans-4-(2-diéthylaminoéthylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides,

2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides,

2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(3-morpholinopropylamino)flavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides,

2,3-cis-3,4-trans-4-(3-diméthylaminopropylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides,

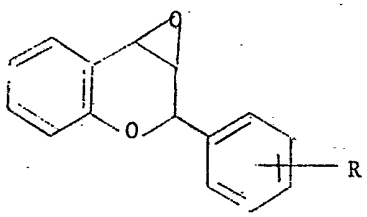
2,3-trans-3,4-trans-4-pipéridinoflavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides,

2,3-trans-3,4-trans-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)-flavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides,

2,3-trans-3,4-trans-3-acétoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne et ses sels d'addition d'acides, et

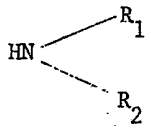
2,3-trans-3,4-trans-4-(2-diméthylaminoéthylamino)flavanne-3-ol et ses sels d'addition d'acides.

Les flavannes de l'invention représentés par la formule (I) ci-dessus dans laquelle R_3 représente l'hydrogène peuvent être facilement préparés par réaction d'un 2,3-cis- ou 2,3-trans-3,4-époxyflavanne de formule



(II)

dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, avec une amine de formule



(III)

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, en présence ou en l'absence d'un solvant organique inerte, à une température d'environ 60 à 100°C, pendant une durée d'environ 1 à 3 h.

L'amine de formule (III) peut être utilisée au moins en quantité équimolaire par rapport à l'époxyde de formule (II) et peut être en fort excès de manière à servir également de solvant de réaction.

Le solvant organique inerte utilisé dans la réaction peut être n'importe quel type de solvant, à condition qu'il n'ait pas d'influence défavorable sur la réaction ainsi que sur le produit recherché, et des exemples caractéristiques de solvants sont le benzène, le toluène, le xylène, le tétrahydrofuranne.

Le produit ainsi obtenu peut être isolé du mélange de réaction par une technique classique, par exemple par évaporation du solvant, addition d'eau pour précipiter le produit, extraction, filtration ou leurs combinaisons.

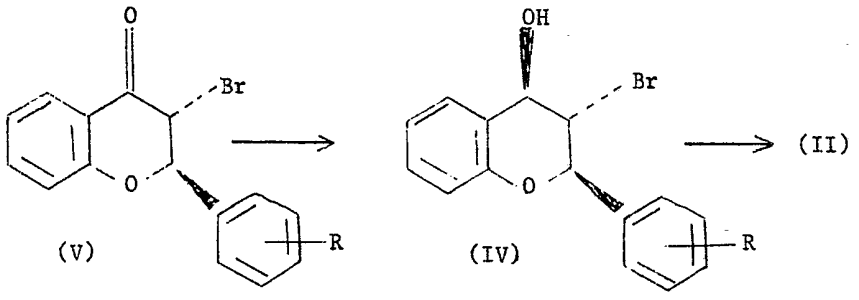
Les flavannes de l'invention représentés par la formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe acétyle (c'est-à-dire les composés 3-acétoxy) peuvent être facilement préparés par acétylation à partir des 3-hydroxyflavannes correspondants obtenus comme décrit ci-dessus. La réaction d'acétylation peut être effectuée de manière classique, par exemple par réaction du 3-hydroxy-

flavanne avec un agent d'acétylation, tel qu'anhydride acétique, chlorure d'acétyle, etc. en quantité au moins équimolaire par rapport au 3-hydroxyflavanne, dans un solvant organique tel que chloroforme, tétrachlorure de carbone, pyridine, etc., à la température ambiante (environ 15 à 30°C), pendant environ 5 à 16 h. Les composés 3-acétoxy ainsi obtenus peuvent être isolés du mélange de réaction, de la même manière que décrit pour l'isolement des 3-hydroxyflavannes.

Les sels d'addition d'acides des flavannes ainsi obtenus peuvent être facilement préparés de manière classique, par exemple par réaction du dérivé de flavanne sous forme libre, avec un acide acceptable en phamacie, dans un solvant tel que l'éthanol, à une température élevée, et isolement du sel d'addition d'acide par extraction au solvant ou précipitation.

Les flavannes de l'invention présentent d'excellentes activités anticonvulsivante, anti-ulcère, anti-arythmique et diurétique chez les mammifères et sont donc intéressants comme agents anticonvulsivants, anti-ulcères, anti-arythmiques et diurétiques. Ces composés peuvent être administrés par voie orale ou parentérale, par exemple par voie intramusculaire ou intraveineuse, aux mammifères, sous diverses formes classiques d'administration.

Les 2,3-cis-3,4-cis époxydes de formule (II) utilisés comme produits de départ sont des composés nouveaux et peuvent être facilement préparés par le schéma de réaction suivant :



dans lequel R est tel que défini ci-dessus.

On réduit un 2,3-trans-3-bromoflavanne de formule (V) par un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium-

aluminium, pour obtenir un 2,3-trans-3,4-trans-3-bromo-4-hydroxy-flavanne de formule (IV), que l'on fait ensuite réagir avec l'hydrure de sodium pour obtenir le 2,3-cis-3,4-cis époxyde recherché.

Les 2,3-trans-époxydes de formule (II) sont des composés connus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

On chauffe au bain-marie pendant 3 h un mélange de 2,7 g de 2,3-cis-4'-méthoxy-3,4-époxyflavanne et 12 ml de 2-diéthylaminoéthylamine. Après avoir laissé refroidir le mélange, on ajoute de l'eau et on filtre les cristaux précipités et on les lave à l'eau. La recristallisation du produit dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole donne 3,4 g de 2,3-cis-3,4-trans-4-(2-diéthylaminoéthylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 102°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{30}N_2O_3$ (PM 370,496)	71,32	8,16	7,56
Trouvé	71,18	8,02	7,55

On chauffe ensuite un mélange de 3,4 g de 2,3-cis-3,4-trans-4-(2-diéthylaminoéthylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol obtenu comme ci-dessus, 4 g d'acide maléique, et 30 ml d'éthanol. Après avoir laissé refroidir le mélange de réaction, on filtre les cristaux précipités et on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique, pour obtenir 5,3 g d'un dimaléate de 2,3-cis-3,4-trans-4-(2-diéthylaminoéthylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 152°C (composé A).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{30}N_2O_3, 2C_4H_4O_4$ (PM 602,644)	59,79	6,36	4,65
Trouvé	59,83	6,41	4,53

EXEMPLE 2

On chauffe au bain-marie pendant 3 h un mélange de 3 g de 2,3-cis-4'-méthoxy-3,4-époxyflavanne et 10 ml de pipéridine. On ajoute ensuite de l'eau au mélange de réaction et on extrait par l'éther éthylique. On lave l'extrait par l'eau et on le sèche

sur sulfate de magnésium anhydre. On distille le solvant et on dissout l'huile résiduelle dans 20 ml d'éthanol. On fait barboter de l'hydrogène dans la solution et on chauffe pendant un moment, puis on laisse refroidir. On sépare par filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans l'éthanol pour obtenir 4 g de chlorhydrate de 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-pipéridino-flavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 250°C (décomposition).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{21}H_{25}NO_3$,HCl (PM 375,899)	67,10	6,97	3,73
Trouvé	67,01	6,99	3,81

EXEMPLE 3

On chauffe au reflux pendant 2 h un mélange de 3,1 g de 2,3-cis-4'-méthoxy-3,4-époxyflavanne, 5 ml de N-méthylpipérazine et 20 ml de benzène. On chasse ensuite le solvant par distillation et on ajoute de l'eau au résidu. On sépare par filtration la substance solidifiée, on lave à l'eau et on recristallise dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole pour obtenir 2,6 g de 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)-flavanne-3-ol sous forme de paillettes incolores; F. 142°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (PM 354,453)	71,16	7,39	7,90
Trouvé	71,33	7,45	7,86

On traite ensuite le 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol obtenu ci-dessus et de l'acide maléique de la même manière que décrit à l'exemple 1, et on recristallise les cristaux résultants dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique, pour obtenir le dimaléate de 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 174°C (composé B) avec un rendement quantitatif.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{21}H_{26}N_2O_3$,$2C_4H_4O_4$ (PM 586,601)	59,38	5,84	4,78
Trouvé	59,35	5,80	4,74

De la même manière que décrit dans les exemples 1 à 3, on obtient les composés suivants.

EXEMPLE 4

2,3-cis-3,4-trans-4-[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-yl]-4'-méthoxyflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole. Prismes incolores; F. 174°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (PM 384,479)	68,73	7,34	7,29
Trouvé	68,89	7,31	7,38

Dimaléate de 2,3-cis-3,4-trans-4-[4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazine-1-yl]-4'-méthoxyflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Prismes incolores; 193°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O_4, 2C_4H_4O_4$ (PM 616,628)	58,44	5,88	4,54
trouvé	58,29	5,73	4,44

EXEMPLE 5

2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(3-morpholinopropylamino)flavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole. Aiguilles incolores; F. 114°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{23}H_{30}N_2O_4$ (PM 398,506)	69,32	7,59	7,03
Trouvé	69,28	7,72	7,15

Dimaléate de 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(3-morpholinopropylamino)flavanne-3-ol (composé C). Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Aiguilles incolores ; F. 165°C (décomposition).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{23}H_{30}N_2O_4, 2C_4H_4O_4$ (PM 630,655)	59,04	6,07	4,44
Trouvé	59,16	6,24	4,57

EXEMPLE 6

2,3-cis-3,4-trans-4-(3-diméthylaminopropylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol (composé D). Recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et de n-hexane. Aiguilles incolores; F. 83°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{21}H_{28}N_2O_3$ (PM 356,469)	70,76	7,92	7,86
Trouvé	70,87	8,06	7,65

EXEMPLE 7

2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-morpholinoflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et de n-hexane. Paillettes incolores; F. 155°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{23}NO_4$ (PM 341,411)	70,36	6,79	4,10
Trouvé	70,54	6,83	4,02

Chlorhydrate de 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-morpholinoflavanne-3-ol. Recristallisé dans l'éthanol. Aiguilles incolores; F. 243°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{23}NO_4$,HCl (PM 377,872)	63,58	6,40	3,71
Trouvé	63,42	6,31	3,66

EXEMPLE 8

2,3-cis-3,4-trans-4-n-butylamino-4'-méthoxyflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole. Aiguilles incolores; F. 115°C.

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{25}NO_3$ (PM 327,427)	73,37	7,70	4,28
Trouvé	73,51	7,82	4,33

Chlorhydrate de 2,3-cis-3,4-trans-4-n-butylamino-4'-méthoxyflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Aiguilles incolores; F. 219°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{25}NO_3$,HCl (PM 363,888)	66,02	7,20	3,85
Trouvé	66,20	7,22	3,84

EXEMPLE 9

2,3-cis-3,4-trans-4-(3-hydroxypropylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole. Aiguilles incolores; F. 131°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{19}H_{23}NO_4$ (PM 329,399)	69,28	7,04	4,25
Trouvé	69,48	7,19	4,09

Maléate de 2,3-cis-3,4-trans-4-(3-hydroxypropylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de d'éthanol et d'éther éthylique. Aiguilles incolores; F. 143°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	N(%)	N(%)
Calculé pour $C_{19}H_{23}NO_4, C_4H_4O_4$ (PM 445,474)	62,01	6,11	3,14
Trouvé	62,17	6,10	3,10

EXEMPLE 10

On ajoute 4 g de 2,3-trans-3,4-époxyflavanne et 10 ml de morpholine à 20 ml de benzène et on chauffe le mélange au reflux pendant 3 h. Ensuite, on chasse le solvant par distillation et on ajoute de l'eau au résidu. On sépare par filtration la substance solidifiée. On lave à l'eau et on recristallise dans un mélange de chloroforme et de n-pentane, pour obtenir 4,8 g de 2,3-trans-3,4-trans-4-morpholinoflavanne-3 ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 206°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{19}H_{21}NO_3$ (PM 311,384)	73,29	6,80	4,50
Trouvé	73,44	6,97	4,46

EXEMPLE 11

On chauffe au bain-marie pendant 2 h un mélange de 1,5 g de 2,3-trans-3,4-époxyflavanne et 15 ml de pipéridine. Après avoir laissé refroidir le mélange de réaction, on extrait par l'éther éthylique. On lave l'extrait par l'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On chasse le solvant par distillation et on recristallise la substance huileuse résultante dans l'éther de pétrole. On sépare par filtration les cristaux obtenus et on recristallise dans un mélange d'éther éthylique et de n-pentane pour obtenir 2 g de 2,3-trans-3,4-trans-4-pipéridinoflavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 142°C.

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{23}NO_2$ (PM 309,412)	77,64	7,49	4,53
Trouvé	77,83	7,52	4,55

On chauffe ensuite un mélange de 2 g de 2,3-trans-3,4-trans-4-pipéridinoflavanne-3-ol obtenu comme ci-dessus, 2 g d'acide maléique et 15 ml d'éthanol. Après avoir laissé refroidir le mélange, on sépare par filtration les cristaux précipités et on recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther éthylique pour obtenir 2,5 g de maléate de 2,3-trans-3,4-trans-4-pipéridinoflavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 189°C (décomposition)(composé E).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{23}NO_2, C_4H_4O_4$ (PM 425,486)	67,75	6,40	3,29
Trouvé	67,79	6,34	3,33

EXEMPLE 12

On dissout 2,1 g de 2,3-trans-3,4-trans-4-pipéridinoflavanne-3-ol dans 10 ml de pyridine et on ajoute 5 ml d'anhydride acétique à la solution et on laisse reposer le mélange pendant une nuit. On ajoute ensuite de l'eau au mélange de réaction et on sépare par filtration les cristaux précipités, on les lave à l'eau et on recristallise dans un mélange de dichlorométhane et de pentane pour obtenir 1,8 g de 2,3-trans-3,4-trans-3-acétoxy-4-pipéridinoflavanne sous forme d'aiguilles incolores; F. 143°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{25}NO_3$ (PM 351,449)	75,19	7,17	3,99
Trouvé	75,00	7,23	3,80

EXEMPLE 13

On chauffe au bain-marie pendant 2 h un mélange de 3,1 g de 2,3-trans-3,4-époxyflavanne et 20 ml de N-méthylpipérazine. Après avoir laissé refroidir le mélange de réaction, on ajoute de l'eau et on sépare par filtration les cristaux précipités et on les lave à l'eau. La recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole donne 4,4 g de 2,3-trans-3,4-trans-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 236°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (PM 324,426)	74,05	7,46	8,63
Trouvé	74,21	7,38	8,61

On traite ensuite le 2,3-trans-3,4-trans-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol obtenu comme ci-dessus et l'acide maléique, de la même manière que décrit à l'exemple 11 et on recristallise les cristaux résultants dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique pour obtenir le dimaléate de 2,3-trans-3,4-trans-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol (composé F) sous forme d'aiguilles incolores; F. 198°C (décomposition) avec un rendement quantitatif.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O_2, 2C_4H_4O_4$ (PM 556,575)	60,43	5,80	5,03
Trouvé	60,38	5,77	4,92

EXEMPLE 14

On dissout 2 g de 2,3-trans-3,4-trans-4-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)flavanne-3-ol dans 20 ml de chloroforme. On ajoute au mélange 10 ml de pyridine et 5 ml d'anhydride acétique et on agite le mélange pendant 8 h à la température ambiante. On chasse ensuite le solvant par distillation et on ajoute de l'eau au résidu résultant, puis on laisse reposer. On sépare par filtration le produit solidifié, on le lave à l'eau et on le recristallise dans un mélange de dichlorométhane et de n-pentane pour obtenir 1,5 g de 2,3-trans-3,4-trans-3-acétoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne sous forme d'aiguilles incolores; F. 178°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{26}N_2O_3$ (PM 366,464)	72,11	7,15	7,65
Trouvé	71,92	6,99	7,54

On traite ensuite le 2,3-trans-3,4-trans-3-acétoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne obtenu comme ci-dessus et l'acide maléique, de la même manière que décrit à l'exemple 11, et on recristallise les cristaux résultants dans un mélange de méthanol et d'éther éthylique, pour obtenir, avec un rendement quantitatif, le dimaléate de 2,3-trans-3,4-trans-3-acétoxy-4-(4-méthylpipéraine-1-yl)-flavanne (composé G) sous forme de paillettes incolores; F. 209°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{26}N_2O_3, 2C_4H_4O_4$ (PM 598,612)	60,20	5,73	4,68
Trouvé	60,31	5,84	4,51

EXEMPLE 15

On traite le 2,3-trans-3,4-époxyflavanne et la N-hydroxyéthylpipérazine, de la même manière que décrit à l'exemple 13, pour obtenir les composés suivants :

2,3-trans-3,4-trans-4-[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-yl]flavanne-3-ol. Recristallié dans un mélange de chloroforme et de n-pentane. Prismes incolores; F. 194°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (PM 354,453)	71,16	7,39	7,90
Trouvé	71,31	7,53	7,76

Dimaléate de 2,3-trans-3,4-trans-4-[4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazine-1-yl)flavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Aiguilles incolores; F. 168°C (décomposition).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{21}H_{26}N_2O_3, 2C_4H_4O_4$ (PM 586,601)	59,38	5,84	4,78
Trouvé	59,44	5,83	4,71

EXEMPLE 16

On traite le 2,3-trans-3,4-époxyflavanne et la 2-diméthylaminoéthylamine, de la même manière que décrit à l'exemple 11, pour obtenir les composés suivants :

2,3-trans-3,4-trans-4-(2-diméthylaminoéthylamino)-flavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et de n-pentane. Prismes incolores; F.82°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{19}H_{24}N_2O_2$ (PM 312,415)	73,05	7,74	8,97
Trouvé	73,11	7,79	9,02

Dimaléate de 2,3-trans-3,4-trans-4-(2-diméthylamino-éthylamino)flavanne-3-ol (composé D).Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Aiguilles incolores; F. 175°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{19}H_{24}N_2O_2, 2C_4H_4O_4$ (PM 544,563)	59,55	5,92	5,14
Trouvé	59,33	5,99	5,07

EXEMPLE 17

On traite le 2,3-trans-3,4-époxyflavanne et la 3-morpholinopropylamine de la même manière que décrit à l'exemple 11, pour obtenir les composés suivants :

2,3-trans-3,4-trans-4-(3-morpholinopropylamino)-flavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole. Aiguilles incolores; F. 142°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (PM 368,480)	71,71	7,66	7,60
Trouvé	71,85	7,75	7,58

Dimaléate de 2,3-trans-3,4-trans-4-(3-morpholino-propylamino)flavanne-3-ol. Recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther éthylique. Aiguilles incolores; F. 190°C (décomposition).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O_3, 2C_4H_4O_4$ (600,628)	59,99	6,04	4,66
Trouvé	59,87	6,09	4,52

Préparation du produit de départ.

On ajoute lentement 38 g de 2,3-trans-3-bromo-4'-méthoxyflavannone à un mélange de 2,8 g d'hydrure de lithium-aluminium et 160 ml de tétrahydrofuranne en refroidissant par la glace et en agitant. Après 1 h, on verse le mélange sur de l'eau glacée qui a été acidifiée par l'acide chlorhydrique et on sépare par filtration les cristaux précipités. On lave les cristaux successivement par l'eau et l'éthanol et on les recristallise dans un mélange d'acétone et de n-hexane pour obtenir 32 g de 2,3-trans-3,4-trans-3-bromo-4'-méthoxyflavanne-4-ol sous forme d'aiguilles incolores; F. 199°C (décomposition).

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)
Calculé pour $C_{16}H_{15}O_3Br$ (PM 335,200)	57,33	4,51
Trouvé	57,43	4,58

Ensuite, on ajoute lentement 2,7 g d'hydrure de sodium à 50% à un mélange de 15,4 g de 2,3-trans-3,4-trans-3-bromo-4'-méthoxyflavanne-4-ol obtenu comme ci-dessus et 110 ml de tétrahydrofuranne en refroidissant par la glace. Après 30 min, on verse le mélange de réaction dans l'eau glacée et on sépare par filtration les cristaux précipités. On lave les cristaux par l'eau et on les recristallise dans un mélange de dichlorométhane et de n-hexane pour obtenir 10,9 g de 2,3-cis-3,4-cis-4'-méthoxy-3,4-époxyflavanne sous forme de prismes incolores; F. 100°C.

Analyse élémentaire :	C(%)	H(%)
Calculé pour $C_{16}H_{14}O_3$ (PM 254,288)	75,57	5,55
Trouvé	75,39	5,62

On décrit ci-dessous les activités pharmacologiques et les toxicités aiguës des flavannes de l'invention répondant à la formule (I).

Activité anticonvulsivante.

On administre le composé essayé par voie intrapéritonéale à des souris ddY mâles (pesant 20 à 25 g, par groupes de

7 souris) et, après 15 min, on applique aux souris des impulsions électriques (100 V en courant continu pendant 200 ms), au moyen d'une électrode cornéenne et on détermine la durée de la convulsion tonique du flexeur et de l'extenseur et la convulsion clonique.

On trouve que les composés A, B, C et E (décrits dans les exemples précédents) administrés à une dose de 60 mg/kg ont une activité anticonvulsivante comparable à celle de la Phenytoin (5,5-diphényl-2,4-imidazolinedione) administrée à une dose de 40 mg/kg.

Activité antiarythmique.

On injecte en continu une solution aqueuse d'aconitine à raison de 3 γ/kg par minute, à des rats mâles (pesant 220 à 270 g, par groupes de 5 rats) au moyen d'une canule en polyéthylène insérée dans la veine fémorale. Les composés essayés sont administrés 10 min avant l'administration de l'aconitine.

On détermine l'arythmie cardiaque par l'enregistrement électrocardiographique du conducteur II sur les limbes et la production d'un fort complexe QRS descendant est prise comme extrasystole ventriculaire et on effectue l'observation jusqu'à production de la fibrillation ventriculaire.

On trouve que les composés B et H (décrits dans les exemples précédents) semblent présenter, à une dose de 10 mg/kg, une activité pour prolonger la durée nécessaire à la production de l'arythmie cardiaque supérieure à celle de l'ajmaline ou (17R)-ajmalane-17,21α-diol, administrée à une dose de 5 mg/kg.

Activité diurétique.

On utilise des rats Wistar mâles (pesant 200 à 250 g, par groupes de 9 rats) ayant jeûné 18 h avant l'essai, mais recevant de l'eau à volonté. On administre par voie orale, au moyen d'un tube stomacal, une solution de sérum physiologique à 0,9% en poids à raison de 3 ml/100 g de poids corporel. Immédiatement ensuite, on place les rats dans une cage en acier inoxydable et on recueille l'urine pendant 5 h après l'administration et on mesure le volume d'urine.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I ci-dessous.

TABLEAU I

Composé essayé	Dose (mg/kg)	Nombre de rats	Volume d'urine
Témoin		9	1,0
Composé C	100	9	2,1
Composé E	100	9	2,8
Composé F	100	9	2,2
Composé G	50	9	3,0

Il apparaît que les composés de l'invention augmentent le volume d'urine d'un facteur d'au moins deux fois par rapport au volume recuilli chez les rats du groupe témoin non traité.

Activité anti-ulcère (ulcère du stress à l'immersion confinée dans l'eau).

On place dans une cage confinée cylindrique en chlorure de polyvinyle ayant un diamètre intérieur de 35 mm, des souris mâles du type BALB/C pesant environ 20 g qui ont jeûné pendant 17 h avant l'essai et on plonge les souris dans l'eau à 15°C au niveau du xiphisternum pendant 5 h. Immédiatement ensuite, on retire l'estomac et on y injecte 1 ml de solution à 0,5% en poids de formaldéhyde. Après fixation pendant environ 10 min, on incise l'estomac le long de sa ligne de grande courbure et on observe l'ulcère produit au microscope stéréoscopique. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau II ci-dessous.

TABLEAU II

Composé essayé	Dose (mg/kg)	Nombre de souris	Indice d'ulcération (mm)	Inhibition (%)
Témoin		8	54,4	
Composé G	10	8	37,6	30,8
Composé G	50	8	14,3	73,7
Sulfate d'atropine	10	8	30,7	43,8

Comme il apparaît d'après ces résultats, le composé de l'invention inhibe de manière significative l'ulcère de stress par rapport au témoin et au sulfate d'atropine.

Toxicité aiguë.

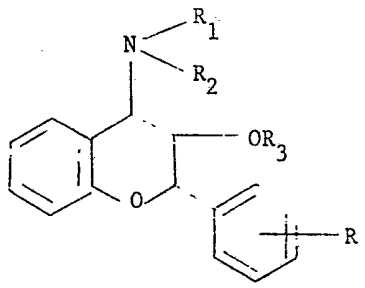
On administre les composés essayés par voie intrapéritonéale ou par voie orale à des souris mâles ddY (pesant 20 à 25 g, par groupes de 16 souris). Après observation de l'état général des souris pendant 7 jours après l'administration, on détermine la dose létale à 50%, ou DL_{50} en mg/kg. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau III ci-après.

TABLEAU III

Composés essayés	DL_{50} (mg/kg) i.v.	DL_{50} (mg/kg) p.o.
Composé A	1 000	2 000
Composé B	1 000	2 000
Composé C	500	1 500
Composé D	1 000	1 500
Composé E	1 000	1 500
Composé F	300	300
Composé G	300	1 000
Composé H	300	300

REVENDICATIONS

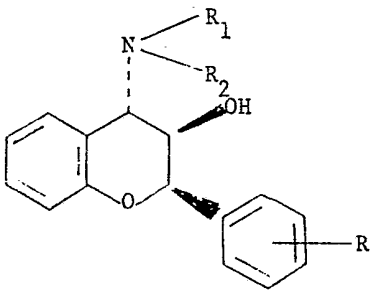
1 - Nouveaux dérivés de flavanne, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



(I)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R_2 représente un groupe alkyle, un groupe hydroxyalkyle ou un groupe aminoalkyle substitué, ou bien R_1 et R_2 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés peuvent former un groupe pipéridino, un groupe pipérazino N-substitué ou un groupe morpholino et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, et leurs sels d'addition d'acides.

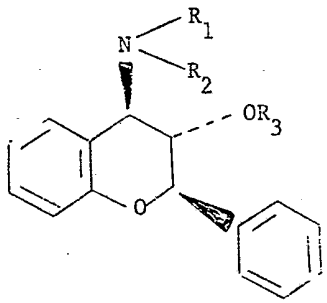
2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



(Ia)

dans laquelle R, R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus.

3 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



(Ib)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus.

4 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-cis-3,4-trans-4-(2-diéthylaminoéthylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

5 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

6 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-cis-3,4-trans-4'-méthoxy-4-(3-morpholinopropylamino)flavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

7 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-cis-3,4-trans-4-(3-diméthylaminopropylamino)-4'-méthoxyflavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

8 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-trans-3,4-trans-4-pipéridinoflavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

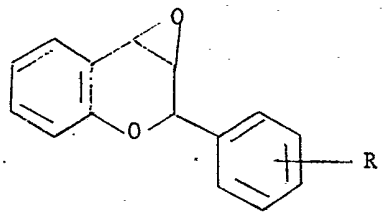
9 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-trans-3,4-trans-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

10 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3 —trans-3,4-trans-3-acétoxy-4-(4-méthylpipérazine-1-yl)flavanne ou un de ses sels d'addition d'acides.

11 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 2,3-trans-3,4-trans-4-(2-diméthylaminoéthylamino)flavanne-3-ol ou un de ses sels d'addition d'acides.

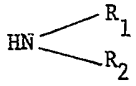
12 - Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un 2,3-cis-

ou 2,3-trans-3,4-époxyflavanne de formule



(II)

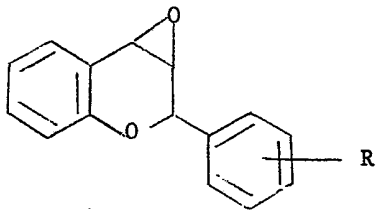
dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, avec une amine de formule



(III)

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, en présence ou non d'un solvant organique inerte, à environ 60 à 100°C, pendant environ 1 à 3 h et, si on le désire, on acétyle le 3-hydroxyflavanne résultant.

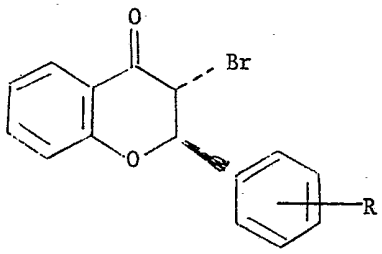
13 - Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils consistent en 2,3-cis-3,4-cis-époxyflavanne de formule générale



(II)

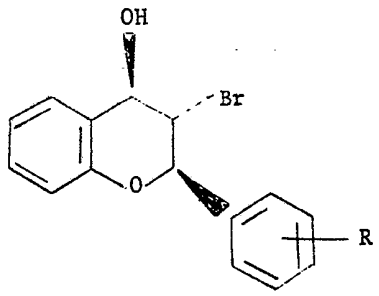
dans laquelle R est tel que défini ci-dessus.

14 - Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'on réduit un 2,3-trans-3-bromoflavanne de formule



(V)

dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, par un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium-aluminium, pour obtenir un 2,3-trans-3,4trans-3-bromo-4-hydroxyflavanne de formule



(IV)

dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, que l'on fait ensuite réagir avec l'hydrure de sodium, pour obtenir le 2,3-cis-3,4-cis époxyde recherché.