

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 536 747**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **82 19982**

⑤1 Int Cl<sup>3</sup> : C 07 C 143/76; A 61 K 31/275, 31/40; C 07 C  
49/83, 143/14; C 07 D 295/18.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 29 novembre 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 22 du 1<sup>er</sup> juin 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO, société anonyme.* — FR.

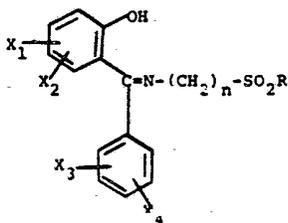
⑦2 Inventeur(s) : Jean-Pierre Kaplan.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre.

⑤4 Dérivés benzylidéniques soufrés, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Dérivés benzylidéniques soufrés répondant à la formule :



ou alcalinoterreux),  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_4$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical  $(C_{1-6})$ alkyle droit ou ramifié. Application en thérapeutique.

dans laquelle  $n$  est un nombre entier allant de 1 à 4, R est soit un radical  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}alkyl)$  ou  $(C_{1-4}alkyl)_2$  ou  $N(CH_2)_m$  dans lequel  $m$  est égal à 4 ou 5 à condition que  $n$  soit différent de 1, soit un groupe OM (M = métal alcalin ou alcalinoterreux), R est soit un radical  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}alkyl)$  ou  $N(C_{1-4}alkyl)_2$ , à condition que  $n$  soit différent de 1, soit un groupe OM (M = métal alcalin

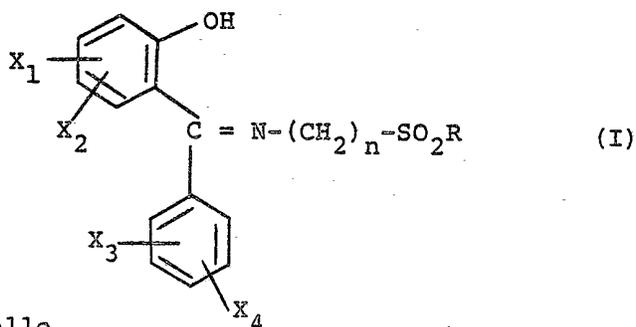
FR 2 536 747 - A1

D

La présente invention concerne des dérivés benzylidéniques soufrés, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)

5



10 dans laquelle

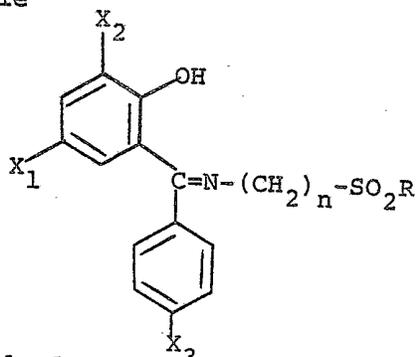
n est un nombre entier allant de 1 à 4,

R est soit un radical  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$  ou  $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$  ou  $\text{M}(\text{CH}_2)_m$  dans lequel m est égal à 4 ou 5 à condition

15 que n soit différent de 1, soit un groupe OM (M=métal alcalin ou alcalinoterreux),

$\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$  et  $\text{X}_4$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical  $(\text{C}_{1-6})\text{alkyle}$  droit ou ramifié.

20 Les composés préférés de l'invention sont ceux qui répondent à la formule



25 dans laquelle les radicaux ont les significations données ci-dessus et plus particulièrement ceux dans lesquels n est égal à 2 ou 3,

R est  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{ONa}$  ou  $\text{OCa}/2$  ou  $\text{OMg}/2$ ,

$\text{X}_1$  est un atome d'halogène ou le radical méthyle,

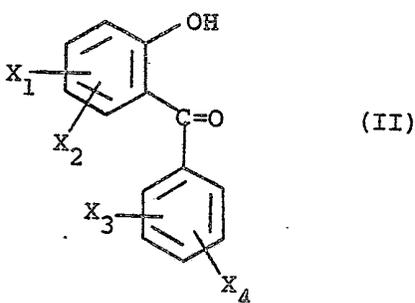
$\text{X}_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical ( $\text{C}_{1-6}$ ) alkyle droit ou ramifié,

5  $\text{X}_3$  est un atome d'halogène ou le radical méthyle.

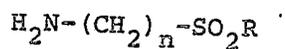
Selon l'invention, on peut préparer les composés de la manière suivante :

On fait réagir une benzophénone de formule

10



15 avec un composé de formule (III)



éventuellement sous forme de sel, tel que le chlorhydrate ; à une température de 20 à 120°C, dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol ou le mélange méthanol/toluène, en présence d'une base.

20

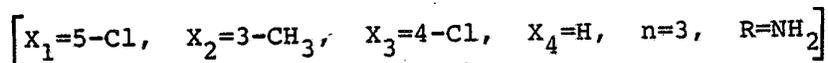
Les benzophénones de départ sont décrites dans le brevet français 81 21559 de la demanderesse.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

25

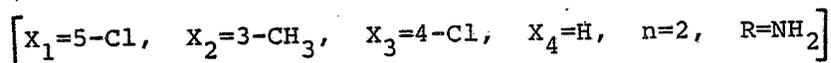
EXEMPLE 1  $\left[ \left[ (\text{chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] \text{-3 propane-sulfonamide.}$



- On chauffe à reflux, en agitant, pendant 10h, un mélange de 7g  
 5 (0,0249 mole de (chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone avec 4,35 g (0,0249 mole) de chlorhydrate d'amino-3 propane-sulfonamide et 1,38 g (0,0255 mole) de méthylate de sodium dans 750 ml de méthanol. Puis on évapore à sec, sous pression réduite. Le résidu est  
 10 traité par 350 ml de chlorure de méthylène et 150 ml d'eau. On décante, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$ , filtre et évapore à sec le filtrat. Le résidu obtenu cristallise par trituration dans 100 ml d'éther de pétrole. On filtre sur fritté et lave le précipité avec 50 ml d'éther de pétrole.  
 15 Ensuite, on recristallise dans 25 ml d'acétate d'éthyle, en traitant 5 mn à chaud avec 0,5 g de charbon végétal. On filtre, lave avec 25 ml d'éther, essore et sèche au dessiccateur chauffant à 60°.

F = 153-154°C.

20 EXEMPLE 2  $\left[ \left[ (\text{chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] \text{-2 éthane-sulfonamide.}$

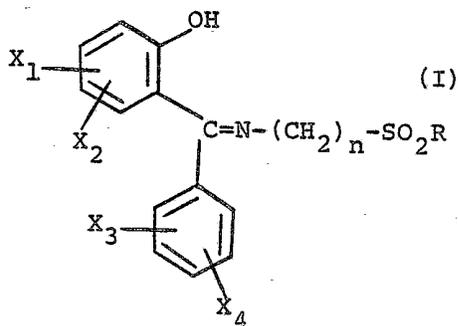


- On chauffe à la température du reflux pendant 10h, un mélange de 3,65 g (0,0284 mole) de chlorhydrate de taurinamide et  
 25 1,6 g (0,0289 mole) de MeONa et 8 g de (chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone dans 600 ml de MeOH et 200 ml de EtOH. Ensuite on évapore à sec. On reprend le résidu par 600 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on lave à l'eau, on décante, on sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , on filtre sur fritté. On évapore à sec.  
 30 Le produit précipite et est entraîné sur fritté par de l'éther de pétrole. On essore, et on sèche au dessiccateur.

F = 185-186°C.

Dans le tableau suivant sont représentés les composés de l'invention préparés à titre d'exemples.

TABLEAU



5

Composé	n	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	R	F(°C)
1	3	H	H	H	H	ONa	>260(dec)
2	2	H	H	H	H	ONa	250(dec)
3	2	5-Cl	H	H	H	ONa	260(dec)
4	2	5-F	H	H	H	NH <sub>2</sub>	135
5	3	5-F	H	H	H	NH <sub>2</sub>	108
6	2	5-Cl	H	2-Br	H	ONa	238(dec)
7	3	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	153-154
8	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	185-186
9	3	5-Cl	3-nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Cl	H	ONa	157-160
10	3	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	ONa	>250
11	3	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	$\frac{OCa}{2}$	>250
12	3	5-Cl	3-nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	ONa	125-130
13	3	5-Cl	3-nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	94,5-95
14	3	5-Cl	3-nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	101-101,5
15	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	OMg/2	>250
16	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	ONa	>250
17	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	$\frac{OCa}{2}$	>290
18	2	5-Cl	3-nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Cl	H	ONa	115-118

10

15

20

TABLEAU

Composé	n	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	R	F (°C)
19	2	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>13</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	ONa	132-135
20	2	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	ONa	170-185
5 21	2	5-Cl	3-nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	68-69
22	2	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl	H	ONa	197-204
23	3	5-Cl	3-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	95-96
24	1	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	ONa	218-220
25	3	5-Cl	3-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	118-119
10 26	3	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	ONa	219-221
27	2	5-CH <sub>3</sub>	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	138-139
28	2	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	119-120
29	3	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl	H	ONa	220-228
30	1	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl	H	ONa	175-180
15 31	2	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	138,5- 139,5
32	3	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	77-78
33	3	5-Cl	3-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	106,5- 107,5
34	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	142-143
35	3	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	122-123
20 36	3	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	OMg/2	> 230
37	3	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H		130-131
38	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H		165-166
39	2	5-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H		155-156

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques montrant leur activité sur le système nerveux central.

La toxicité aiguë a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale. La DL 50 (dosé létale 50%) induisant la mort chez 50% des animaux va de 250 à > 1000 mg/kg.

L'activité antidépressive des composés a été montrée par l'antagonisme vis à vis des "head-twitches" (ébrouements de la tête) provoqués par le L-5-hydroxy-tryptophane chez la souris.

- 10 Les souris (mâles CD1, Charles River France ; 18-22 g de poids corporel) reçoivent les produits à étudier, à doses croissantes, ou le solvant, simultanément avec le L-5-HTP à la dose de 250 mg/kg, par voie sous-cutanée. Quarante cinq minutes après cette injection de 5-HTP, le nombre de "head-twitches" (ébrouements de la tête) est compté, pour chaque souris, pendant une minute.

Pour chaque traitement, la moyenne des "head-twitches", ainsi que le pourcentage de variation par rapport au lot témoin, sont calculés.

- 20 A partir de la courbe effet-dose, on détermine la DA 50 (dose active 50% ou dose qui diminue de 50% le nombre moyen de "head-twitches"), par la méthode graphique de Miller et Tainter (1944).

La DA 50 des composés de l'invention varie de 40 à 60 mg/kg par voie intrapéritonéale.

L'activité anticonvulsivante des composés a été montrée par l'antagonisme vis à vis de la mortalité induite par la bicuculline chez la souris.

La bicuculline est un bloqueur relativement sélectif des récepteurs GABA-ergiques post synaptiques et ses effets convulsivants et létaux sont antagonisés par les composés élevant le taux de GABA cérébral ou possédant une activité GABA-mimétique.

On a évalué la dose active 50% (DA 50), dose protégeant 50% des animaux contre l'effet de la bicuculline, des substances étudiées.

La DA 50 des composés de l'invention varie de 10 à 100 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Les composés de l'invention sont actifs comme antidépresseurs et anticonvulsivants et possèdent également des propriétés anxiolytiques, analgésiques, antiinflammatoires et antihypertensives. Ils sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement de diverses maladies du système nerveux central, par exemple pour le traitement des dépressions, des psychoses, de certaines maladies neurologiques comme l'épilepsie, la spasticité, la dyskynésie.

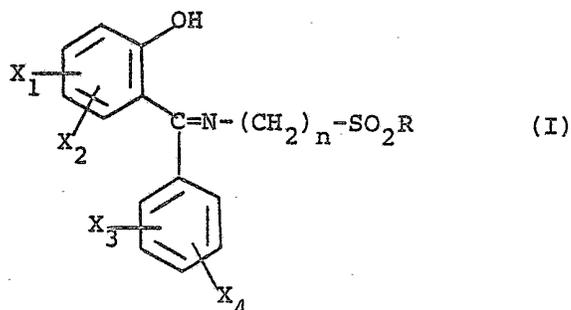
Les composés de l'invention sont également actifs dans le domaine cardiovasculaire et peuvent donc être utilisés pour le traitement de diverses maladies dans ce domaine.

L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés (I) comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale (comprimés, dragées, gélules, capsules, cachets, solution ou suspensions buvables) ou parentérale.

La posologie quotidienne peut aller de 100 à 3000 mg.

Revendications

1. Dérivés benzylidéniques soufrés répondant à la formule



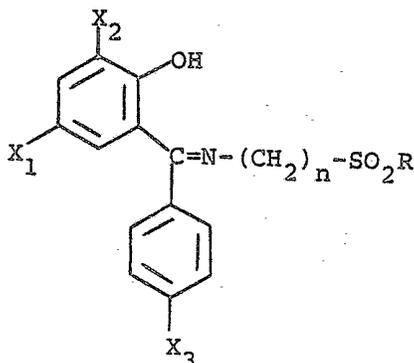
dans laquelle

n est un nombre entier allant de 1 à 4,

R est soit un radical  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$  ou  $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$   
 10 ou  $\text{N}(\text{CH}_2)_m$  dans lequel m est égal à 4 ou 5 à condition  
 que n soit différent de 1, soit un groupe OM (M=métal alcalin  
 ou alcalinoterreux),

$\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$  et  $\text{X}_4$  représentent chacun, indépendamment l'un de  
 15 l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un  
 radical  $(\text{C}_{1-6})$ alkyle droit ou ramifié.

2. Dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule



dans laquelle les radicaux ont les significations données  
 dans la revendication 1.

3. Dérivés selon la revendication 2, dans lesquels

n est égal à 2 ou 3,

25 R est  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ONa ou  $\text{OCa}/2$  ou  $\text{OMg}/2$ ,

$\text{X}_1$  est un atome d'halogène ou le radical méthyle,

$\text{X}_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical  $(\text{C}_{1-6})$ alkyle droit  
 ou ramifié,

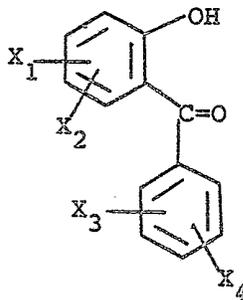
$X_3$  est un atome d'halogène ou le radical méthyle.

4.  $\left[ \left[ (\text{Chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] \text{-3 propane-sulfonamide.}$

5.  $\left[ \left[ (\text{Chloro-5 hydroxy-2 méthyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] \text{-2 éthane-sulfonamide.}$

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir une benzophénone de formule

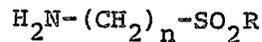
10



(II)

avec un composé de formule (III)

15



éventuellement sous forme de sel, tel que le chlorhydrate ; à une température de 20 à 120°C, dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol ou le mélange méthanol/toluène, en présence d'une base.

20 7. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 en association avec tout excipient approprié.