

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑳

N° 80 09885

⑤④ Phénoxyacétates substitués d'amines cycliques, procédé d'obtention, applications à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 227/02; A 61 K 31/395; C 07 D 265/30.

②② Date de dépôt..... 30 avril 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 45 du 6-11-1981.

⑦① Déposant : AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (ANVAR), établissement public, résidant en France.

⑦② Invention de : Jean-Jacques Godfroid et Jean Thuillier.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Harlé et Léchopiez,
21, rue de la Rochefoucauld, 75009 Paris.

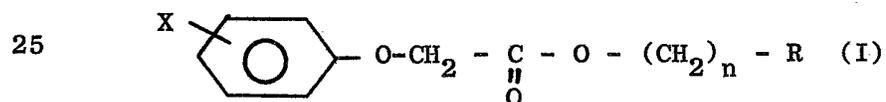
La présente invention concerne des nouveaux phénoxyacétates substitués d'amines cycliques, un procédé pour leur obtention et leurs applications à titre de médicaments.

On connaît déjà des dérivés de phénoxyacétates substitués, et en particulier le 4-chloro-phénoxyacétate de diméthylaminoéthyle, qui est couramment dénommé "Méclofénoxate". Ce composé, qui est utilisé comme régulateur métabolique central, a été décrit dans le brevet FR 1.359.614 et le brevet FR "spécial de médicament" 398 M. Dans le brevet FR 1.359.053 et le brevet FR "spécial de médicament" 463 M on a également décrit des régulateurs métaboliques du système nerveux central et notamment des dérivés du 4-chloro-phénoxyacétate, en particulier le 2-méthyl-4-chloro-phénoxyacétate de pipéridinoéthyle.

On a maintenant trouvé une nouvelle série de composés chimiques qui sont des stimulants remarquables de l'activité nerveuse centrale, capables de s'opposer aux troubles de la cellule nerveuse et de son métabolisme.

De plus, les composés de l'invention ont une activité anti-agrégante plaquettaire et une activité diurétique.

Les composés selon l'invention sont des phénoxyacétates substitués d'amines cycliques qui répondent à la formule générale :



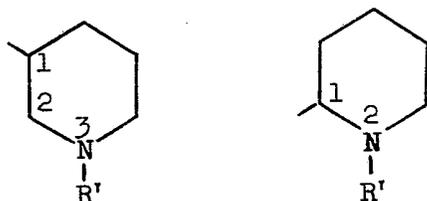
dans laquelle :

- 30
- X est le chlore, le fluor ou le radical trifluorométhyle,
 - n est 0 ou 1
 - R est un groupe amino cyclique éventuellement substitué sur l'atome d'azote, l'azote dudit groupe amino étant en position 2, 3 ou 4 par rapport à l'oxygène ou au groupe CH₂ lorsqu'il existe.
- 35

A titre d'exemples de groupes amino cycliques appropriés aux fins de l'invention on peut citer la pipéridine, la pyrrolidine et la morpholine.

A titre d'exemples préférés de groupes amino-cycliques qui conviennent aux fins de l'invention on citera les groupes de formules ci-après :

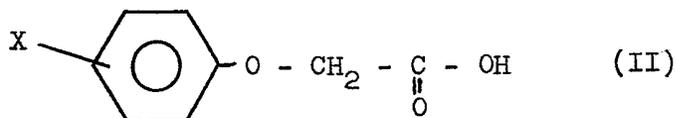
5



10 dans lesquels R' est un groupe alkyle inférieur, tel que le groupe méthyle ou éthyle.

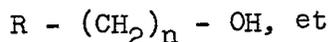
La présente invention concerne également les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I.

L'invention a également pour objet un procédé pour l'ob-
15 tention des composés de formule I. Ce procédé consiste
1°) à faire réagir l'acide phénoxyacétique de formule



20

ou un de ses dérivés avec un aminoalcool cyclique de formule:



2°) à transformer éventuellement le composé obtenu en un sel
25 pharmaceutiquement acceptable, X, R et n étant tels que
définis ci-dessus.

A titre d'exemples d'aminoalcools de formule III appropriés aux fins de l'invention on citera les aminoalcools ci-
après :

30

le N-méthyl-3-pipéridinol, le N-éthyl-3-pipéridinol,
le N-méthyl-pipéridine-3-méthanol et le N-méthyl-
pipéridine-2-méthanol.

A titre de dérivés de l'acide on peut utiliser un ester,
le chlorure d'acide ou l'anhydride.

35

On opère avantageusement avec le chlorure de l'acide
phénoxyacétique de formule II dans un solvant hydrocarboné
aliphatique ou aromatique, tel que le benzène, au reflux du
solvant. De préférence, on utilise alors un excès de l'amino-

alcool, celui-ci permettant de fixer l'acide chlorhydrique formé. Le produit résultant de la réaction de ce chlorure avec l'amine de formule III est donc un chlorhydrate qui peut être transformé par des moyens classiques en l'amine
5 libre correspondante, par exemple par réaction avec un carbonate.

L'amine libre ainsi obtenue est ensuite éventuellement transformée en un sel pharmaceutiquement acceptable par réaction avec un acide couramment utilisé pour fabriquer des
10 sels pharmaceutiquement acceptables. A titre d'exemples d'acides appropriés, on citera l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide oxalique, l'acide succinique, l'acide citrique et similaires.

Les composés selon l'invention ont une action régulatrice sur le système nerveux, d'origine métabolique; cette action régulatrice entraîne des modifications de la physiologie cérébrale mais aussi de la physiologie alimentaire, par un contrôle des conduites de faim et de soif. On a trouvé que les actions sur le système nerveux central de composés de l'invention sont régulatrices et stimulantes sans les
20 caractéristiques excitantes de l'Amphétamine.

Les composés selon la présente invention conviennent pour corriger de mauvais métabolismes cérébraux et endocriniens. En particulier, les composés de l'invention peuvent
25 être utilisés pour le traitement des obésités et des hyperphagies, des déficiences cérébrales et endocriniennes.

Enfin, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule I selon l'invention en combinaison avec
30 un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent se présenter sous la forme de compositions administrables par voie orale ou parentérale, par exemple intraveineuse.

L'invention va être maintenant décrite plus en détail.
35 dans les exemples illustratifs non limitatifs ci-après. A des fins de simplification, les composés synthétisés selon

l'invention sont identifiés par les abréviations PM 168, 169, 170 et 172.

EXEMPLE 1

Préparation du chlorhydrate du(4-chloro-phénoxyacétate) de N-méthyl-3-hydroxyméthyl-pipéridine (PM 170)

On a ajouté du chlorure d'acide parachlorophénoxyacétique (68,33g), goutte à goutte, à une solution de 100 cm³ de benzène et de N-méthylpipéridine-3-méthanol (86g) refroidie à 0°C. Après l'addition, le mélange a été porté à reflux pendant deux heures. Après retour jusqu'à la température ordinaire, le mélange réactionnel a été filtré sur büchner, afin d'éliminer le chlorhydrate de N-méthylpipéridine-3-méthanol formé. Le filtrat a été traité dans un évaporateur rotatif afin d'éliminer le benzène et l'huile obtenue a été reprise par de l'éther. Cette solution a été lavée plusieurs fois à l'eau et la phase étherée séchée sur sulfate de magnésium. L'éther a alors été chassé à l'évaporateur rotatif dans un bain-marie à une température de l'ordre de 60°C afin d'éliminer les traces d'eau.

A nouveau, l'huile obtenue (70,6g, rendement = 71,2%) a été remise en solution dans de l'éther anhydre. Dans cette solution, on a fait barboter un courant d'acide chlorhydrique sec. Le chlorhydrate a précipité et la réaction a été arrêtée après disparition de l'amine de départ et apparition du chlorhydrate. Ceci a été suivi par chromatographie sur couche mince de silice; éluant : acétate d'éthyle.

Le chlorhydrate a été soigneusement lavé à l'éther puis à l'acétone anhydres. La recristallisation a été effectuée, une fois, dans l'alcool anhydre. On a obtenu 68,4g de PM 170 ; rendement : 61,4% F = 179°C (capillaire).

Analyse : C₁₅H₂₁Cl₂NO₃

	C	H	N	Cl
Calculé :	53,89	6,28	4,19	21,25
Trouvé :	54,15	6,44	4,31	21,20

Infra-rouge (dans KBr) : fonction à 1730 cm⁻¹

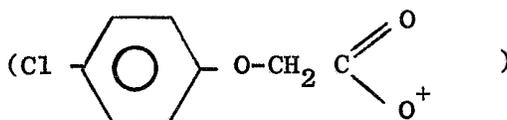
RMN, δ (ppm), DMSOd6 pics caractéristiques : 2,72 singulet

(N-CH_3^+) ; 4,17, doublet, ($-\text{O-CH}_2\text{-pipéridine}$);

5 4,93, singulet ($\text{O-CH}_2\text{-C-}$).

Spectrographie de masse : ion-radical moléculaire M^{\ddagger} à m/e
297 (334-HCl-H), à m/e 186 on note le fragment

10



EXEMPLE 2

15

On a répété le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à la seule exception près que l'on a utilisé, à la place du N-méthyl-pipéridine-3-méthanol, l'un des aminoalcools ci-après :

20

- N-méthyl-3-pipéridinol ;

- N-éthyl-3-pipéridinol ;

- N-méthyl-pipéridine-2-méthanol, et on a obtenu, res-

pectivement, les produits ci-après dont les caractéristiques physiques de leurs chlorhydrates figurent dans le tableau I:

25

le 4-chloro-phénoxyacétate de N-méthyl-3-pipéridine (PM 167)

le 4-chloro-phénoxyacétate de N-éthyl-3-pipéridine (PM 168)

le 4-chloro-phénoxyacétate de N-méthyl-2-hydroxyméthyl-pipéridine (PM 172).

TABLEAU I

30 N°	Point de fusion °C (capillaire)	Analyse		ion-radical
		Calculé %	Trouvé %	M^{\ddagger}
PM 167	218	C 52,51	52,96	282
		H 5,98	6,06	
		N 4,37	4,35	
		Cl 22,14	22,04	

35

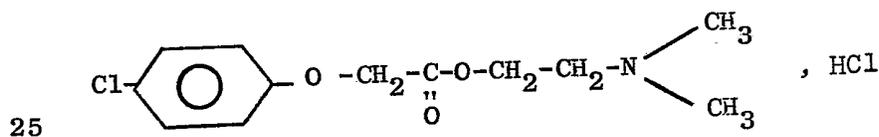
TABLEAU I

N°	Point de fusion °C (capillaire)	Analyse		Ion-radical M [†]	
		Calculé %	Trouvé %		
5	PM 168	139,5	C: 53,89	53,04	297
			H: 6,28	6,35	
			N: 4,19	4,48	
			Cl : 21,25	21,39	
10	PM 172	192	C: 53,89	54,05	297
			H: 6,28	6,39	
			N: 4,19	4,44	
			Cl : 21,25	21,37	

EXEMPLE 315 Essais pharmacologiques

Les composés de l'invention obtenus selon les exemples 1 et 2 ci-dessus ont été soumis à différents essais pharmacologiques et toxicologiques.

20 Les résultats obtenus ont été comparés avec ceux du "Méclofénoxate" qui est le 4-chloro-phénoxyacétate de diméthylaminoéthyle dont la formule est la suivante :

Essai A :Toxicité des composés de l'invention du du Méclofénoxate

30 Les toxicités ont été calculées par la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (J. Phar. and Exp. Thérap. 1949, 96, p.99, 113).

Les produits ont été administrés par voie orale et intraveineuse chez la souris.

35 Les résultats sont consignés dans le tableau II ci-après.

TABLEAU II
Toxicités

5	Produits	DL 50 P.O. mg	DL 50 I.V.
	Méclofénoxate	1750	350
	PM 167	1750	190
10	PM 168	1800	140
	PM 170	2300	175
15	PM 172	1500	160

On voit que les composés de l'invention ont sensiblement tous des toxicités de même ordre de grandeur. Leur tolérance paraît bonne lorsqu'on examine les survivants sur plusieurs jours.

Le produit PM 170 est moins toxique que le "Méclofénoxate" par voie orale.

Essai B :

Actions sur le système nerveux central

25 1) Action sur les chromatophores du poisson

La physiologie des chromatophores de poissons sont sous la dépendance de sécrétions hypothalamiques de la partie inférieure du diencephale. Les drogues psychotropes et à orientation cérébrale peuvent modifier la physiologie de ces régions [J. Thuillier et al. C.R. Soc. Biol. 1961, 155. 10. p. 1924 - 1928] . On sait que ce test démontre l'action des produits sur le diencephale qui règle la dilatation et le noircissement des chromatophores des poissons.

35 On utilise le Phoxinus Phoxinus Linné immergé dans un aquarium renfermant une concentration choisie de l'un des composés de l'invention préparés selon les exemples

1 et 2. On a mesuré le temps d'apparition de noircissement du poisson. On a réalisé le même test avec le Méclofénoxate. Les résultats obtenus figurent dans le tableau III ci-après.

TABLEAU III

Produit	Concentration active minima	Temps d'apparition du noircissement en secondes
PM 167	0,01 pour 1000	30
PM 168	0,03 pour 1000	30
PM 170	0,05 pour 1000	90
PM 172	0,05 pour 1000	60
Méclofénoxate	0,25 pour 1000	90

Les résultats du tableau III ci-dessus montrent que les composés de l'invention sont plus actifs que le "Méclofénoxate"; ils sont de 3 à 25 fois plus actifs en ce qui concerne la dose, mais ils provoquent également l'apparition plus rapide du noircissement.

2) Actions sur l'oedème cérébral du rat

Les composés alkylés de l'étain sont toxiques et provoquent un oedème sélectif du système nerveux central et en particulier du cerveau (Travaux de R. KATZMAN et al. Arch. Neurol. 9, 178, 1963). La teneur en eau du tissu cérébral est accrue. De même, le contenu cérébral en sodium augmente alors que le potassium diminue.

On a trouvé qu'à la dose de 50 mg par kilogramme, les PM 167, 168, 170 et 172 diminuent considérablement l'apparition de l'oedème provoqué par l'ingestion de chlorure de triéthylétain, s'opposent à la fuite du K^+ et limitent l'accumulation de Na^+ . Il faut 100 mg par kg de Méclofénoxate pour obtenir le même résultat.

3. Test d'orientation après électrochoc chez le rat

Ce test consiste à provoquer une désorientation et des troubles moteurs chez le rat après répétition de 4 séries d'électrochoc. [M. Hérold : Acta. Int. Meet. Psycho. Drug. 1960].

Le PM 170 a été légèrement actif à la dose de 100 mg sur les 2 premières séries d'électrochoc.

Le Méclofénoxate est absolument inactif jusqu'à la dose de 200 mg/kg.

4. Action sur les conduites de faim

La régulation de la faim et de la soif sont sous la dépendance de stimulations sécrétrices de l'hypothalamus. Ces centres régulateurs peuvent être perturbés soit de façon acquise chez des animaux génétiquement obèses, soit à la suite de destruction des centres considérés par des poisons sélectifs, tels que l'aurothioglucose.

Test à l'aurothioglucose chez la souris

Si l'on injecte à des souris 250 mg/kg d'aurothioglucose, les cellules des noyaux hypothalamiques dégénèrent et provoquent un syndrome d'hyperphagie chez l'animal qui se traduit par :

- une dilatation de l'estomac,
- une augmentation considérable de la croissance pondérale.

Les produits PM 167, 168, 170, 172 selon l'invention administrés aux animaux s'opposent à l'hyperphagie et à la croissance pondérale des souris intoxiquées par l'aurothioglucose comme l'indiquent les résultats du tableau IV ci-après :

TABLEAU IV

Code	Dose mg/kg P.O.	Nombre d'animaux	Diminution du poids de l'estomac	
			Par rapport au témoin aurothiogluucose	Degré de signification
PM 167	150	6	2,5237	P < 0,05
	250	24	2,3325	P < 0,02
PM 168	100	18	2,5510	P < 0,02
	150	12	3,37	P < 0,01
PM 170	20	12	3,2155	P < 0,01
	50	12	2,8729	P < 0,01
	100	18	4,2287	P < 0,01
PM 172	60	12	2,6299	P < 0,02
	100	6	2,2727	P < 0,05
Méclofénoxate	250	12	2,2495	P < 0,05
	300	12	1,6129	NS

Les résultats du tableau IV montrent que le PM 170 qui, comme tous les produits de l'invention, s'oppose à la dilatation du poids de l'estomac, présente une très grande activité.

5 Le Méclofénoxate n'est actif qu'à la dose de 250 mg/kg, soit 12,4 fois moins actif que le PM 170.

Enfin, si l'on suit l'évolution de la courbe de croissance pondérale des souris traitées à l'aurothiogluco-
se, on s'aperçoit que 15 jours après le début de l'expérience :

10 - les souris traitées à l'aurothiogluco-
se ont un poids augmenté de 49%.
- les souris traitées à l'aurothiogluco-
se plus Méclofénoxate ont un poids augmenté de 45%.
- les souris traitées à l'aurothiogluco-
se plus PM 170 ont un poids augmenté de 34%.

15 Là encore, le Méclofénoxate est moins efficace que le PM 170 pour s'opposer à l'obésité provoquée par l'aurothiogluco-
se.

Action des produits de l'invention sur les souris génétiquement obèses.

20 Sur les souris génétiquement obèses, (souris pesant de 42 à 42,5g) le produit PM 170 est efficace à la fois sur la consommation alimentaire et l'évolution pondérale comme l'indique les résultats du tableau V.

TABEAU V

Activité du PM 170 et du Méclofénoxate sur l'obésité génétique de souris mâles et femelles

25

	: Animaux	: Produits	: Consommation : alimentaire	: Poids
30	: Mâles obèses: : traités	:	: 4,384 ± 0,886	: 39,3 ± 0,882
	: Mâles obèses: : témoins	: PM 170 : 200 mg/kg	: 6,786 ± 0,853	: 43,3 ± 0,284
35	: Mâles nor- : maux traités:	:	: 4,716 ± 0,880	: 22,22 ± 0,484
	: Mâles nor- : maux témoins:	:	: 6,307 ± 0,746	: 25,34 ± 0,365

TABLEAU V (suite)
Activité du PM 170 et du Méclofénoxate
sur l'obésité génétique de souris mâles et femelles

5	Animaux	Produits	Consommation alimentaire	Poids
	Femelles obèses traitées		5,542 ± 0,302	41,2 ± 0,802
10	Femelles obèses témoins	Méclofénoxate 300 mg/kg	6,347 ± 0,637	42,5 ± 0,787
	Femelles normales traitées		5,842 ± 0,842	24,8 ± 0,602
15	Femelles normales témoins		6,703 ± 0,597	25,3 ± 0,504

20 Enfin, l'ingestion par voie gastrique pendant 18 jours de 200 mg/kg de PM 170, entraîne chez la souris obèse, une diminution régulière du poids de 8,3 %, alors que dans les mêmes conditions on obtient, avec le Méclofénoxate, une diminution de poids de 2,2%.

25 Essai C :
Effet anti-agrégant plaquettaire.

Tous les produits de l'invention préparés selon les exemples 1 et 2 à la dose de 10 mg/kg possèdent un effet anti-agrégant plaquettaire observé sur les vaisseaux pic-mé-
 30 riens du lapin [M.M.G. BOZEIX 7th. Int. Congress of Pharmacology, Paris, Juillet 1978_7.

De plus, le PM 170, à la dose de 100 mg/kg, présente une légère action diurétique.

Il faut noter que le Méclofénoxate n'a pas d'effet anti-
 35 agrégant plaquettaire ni d'action diurétique.

A titre indicatif, on mentionnera que le PM 170 peut être utilisé à des doses quotidiennes de l'ordre de

0,05 à 1,00 g par jour, en prise unitaire de 0,01 à 0,25 g par forme pharmaceutique.

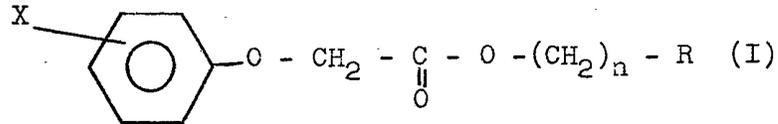
Les solutions injectables par voie intra-veineuse peuvent être préparées à des concentrations de 5 à 10%.

5 On notera que parmi les composés de l'invention qui ont été testés, le PM 170 présente des propriétés remarquables; il est cinq à douze fois plus actif que le Méclofénoxate en ce qui concerne l'action de ce dernier sur le système nerveux central, et cinq à dix fois supérieur à
10 ce dernier quant à l'action sur les conduites de faim et de soif.

REVENDICATIONS

1. A titre de produits nouveaux, les phénoxyacétates substitués d'amines cycliques répondant à la formule générale :

5



dans laquelle :

- X est le chlore, le fluor ou le radical trifluorométhyle,
- 10 - n est 0 ou 1
- R est un groupe amino cyclique éventuellement substitué sur l'atome d'azote, l'azote dudit groupe amino étant en position 2, 3 ou 4 par rapport à l'oxygène ou au groupe CH₂ lorsqu'il existe,
- 15 et les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est un groupe pipéridine.

3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est :

- 20 - le (4-chloro-phénoxyacétate) de N-méthyl-3-hydroxy-méthyl-pipéridine,
- le 4-chloro-phénoxyacétate de N-méthyl-3-pipéridine,
- le 4-chloro-phénoxyacétate de N-éthyl-3-pipéridine,
- le 4-chloro-phénoxyacétate de N-méthyl-2-hydroxyméthyl-
- 25 pipéridine.

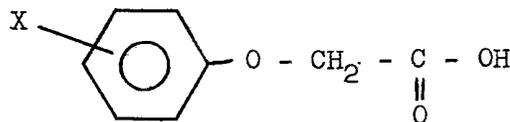
4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de chlorhydrate.

5. Procédé pour l'obtention des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il

30

consiste :

1°) à faire réagir l'acide phénoxyacétique de formule :



35

ou un de ses dérivés avec un aminoalcool cyclique de formule : $R - (CH_2)_n - OH$, et 2°) à transformer éventuellement le composé obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable.

5 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'aminoalcool cyclique est choisi parmi le N-méthyl-3-pipéridinol, le N-éthyl-3-pipéridinol, le N-méthyl-pipéridine-3-méthanol et le N-méthyl-pipéridine-2-méthanol.

10 7. Procédé selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que l'étape 1°) est réalisée avec le chlorure de l'acide de formule II dans un solvant aliphatique ou aromatique, tel que le benzène, au reflux du solvant.

15 8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient à titre d'ingrédient actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration orale.

20 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est injectable.

25 11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce qu'elle contient 0,01 à 0,25 g de (4-chloro-phénoxyacétate) de N-méthyl-3-hydroxyméthyl-pipéridine.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient 5 à 10% de (4-chloro-phénoxyacétate) de N-méthyl-3-hydroxyméthyl-pipéridine.

30 13. Application des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 aux traitements visant à corriger un mauvais métabolisme cérébral et endocrinien, en particulier pour le traitement des obésités et hyperphagies, des déficiences cérébrales et endocriniennes.