

12 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

22 Date de dépôt : 10 février 1988.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 32 du 11 août 1989.

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

71 Demandeur(s) : LABORATOIRE L. LAFON. — FR.

72 Inventeur(s) : Louis Lafon.

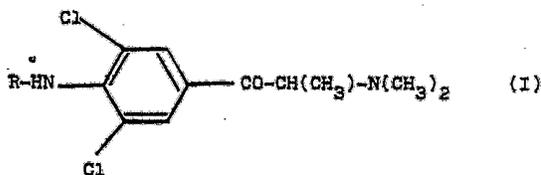
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : S.A. Fédit-Loriot.

54 Dérivés de 1-(aminophényl)-2-diméthylaminopropanone, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

57 La présente invention concerne en tant que produits
industriels nouveaux des dérivés de 1-(4-aminophényl)-2-dimé-
thylaminopropanone qui sont choisis parmi :

(a) les composés répondant à la formule générale :



où R est H ou CH₂CO, et
(b) leurs sels d'addition.

Ces produits sont utiles en tant qu'agents antidépresseurs.
De plus la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylami-
nopropnonone et ses sels d'addition non toxiques sont utiles en
tant que substances immuno-stimulantes.

**DERIVES DE 1-(AMINOPHENYL)-2-DIMETHYLAMINOPROPANONE,
PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN THERAPEUTIQUE**

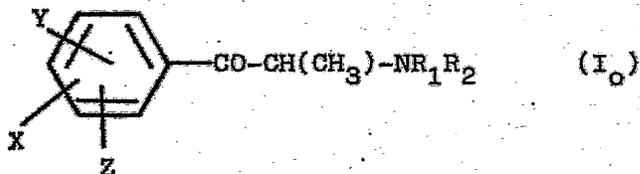
DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés de 1-(aminophényl)-2-diméthylaminopropanone. Elle concerne également le procédé de
5 préparation de ces produits et leur utilisation en thérapeutique.

ART ANTERIEUR

On sait que l'on a déjà préconisé dans le passé des dérivés de 1-(aminophényl)-2-aminopropanone de formule

10



15

dans laquelle

X est NH_2 ou CH_3CONH

Y est un atome d'hydrogène ou d'halogène,

Z est un atome d'hydrogène ou d'halogène,

R_1 est un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 ,

R_2 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

5 R_1 et R_2 , considérés ensemble, peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets, pouvant
comporter un second hétéroatome choisi parmi N, O et S et pouvant être substitué, ledit
10 groupe hétérocyclique NR_1R_2 étant choisi parmi l'ensemble comprenant les groupes pyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, hexaméthylèneimino, pipérazino, 4-méthylpipérazino, 4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazino, 4-phénylpipérazino,
15 4-(p-chlorophényl)-pipérazino ;

et leurs sels d'addition, en tant qu'agents antidépresseurs du système nerveux central (SNC). On sait également que, parmi les composés de formule I_0 ci-dessus, quelques produits seulement
20 présentent en outre des propriétés cardiovasculaires et/ou immunologiques bénéfiques. Voir à cet effet le brevet EP-B-O 174 242 relatif aux composés aminés ($X=NH_2$) et le brevet EP-B-O 138 714 relatif aux composés acétylaminés ($X=CH_3CONH$).

BUT ET OBJET DE L'INVENTION

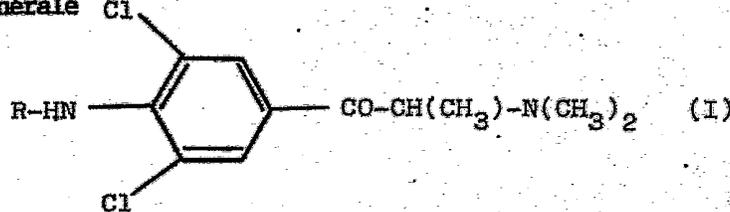
25 Selon l'invention on propose de nouveaux produits appartenant à la famille des dérivés de 1-(aminophényl)-2-aminopropanone et fournit leur procédé de préparation, ces nouveaux produits étant particulièrement utiles en thérapeutique.

30 Ces nouveaux produits, qui sont inclus dans les définitions générales de la formule I_0 mais qui n'ont pas encore été spécifiquement décrits jusqu'à ce jour, possèdent des propriétés antidépresseives comme les composés de formule I_0 décrits dans EP-B-O 174 242 et EP-B-O 138 714 précités. Ils se distinguent de ces composés antérieurement décrits par le fait qu'ils exercent

des effets sédatifs alors que les composés décrits dans EP-B-0 174 242 et EP-B-0 138 714 présentent généralement des effets psychostimulants et/ou éveillants.

Selon un autre aspect de l'invention on propose des composés, à savoir la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylamino-
 5 propanone et ses sels d'addition, qui sont doués de propriétés immunologiques bénéfiques alors que leurs homologues structurellement voisins sont dépourvus desdites propriétés immunologiques.

10 Les composés selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble comprenant les composés répondent à la formule générale



20 où R est H ou CH_2CO , et leurs sels d'addition.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

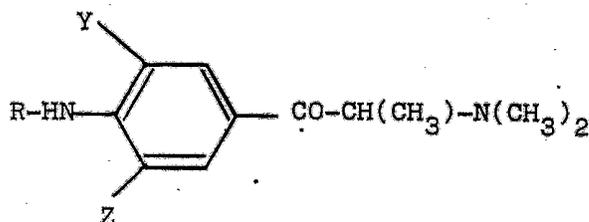
L'invention concerne donc la 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone, la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et leurs sels d'addition.

25 Par sels d'addition, on entend ici les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'une base libre de formule I avec un acide minéral ou organique, d'une part, et les sels d'ammonium, d'autre part. Parmi les acides utilisables pour salifier la base libre de formule I, on peut notamment mentionner les acides
 30 chlorhydrique, bromhydrique, acétique, formique, propionique, oxalique, fumarique, maléique, succinique, benzoïque, cinnamique, mandélique, citrique, malique, tartrique, aspartique, glutamique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique. Parmi les composés permettant d'obtenir des sels d'ammonium, on peut notamment citer

ICH₃ et ClCH₃. D'une manière générale les sels d'addition d'acide, tels que notamment les chlorhydrates, sont préférés aux sels d'ammonium.

Un certain nombre de composés selon l'invention a été consigné de façon nullement limitative dans le tableau I ci-après, avec, pour comparaison, les deux homologues CP-1 et CP-2 décrits dans les documents précités.

TABLEAU I



Exemple	No de Code	R	Y	Z
Ex 1 (a)	CRL 41 403	CH ₃ CO	3-Cl	3-Cl
Ex 2 (a)	CRL 41 402	H	3-Cl	3-Cl
Ex 3 (b)	-	CH ₃ CO	3-Cl	3-Cl
CP-1(c,d)	CRL 41 233	H	H	H
CP-2(a,e)	CRL 41 232	CH ₃ CHO	H	H

Notes

(a) : monochlorhydrate ;
 (b) : méthanesulfonate ;
 (c) : dichlorhydrate ;
 (d) : décrit à l'exemple 9 de EP-B-O 174 242 ;
 (e) : décrit à l'exemple 9 de EP-B-O 138 714.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques.

5 En particulier ils peuvent être synthétisés suivant les méthodes opératoires décrites dans EP-B-O 174 242 et EP-B-O 138 714 précités.

Le procédé que l'on préconise ici consiste :

10 1°) à faire réagir 1 mole de 1-(4-aminophényl)-2-diméthylaminopropanone avec au moins 2 moles de N-chlorosuccinimide, à une température comprise entre 5 et 20°C pendant au moins 4 h, pour obtenir le composé de formule I où R = H ; et,

15 2°) si nécessaire, à soumettre ledit composé de formule I où R = H, à une réaction d'acétylation, pour obtenir le composé de formule I où R = CH₃CO.

20 Lors de la mise en oeuvre du stade 1°) on opère avec un excès de N-chlorosuccinimide par rapport aux conditions stoechiométriques ; la réaction est réalisée avantageusement à 10°C lors de l'introduction par fractions du chlorosuccinimide dans une solution de 1-(4-aminophényl)-2-diméthylaminopropanone dans un solvant approprié, puis poursuivie à 15-20°C pendant 8-12 h.

25 Au stade 2°) on traite à la température ambiante (15-20°C) 1 mole de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone avec au moins 3 moles de chlorure d'acétyle dans de l'acide acétique pendant 8-12 h.

30 Les composés selon l'invention présentent des propriétés thérapeutiques bénéfiques. Ils agissent en particulier en tant que moyens antidépresseurs du SNC et possèdent des effets sédatifs inattendus eu égard aux effets psychostimulants et/ou éveillants des composés homologues CP-1 et CP-2.

Par ailleurs la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et ses sels d'addition non-toxiques, sont

particulièrement intéressants en raison de leurs propriétés immunologiques, en ce sens qu'ils agissent en tant qu'agents immunostimulants notamment vis-à-vis de l'immunité à médiation cellulaire et vis-à-vis de l'immunité à médiation humorale.

5 Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé choisi parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques.

10 Bien entendu, dans une telle composition le principe actif, à savoir le composé de formule I ou l'un de ses sels non-toxiques, intervient en quantité pharmaceutiquement efficace.

Selon l'invention, on préconise l'utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble comprenant :

15 (i) la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylamino-propanone, (ii) la 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et (iii) leurs sels d'addition non-toxiques, pour l'obtention d'un médicament antidépresseur du SNC destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis des dépressions et
20 des états dépressifs.

Selon l'invention, on préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble comprenant la
1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et
25 ses sels d'addition non toxiques, pour l'obtention d'un médicament immuno-stimulant destiné à une utilisation en thérapeutique humaine dans le cas où une immuno-stimulation est requise.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation et de résultats d'essais pharmacologiques, l'ensemble de ces
30 éléments n'étant nullement limitatif mais donné à titre d'illustration.

PREPARATION I**Obtention du monochlorhydrate de 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylamino-propanone**

(Exemple 1 ; No de Code : CRL 41 403)

5 On agite pendant une nuit, un mélange de 16 g (0,053 mole) de chlorhydrate de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylamino-propanone (No de Code : CRL 41 402) et de 11,5 ml (0,160 mole) de chlorure d'acétyle dans 75 ml d'acide acétique. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite et reprend le résidu
10 d'évaporation par de l'acétone. Par filtration on recueille 16,6 g (rendement : 92,25 %) de CRL 41 403 sous la forme d'une poudre de couleur beige. F = environ 200°C (avec décomposition).

PREPARATION II**Obtention du monochlorhydrate de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone**

15 (Exemple 2 ; No de Code : CRL 41 402)

Au sein d'une solution maintenue à environ 10°C de 22,5 g (0,083 mole) de dichlorhydrate de 1-(4-aminophényl)-2-diméthylaminopropanone (No de Code : CRL 41 233 ; référencé ici :
20 CP-1) dans 100 ml d'eau, on introduit par fraction en 1 heure 26,7 g (0,200 mole) de N-chlorosuccinimide, puis laisse le milieu réactionnel pendant 1 nuit à la température ambiante (15-20°C). On recueille par filtration le précipité formé, lave ledit précipité avec de l'acétone à chaud. On obtien 17 g (rendement : 68,85 %) de
25 CRL 41 402 sous la forme d'une poudre beige soluble dans l'eau à 50 g/l. F_{inst} > 260°C.

On a résumé ci-après les résultats des essais toxicologiques, neuropsychopharmacologiques et immunologiques qui ont été entrepris avec les composés selon l'invention.

A. ESSAIS RELATIFS AU CRL 41 403 (PRODUIT DE L'EXEMPLE 1)**- ETUDE NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIQUE**

30 Dans l'étude neuropsychopharmacologique qui suit, le CRL 41 403 en solution dans de l'eau distillée (solution à pH de

5,5) a été administré par voie intrapéritonéale sous un volume de 20 ml/kg chez la souris mâle et de 5 ml/kg chez le rat mâle.

I. TOXICITE

5 Chez la souris mâle la DL-0 (dose maximale non mortelle) par voie intrapéritonéale est supérieure à 128 mg/kg et la DL-60 (dose létale pour 60 % des animaux traités) est de l'ordre de 256 mg/kg environ (à cette dose la mort des souris intervient dans les 24 heures qui suivent l'administration I.P. du CRL 41 403). La DL-100 (dose minimale mortelle pour tous les animaux traités) est inférieure à 512 mg/kg (à cette dose la mort des souris intervient dans les 8-10 minutes qui suivent l'administration du CRL 41 403).

10

II. COMPORTEMENT GLOBAL ET REACTIVITES

15 Des lots de trois animaux sont observés avant, puis 0,25 h, 0,50 h, 1 h, 2 h, 3 h et 24 h après administration de CRL 41 403. On constate :

1°) chez la souris

aux doses de 1 mg/kg, 4 mg/kg et 16 mg/kg :

20

- un comportement et des réactivités sensiblement comparables à ceux du lot témoin

à la dose de 64 mg/kg :

- une diminution de la fréquence respiratoire avec une mydriase pendant 2 heures ;

à la dose de 128 mg/kg :

25

- une sédation ;
- un effet hypothermisant très modéré, et
- une diminution de la fréquence respiratoire ;
et,

2°) chez le rat

30

aux doses de 0,25 mg/kg, 2 mg/kg et 8 mg/kg :

- un comportement, des réactivités, une variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot témoin ;

à la dose de 32 mg/kg :

- une mydriase pendant 1 h.

III. INTERACTION AVEC L'AMORPHINE

1°) Chez la souris

5 Des lots de 6 souris reçoivent, par voie I.P., le produit à tester, 0,5 h avant l'injection sous-cutanée de 1 ou 16 mg/kg d'apomorphine. On observe que, dès la dose de 1 mg/kg et surtout à la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 403 s'oppose à l'hypothermie induite par l'apomorphine sans modifier les comportements de verticalisation et les stéréotypies.

Il convient de noter que, à la plus forte dose utilisée (64 mg/kg), l'effet hypothermisant très modéré du CRL 41 403 se manifeste avant l'injection d'apomorphine.

2°) Chez le rat

15 Le produit à tester est administré à des lots de 6 rats 0,5 h avant l'injection sous-cutanée de 0,5 mg/kg d'apomorphine. On observe que, dès la dose de 0,5 mg/kg le CRL 41 403 ne modifie pas les stéréotypies induites par l'apomorphine.

IV. INTERACTION AVEC L'AMPHÉTAMINE

20 L'amphétamine (2 mg/kg) est injectée par voie intrapéritonéale à des lots de 6 rats, 30 minutes après l'administration du produit à tester. on constate que, aux doses de 1 mg/kg à 64 mg/kg, le CRL 41 403 ne modifie pas les stéréotypies amphotaminiques.

V. INTERACTION AVEC LA RESERPINE

25 Quatre heures après l'injection intrapéritonéale de 2,5 mg/kg de réserpine, des lots de 6 souris reçoivent le produit à tester.

30 On note que, dès la dose de 1 mg/kg et surtout aux doses de 16 mg/kg et de 64 mg/kg, le CRL 41 403 s'oppose à l'hypothermie réserpinique [aux doses inférieures (1 et 4 mg/kg) l'effet anti-hypothermisant est fugace et ne se manifeste qu'une heure après l'administration du CRL 41 403]. On observe par ailleurs que le CRL 41 403, à la dose de 16 mg/kg et surtout à la dose de 64

mg/kg, diminue le ptôsis réserpinique.

VI. INTERACTION AVEC L'OXOTRÉMORINE

le produit à étudier est administré à des lots de 6 souris
0,5 h avant l'injection intrapéritonéale de 0,5 mg/kg
5 d'oxotrémorine.

1°) Action sur la température

Dès la dose de 4 mg/kg et surtout à la dose de 64 mg/kg, le
CRL 41 403 s'oppose à l'hypothermie induite par l'oxotrémorine. Il
convient de noter que, à la plus forte dose utilisée (64 mg/kg),
10 l'effet hypothermisant du CRL 41 403 se manifeste avant
l'administration de l'oxotrémorine.

2°) Action sur les tremblements

On constate que, à la plus forte dose utilisée (64 mg/kg), le
CRL 41 403 diminue modérément l'intensité des tremblements induits
15 par l'oxotrémorine.

3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques

On observe que le CRL 41 403 ne modifie pratiquement pas les
signes de stimulation cholinergiques périphériques dus à
l'oxotrémorine.

VII. ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Le test est pratiqué sur des lots de 10 souris, 30 minutes
après l'administration du produit à étudier.

On constate que le CRL 41 403 ne modifie pratiquement pas le
25 nombre de passages punis, ne provoque pas d'incapacité motrice
majeure, et, ne modifie pas les effets convulsivants et létaux de
l'électrochoc.

VIII. ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

0,5 h après avoir reçu le produit à étudier, les souris (12
30 par dose, 24 témoins) sont placées en actimètre où leur motilité
est enregistrée pendant 30 minutes.

On constate que, aux deux plus fortes doses utilisées (16 et
64 mg/kg), le CRL 41 403 diminue modérément l'activité motrice

spontanée de la souris.

IX. ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPE

Après avoir séjourné pendant 3 semaines dans chacune des moitiés d'une cage séparées par une cloison opaque, des plaques de 3 souris reçoivent le produit à étudier. Une demi-heure plus tard, les deux groupes d'une même cage sont réunis par retrait de la cloison et on note le nombre de combats qui surviennent en 10 minutes.

On constate que, à la dose de 16 mg/kg et surtout à la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 403 diminue nettement le nombre de combats.

X. ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENT PERTURBERS PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habitude à l'enceinte

Après 18 heures de séjour dans les actimètres, les souris (6 par dose, 12 témoins) reçoivent le produit à tester. Elles sont aussitôt replacées dans leurs enceintes respectives et, une demi-heure plus tard on enregistre leur motilité pendant 30 minutes.

On observe que le CRL 41 403 n'entraîne pas de reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

2°) Motilité réduite par agression hypoxique

Une demi-heure après avoir reçu le produit à tester, les souris (10 par dose, 20 témoins) sont soumises à une anoxie hypobare aigüe [dépression de 600 mmHg (i.e. environ 8×10^4 Pa) en 90 secondes ; détente de 45 secondes], puis elles sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 10 minutes.

On observe que, à la dose de 64 mg/kg, le CRL 41 403 entraîne une nette amélioration de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans une enceinte à pression réduite.

3°) Anoxie asphyxique

Des lots de 10 souris reçoivent le produit à tester une demi-heure avant l'administration intrapéritonéale de 32 mg/kg de triiodoéthylate de gallamine (agent curarisant de référence).

On observe que le CRL 41 403 ne modifie pratiquement pas le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un agent curarisant.

XI. INTERACTION AVEC LE BARBITAL

5 Une demi-heure après l'administration du produit à étudier, des lots de 10 souris reçoivent une injection intrapéritonéale de barbital (220 mg/kg).

On remarque que, à la plus forte dose utilisée (64 mg/kg), le CRL 41 403 diminue nettement la durée du sommeil barbiturique.

10 XII. ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

Une demi-heure après avoir reçu le produit à tester, des lots de 6 souris sont placés dans un béccher rempli d'eau sur une hauteur de 6 cm. On note la durée totale d'immobilité entre la deuxième et la sixième minutes suivant l'immersion.

15 On observe que, à la plus forte dose étudiée (64 mg/kg), le CRL 41 403 diminue la durée d'immobilité de la souris placée en immersion forcée.

XIII. CONCLUSIONS

20 Il résulte de l'ensemble des essais neuropsychopharmacologiques ci-dessus que le CRL 41 403 présente des effets

-antidépresseurs objectivés par l'antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine ou l'oxotrémorine, et, par la diminution à forte dose de la durée de l'immobilité de "désespoir" ; et,

25 -sédatifs qui ne se manifestent qu'à forte dose par une diminution modérée de l'activité motrice spontanée chez la souris, une diminution de l'agressivité intergroupes chez la souris, et, une hypothermie chez la souris.

30 Ces effets sédatifs permettent de distinguer le CRL 41 403 de ses homologues CP-1 et CP-2 précités qui exercent des effets éveillants et stimulants à forte dose.

A côté de ces effets sédatifs, le CRL 41 403 présente de façon ponctuelle dans son profil neuropsychopharmacologique des

activités éveillante et antihypoxique. L'activité éveillante est objectivée par une diminution de la durée du sommeil barbiturique. L'activité antihypoxique (qui n'est pas due à un effet stimulant et/ou anticonvulsivant) est objectivée par une nette amélioration de la récupération motrice après hypoxie hypobare aigüe.

Ces activités ponctuelles éveillante et antihypoxique sont paradoxalement surprenantes, car à la plus forte dose utilisée (64 mg/kg) le CRL 41 403 présente, comme illustré ci-dessus, des effets sédatifs qui sont manifestement contraires auxdites activités éveillante et antihypoxique.

- ESSAIS COMPLEMENTAIRES

Des essais complémentaires ont été entrepris par voie gastrique chez le rat pour apprécier une éventuelle toxicité suivant un tel mode d'administration.

Le CRL 41 403, en solution dans de l'eau distillée pour des concentrations inférieures ou égales à 6,4 g/l ou en suspension dans une solution aqueuse de gomme arabique pour des concentrations supérieures ou égales à 12,4 g/l, a été administré par voie gastrique, au moyen d'une sonde appropriée, chez le rat mâle sous un volume de 5 ml/kg.

Des lots de 3 rats sont observés avant, puis 0,25 h, 0,50 h, 1 h, 2 h, 3 h et 24 h après l'administration de CRL 41 403 par voie gastrique. On constate :

aux doses de 2 mg/kg, 8 mg/kg, 32 mg/kg et 128 mg/kg:

- un comportement, des réactivités, une variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot témoin,

aux doses de 256 mg/kg et 512 mg/kg :

- aucun symptôme particulier, et

à la dose de 1 024 mg/kg :

- une sédation,
- une augmentation de la salivation,
- une diminution de la fréquence respiratoire,

- aucune mortalité,

On observe donc dans les présentes conditions expérimentales que le CRL 41 403, administré par voie gastrique chez le rat n'est pas toxique et ne montre des modifications nettes du comportement qu'à la plus forte dose utilisée. L'augmentation de la salivation
5 semble être en relation avec une composante de stimulation alpha-adrénergique déjà observée après administration I.P. (mydriase chez la souris, diminution du ptosis réserpinique).

- ETUDE IMMUNOLOGIQUE

10 Les propriétés d'agent immuno-modulateur du CRL 41 403 ont été étudiées suivant plusieurs protocoles par comparaison avec le CRL 41 402 (produit de l'exemple 2), le CRL 41 233 décrit dans EP-B-O 174 242 (et désigné ici GP-1) et le CRL 41 232 décrit dans EP-B-O 138 714 (et désigné ici GP-2).

15 On a notamment utilisé le test dit des cellules formant des plages de lyse décrit par A.J. CUNNINGHAM et al. ("Further improvements in the plaque technique for detecting simple antibody forming cells"), *Immunology* 14, pages 599-601, (1968), d'une part, et le test dit de l'intensité de l'hypersensibilité retardée aux
20 globules rouges de mouton décrit par T.E. MILLER et al. ("Immunopotential with BCG II modulation of the response to sheep blood cells"), *Journal of the National Cancer Institute* 51 (N° 5), pages 1669-1676, (1973), d'autre part.

25 1°) Le test des cellules formant plage de lyse (ou PFC IgM) explore l'immunité humorale. Quatre jours après immunisation par un antigène T dépendant (ici des globules rouges de mouton), on dénombre les cellules spléniques exprimant une réponse directe anticorps IgM. Les souris utilisées à cet effet sont des souris conventionnelles OF₁ femelles, exemptes d'organismes pathogènes
30 spécifiques, pesant de 20 à 30 g, et, réparties suivant un lot témoin de 14 animaux et de lots de 7 animaux chacun par dose et par produit à étudier administré par voie orale le même jour que l'antigène. Un indice d'activité I est calculé pour chaque dose de

produit selon la relation :

$$I = \frac{\text{moyenne de lyses par rate des souris traitées}}{\text{moyenne de lyses par rate des souris témoins}}$$

5 Ce test est réalisé au moins deux fois pour chaque dose (0,001 ; 0,01 ; 0,1 ; 10 ; et 100 mg/kg) de produit à tester, et une étude statistique est entreprise au moyen du test t de Student après analyse de variance sur le nombre de lyses par rate.

10 On constate que l'indice d'activité augmente à toutes les doses pour le CRL 41 403 pour atteindre la valeur $I = 2$ à la dose de 100 mg/kg P.O., alors que les trois autres produits, EX 2, CP-1 et CP-2, ne modifient pas ledit indice d'activité.

15 2°) Le test de l'intensité de l'hypersensibilité retardée aux globules rouges de mouton est une technique d'exploration de l'immunité cellulaire. Le composé à étudier est administré soit per os, s'il est insoluble, soit (comme c'est le cas ici) par voie sous-cutanée dans le coussinet de la patte, lorsqu'il est soluble dans l'eau, l'administration dudit composé intervenant trois jours
20 avant immunisation (par administration sous-cutanée de globules rouges de mouton dans le coussinet plantaire) de souris conventionnelles OF₁ femelles réparties suivant un lot témoin de 10 animaux et des lots de 5 animaux chacun par dose et par produit à étudier. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage d'augmentation de l'épaisseur du coussinet plantaire.

25 Ce test est réalisé au moins deux fois pour chaque dose (0,001 ; 0,01 ; 0,1 ; 10 ; et 100 mg/kg) de produit à tester et une étude statistique est entreprise comme indiqué ci-dessus.

30 On constate que le CRL 41 403 est le seul produit testé qui donne une réaction positive d'hypersensibilité retardée. A la dose de 100 mg/kg S.C., le CRL 41 403 induit une variation en pourcentage d'augmentation de $16,40 \pm 4,06$ de l'épaisseur du coussinet plantaire, alors que les témoins donnent une variation en pourcentage de $8,28 \pm 1,14$;

Tous ces résultats notamment les résultats consignés dans le

tableau II ci-après, mettent en évidence que le CRL 41 403 (i) est un produit immunomodulateur à la différence des trois autres produits, et (ii) agit plus précisément en tant que substance immuno-stimulante.

5 **TABLEAU II**

ETUDE IMMUNOLOGIQUE

ESSAIS COMPARATIFS

10

Produit	No de Code	dose (a)	I(b)	HSR (c)
Ex 1	CRL 41 403	100	2,00*	16,40*
Ex 2	CRL 41 402	10	1,09	8,26
15 CP-1	CRL 41 233	100	0,98	8,29
CP-2	CRL 41 232	100	1,01	8,27
témoins	-	-	1	8,28

20 **Notes**

(a) dose exprimée en mg/kg, le mode d'administration étant la voie orale pour la mesure de l'indice d'activité I, et la voie sous-cutanée pour la mesure de l'hypersensibilité retardée HSR ;

25

(b) indice d'activité suivant le test dit des cellules formant des plages de lyse

$$I = \frac{\text{moyenne de lyses par rate des souris traitées}}{\text{moyenne de lyses par rate des souris témoins}}$$

(c) intensité de l'hypersensibilité retardée aux globules rouges et mouton exprimée en pourcentage d'augmentation de l'épaisseur du coussinet plantaire ;

30

* résultat statistiquement significatif par rapport aux témoins.

B. ESSAIS RELATIFS AU CRL 41 402 (PRODUIT DE L'EXEMPLE 2)

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 41 402 a été entreprise selon les modalités opératoires décrites ci-dessus pour le CRL 41 403, le CRL 41 402 à étudier étant administré en solution dans de l'eau distillée pour des concentrations inférieures à 25 g/l, ou, en suspension dans une solution aqueuse de gomme arabique pour des concentrations supérieures ou égales à 25 g/l, par voie intrapéritonéale, sous un volume de 20 ml/kg chez la souris mâle et de 5 ml/kg chez le rat mâle.

Le pH de la composition administrée varie modérément en fonction de la concentration en CRL 41 402 : il passe de 6,0 pour une concentration de 125 g/l à 5,5 pour les concentrations inférieures ou égales à 6,4 g/l.

I. TOXICITE

La DL-0 du CRL 41 402 est supérieure à 32 mg/kg. La DL-30 du CRL 41 402 est par voie intrapéritonéale de l'ordre de 64 mg/kg.

II. COMPORTEMENT GLOBAL ET REACTIVITES**1°) chez la souris**

aux doses de 0,25 mg/kg, 1 mg/kg et 4 mg/kg :

- un comportement et des réactivités sensiblement comparables à ceux du lot témoin ;

à la dose de 16 mg/kg :

- une salivation se manifestant pendant 0,5 h environ, entre la demi-heure et l'heure qui suivent l'administration du CRL 41 402 ;

- une sédation ;

- une diminution de la fréquence respiratoire, et

- une hypothermie modérée pendant 3 h (variation de $-1,4^{\circ}\text{C}$ 1 h après administration du CRL 41 402 ; alors que dans les mêmes conditions opératoires la variation de la température des témoins est de $-0,9^{\circ}\text{C}$) ;

à la dose de 32 mg/kg :

une sédation,

- une diminution de la fréquence respiratoire, et
- une salivation ; et,

2°) chez le rat

aux doses de 0,125 mg/kg, 0,5 mg/kg et 2 mg/kg :

- un comportement, des réactivités, une variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot témoin ; et,

à la dose de 8 mg/kg :

- une mydriase modérée pendant 2 h.

III. INTERACTION AVEC L'AMORPHINE

Chez la souris, aux doses de 0,25 mg/kg, de 1 mg/kg et surtout aux doses de 4 mg/kg et de 16 mg/kg, le CRL 41 402 s'oppose à l'hypothermie induite par l'apomorphine, mais ne modifie pas les comportements de verticalisation.

Chez le rat, on constate que le CRL 41 402 ne modifie pas les stéréotypies induites par l'apomorphine.

IV. INTERACTION AVEC L'AMPHÉTAMINE

On observe que le CRL 41 402 ne modifie pratiquement pas les stéréotypies provoquées par l'amphétamine.

V. INTERACTION AVEC LA RESERPINE

Aux doses de 1 mg/kg, 4 mg/kg et 16 mg/kg, le CRL 41 402 antagonise nettement l'hypothermie induite par la réserpine.

VI. INTERACTION AVEC L'OXOTRÉMORINE

Aux doses de 4 et 16 mg/kg, le CRL 41 402 s'oppose à l'action hypothermisante de l'oxotrémorine.

Le CRL 41 402 ne modifie pas les tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

Enfin, le CRL 41 402 ne semble pas modifier de façon nette les signes de stimulation cholinergique périphérique dus à l'oxotrémorine.

VII. ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

On observe que le CRL 41 402 ne modifie pas le nombre de

passages punis, qu'il ne provoque pas d'incapacité motrice majeure, et qu'il ne modifie pas les effets convulsivants et létaux de l'électrochoc.

VIII. ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

5 On constate que le CRL 41 402 entraîne aux deux plus fortes doses utilisées (4 et 16 mg/kg) une diminution modérée de la motilité spontanée de la souris.

IX. ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPE

10 On observe que dès la dose de 1 mg/kg le CRL 41 402 diminue nettement le nombre de combats.

X. ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habitude à l'enceinte

15 On constate que le CRL 41 402 n'entraîne pas de reprise nette de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

2°) Motilité réduite par agression hypoxique

20 A la dose de 4 mg/kg et surtout à la dose de 16 mg/kg, le CRL 41 402 entraîne une nette amélioration de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans une enceinte à pression réduite.

3°) Anoxie asphyxique

25 Le CRL 41 402 ne modifie pratiquement pas le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un agent curarisant.

XI. INTERACTION AVEC LE BARBITAL

On constate que le CRL 41 402 ne modifie pas la durée du sommeil barbiturique.

XII. ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

30 On observe que, à la plus forte dose utilisée (16 mg/kg), le CRL 41 402, diminue nettement la durée d'immobilité de la souris placée en immersion forcée.

XIII. CONCLUSIONS

L'ensemble des essais neuropsychopharmacologiques met en

évidence que le CRL 41 402 présente des effets

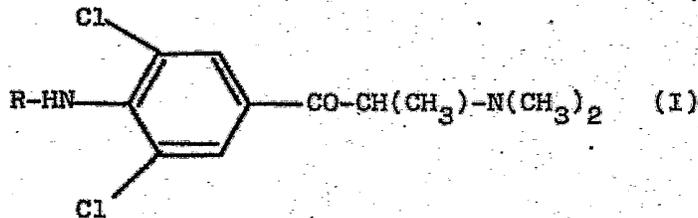
5 - antidépresseurs objectivés par l'antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, l'oxotrémorine ou la réserpine, et, par la diminution de l'immobilité dite "de désespoir" ; et,

 - sédatifs modérés qui se manifestent par une diminution (faible) de l'activité motrice en association avec une diminution de l'agressivité, d'une part, et une hypothermie modeste, d'autre part.

10 En clinique on a obtenu de bons résultats en administrant chez l'homme adulte le CRL 41 403 en tant qu'agent antidépresseur, d'une part, et en tant que substance immuno-stimulante, d'autre part. En particulier, le CRL 41 403 s'est avéré être un excellent
15 antidépresseur à la dose quotidienne de 15 mg (répartie en trois prises de chacune 5 mg), notamment chez des brûlés souffrant de
 dépression.

REVENDEICATIONS

1. Dérivé de 1-(4-aminophényl)-2-diméthylaminopropanone, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par:
 (a) les composés répondant à la formule générale



où R est H ou CH_3CO , et
 (b) leurs sels d'addition.

- 15 2. 1-(4-Acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et ses sels d'addition.

3. 1-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et ses sels d'addition.

20 4. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi les composés de formule I suivant la revendication 1 et leurs sels d'addition non toxiques.

25 5. Utilisation thérapeutique caractérisée en ce que l'on utilise une substance choisie parmi l'ensemble comprenant :
 (i) la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone, (ii) la 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et (iii) leurs sels d'addition non-toxiques, pour
 30 l'obtention d'un médicament antidépresseur du SNC destiné à une

utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis des dépressions et des états dépressifs.

5 6. Utilisation thérapeutique caractérisée en ce que l'on utilise une substance choisie parmi l'ensemble comprenant la 1-(4-acétylamino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone et ses sels d'addition non toxiques, pour l'obtention d'un médicament immuno-stimulant destiné à une utilisation en thérapeutique humaine dans le cas où une immuno-stimulation est requise.

10 7. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste :

15 1°) à faire réagir 1 mole de 1-(4-aminophényl)-2-diméthylaminopropanone avec au moins 2 moles de N-chlorosuccinimide, à une température comprise entre 5 et 20°C pendant au moins 4 h, pour obtenir le composé de formule I où R = H ; et,

20 2°) si nécessaire, à soumettre ledit composé de formule I où R = H, à une réaction d'acétylation, pour obtenir le composé de formule I où R = CH₃CO.

25 8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que au stade 1°) l'on introduit par fraction le chlorosuccinimide dans une solution de 1-(4-aminophényl)-2-diméthylaminopropanone dans un solvant approprié, à une température de 10°C, puis poursuit la réaction après introduction complète du chlorosuccinimide, à une température de 15-20°C pendant 8-12 h.

30 9. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que, au stade 2°) on fait réagir 1 mole de 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-diméthylaminopropanone avec au moins 3 moles de chlorure d'acétyle, dans de l'acide acétique, à une température de 15-20°C pendant 8-12 h.