

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 20563**

(54) Nouvelles imines dérivées de (phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilines, leur méthode de préparation et leur application thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 295/12; A 61 K 31/495;  
C 07 D 401/12, 405/12, 409/12.

(22) Date de dépôt..... 3 novembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 18 du 6-5-1983.

(71) Déposant : SOCIETE CORTIAL SA. — FR.

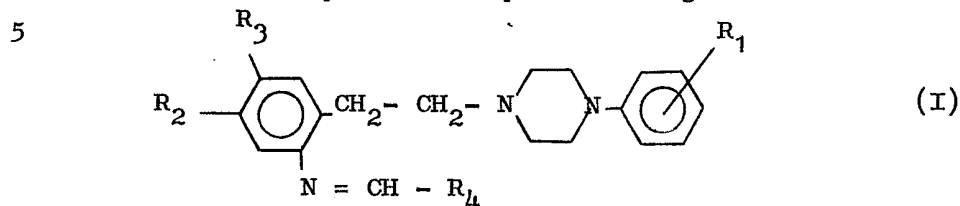
(72) Invention de : Henri Pontagnier, Marie-Hélène Crezet, Claude Feniou, Françoise Guichard et Gisèle Prat.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : M. T. Tajan, laboratoires Sarget SA,  
av. du Président-JF-Kennedy, 33701 Mérignac.

La présente invention concerne de nouvelles imines dérivées de (phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilines, leur méthode de préparation ainsi que leur emploi en thérapeutique.

Ces nouveaux produits ont pour formule générale



10

avec  $R_1 = H$  ou un ou plusieurs substituants situés en ortho, méta ou para tel que  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $Cl$ ,  $OCH_3$ ,  $F$  ;

$R_2$ ,  $R_3$  identiques ou différents =  $H$ , alcoxy inférieur de  $Cl$  à  $C_4$ ,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant constituer ensemble une chaîne  $-O-(CH_2)_n-O-$  avec  $n = 1$  ou  $2$

15 ou une chaîne  $-O-CH_2-G-CH_2-$  ;

$R_4 =$  phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogéno, alkyle de  $Cl$  à  $C_4$ , alcoxy de  $Cl$  à  $C_4$ , trifluorométhyle ou  $R_4 =$  furyle ou thiényle substitué par halogéno ou  $CH_3$  ou  $R_4 =$  pyridinyl-2,-3 ou -4.

20

Ces produits peuvent être sous forme de base libre ou de sels pharmaceutiquement compatibles tels que chlorhydrates, citrates, benzilates.

On connaissait déjà des imines dérivées de la (méthyl-4 pipérazinyléthyl)-2 aniline (brevet français n° 80 03774). Or alors que ces dernières présentent des propriétés psychotropes du type anxiolytique ou

25

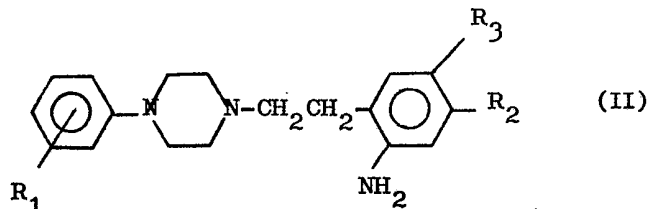
antidépresseur nous venons de découvrir que les dérivés de phényl-4 pipérazine faisant l'objet de la présente invention présentent des propriétés psychotrope totalement différentes se caractérisant par des effets neuroleptiques du type sédatif et peu cataleptigène. Ces produits présentent également des activités antianaphylactiques, antihistaminiques et antisérotoninergiques. Ces activités

30

jointes à une faible toxicité permettent l'emploi des produits de la présente invention par exemple en thérapeutique psychotrope et en allergologie.

Les produits de la présente invention sont obtenus de façon générale par une réaction de condensation entre une amine de formule

35



40

dont la préparation est décrite et un aldéhyde de formule



Dans les formules II et III  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les  
5 significations indiquées plus haut.

La présente invention va être décrite de façon plus précise dans les  
exemples suivants :

#### Exemple 1

10

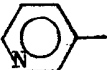
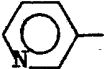
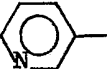
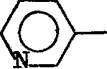
Préparation de la (phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 N-pyridylidène-3 aniline  
(produit de formule I avec  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 =$   )

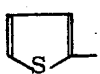
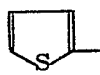
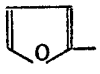
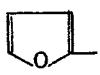
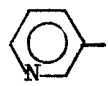
On chauffe sous agitation à 140°C dans un ballon à fond rond de 500 cm<sup>3</sup>  
15 le mélange constitué de 0,035 mole de (phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 aniline,  
0,070 mole de nicotinaldéhyde, 60 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. L'eau formée au  
cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un piège de Dean-Stark. Le mélange  
est ainsi chauffé sous agitation jusqu'à ce que l'on ait recueilli 0,035 mole  
d'eau. L'excès d'aldéhyde est éliminé par distillation. Le résidu de  
20 distillation est dissout dans le minimum d'éther éthylique. De l'éther de  
pétrole est rajouté et le mélange est refroidi à -30°C. Le précipité est  
filtré. On obtient ainsi l'imine de point de fusion 65°C.

#### Exemple 2

25

On prépare selon le procédé décrit dans l'exemple 1 les produits de  
formule I tels que  $R_2 = R_3 = \text{H}$  et

|    |                               |                                                                                              |                   |
|----|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 30 | $R_1 = \text{CF}_3\text{-3}$  | $R_4 = $  | ; produit huileux |
|    | $R_1 = \text{F-4}$            | $R_4 = $  | ; PF = 95°C       |
|    | $R_1 = \text{OCH}_3\text{-2}$ | $R_4 = $  | ; PF = 95°C       |
| 35 | $R_1 = \text{CH}_3\text{-2}$  | $R_4 = $  | ; produit huileux |
|    | $R_1 = \text{CF}_3\text{-3}$  | $R_4 = \text{phényl}$                                                                        | ; produit huileux |
| 40 | $R_1 = \text{F-4}$            | $R_4 = \text{phényl}$                                                                        | ; PF = 90°C       |

|    |                  |                                                                                                   |                   |
|----|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|    | $R_1 = H$        | $R_4 = CH_3$ -   | ; PF = 70°C       |
|    | $R_1 = OCH_3$ -2 | $R_4 = CH_3$ -   | ; produit huileux |
| 5  | $R_1 = F$ -4     | $R_4 =$          | ; PF = 88°C       |
|    | $R_1 = Cl$ -4    | $R_4 =$          | ; PF = 102°C      |
|    | $R_1 = CF_3$ -3  | $R_4 =$          | ; produit huileux |
| 10 | $R_1 = CH_3$ -2  | $R_4 =$          | ; PF = 94°C       |
|    | $R_1 = F$ -4     | $R_4 =$ (triméthoxy-3,4,5 phényl)                                                                 | ; PF = 95°C       |
| 15 | $R_1 = Cl$ -4    | $R_4 =$ (triméthoxy-3,4,5 phényl)                                                                 | ; PF = 80°C       |
|    | $R_1 = Cl$ -4    | $R_4 =$          | ; PF = 130°C      |
| 20 | $R_1 = CH_3$ -2  | $R_4 = CH_3$ -  | ; produit huileux |

Exemple 3

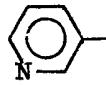
Préparation du citrate du produit de l'exemple 1 ou COR 34. 12.

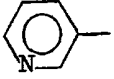
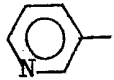
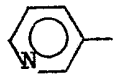
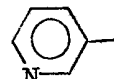
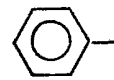
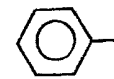
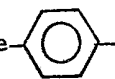
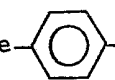
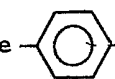
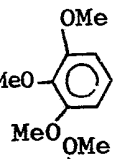
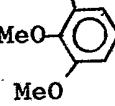
0,025 mole du produit de l'exemple 1 est dissoute dans 1500 cm<sup>3</sup> d'éther  
 25 éthylique anhydre. Cette solution est refroidie entre -20 et -30°C. 0,025 mol  
 d'acide citrique dissoute dans le minimum de méthanol est ajoutée goutte à  
 goutte sous agitation. Le précipité est filtré rapidement et séché dans un  
 dessiccateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous le vide de la pompe à palettes. On  
 obtient ainsi un produit hygroscopique de masse moléculaire 562.

30 La masse moléculaire exacte des citrates est déterminée par un dosage  
 potentiométrique de l'acide citrique.

Exemple 4

35 On prépare selon le procédé décrit dans l'exemple 3 les citrates des  
 produits de formule I tels que  $R_2 = R_3 = H$  et

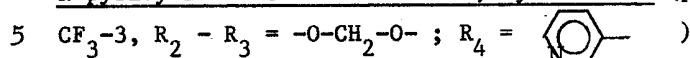
$R_1 = CF_3$ -3      $R_4 =$   ; COR 3422; M(masse moléculaire expérimentale) = 701,6 ; produit  
 40 hygroscopique

|    |                 |                                                                                                                                               |
|----|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $R_1 = F-4$     | $R_4 = $  ; COR 3418; M = 632,5; produit hygroscopique       |
| 5  | $R_1 = OCH_3-2$ | $R_4 = $  ; COR 3419; M = 636,8; produit hygroscopique       |
|    | $R_1 = Cl-4$    | $R_4 = $  ; COR 3425; M = 597,0 ; produit hygroscopique      |
| 10 | $R_1 = CH_3-2$  | $R_4 = $  ; COR 3426; M = 597,8 ; produit hygroscopique      |
|    | $R_1 = CF_3-3$  | $R_4 = $  ; COR 3431; M = 629,6; F = 134°C                   |
| 15 | $R_1 = F-4$     | $R_4 = $  ; COR 3424; M = 604,6; produit hygroscopique       |
|    | $R_1 = H$       | $R_4 = Me- $  ; COR 3421; M = 575,6; produit hygroscopique   |
| 20 | $R_1 = OCH_3-2$ | $R_4 = Me- $  ; COR 3420; M = 605,7; produit hygroscopique |
| 25 | $R_1 = CH_3-2$  | $R_4 = Me- $  ; COR 3427; M = 628,1; produit hygroscopique |
|    | $R_1 = F-4$     | $R_4 = $  ; COR 3436; M = 593,3; F = 150°C                 |
|    | $R_1 = Cl-4$    | $R_4 = $  ; COR 3433; M = 602,1; F = 145°C                 |
| 30 | $R_1 = CF_3-3$  | $R_4 = $  ; COR 3432; M = 636,9; F = 120°C                 |
|    | $R_1 = CH_3-2$  | $R_4 = $  ; COR 3434; M = 565,6; produit hygroscopique     |
| 35 | $R_1 = F-4$     | $R_4 = $  ; COR 3435; M = 669,7; produit hygroscopique     |
| 40 | $R_1 = Cl-4$    | $R_4 = $  ; COR 3429; M = 686,1; produit hygroscopique     |

Exemple 5

Synthèse de la (((trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl)-2 éthyl)-6

N-pyridylidène-3 benzodioxol-1,3 yl-5 amine (produit de formule I avec  $R_1 =$



On chauffe à 120°C le mélange composé de 8 g de (((trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl)-2 éthyl)-6 benzodioxol-1,3 yl-5 amine, 20 g de nicotinaldéhyde et 300 cm<sup>3</sup> de benzène.

10 L'eau formée au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un piège de Dean-Stark. Le benzène est éliminé par évaporation. L'excès d'aldéhyde est distillé. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther éthylique. Le produit de l'exemple 5 est obtenu avec un rendement de 84 %. F = 100°C.

15

Exemple 6

Préparation du citrate du produit de l'exemple 5 ou COR 3415

Deux solutions sont préparées ; l'une contient 5,14 g du produit de  
20 l'exemple 5 dans le minimum de méthanol, l'autre contient 2,03 g d'acide citrique dissout dans le minimum de méthanol. Ces deux solutions sont mélangées et ce mélange est ajouté goutte à goutte dans deux litres d'éther éthylique anhydre refroidi à -5°C sous agitation. Après filtration, le produit est séché sous le vide de la pompe à 80°C. Masse expérimentale : 722,5

25

Les produits de la présente invention ont fait l'objet de contrôles physicochimiques (microanalyse, RMN) dont les résultats sont donnés ci-après.

MICROANALYSE

30

|                  |                           |   |                               |   |
|------------------|---------------------------|---|-------------------------------|---|
| <u>Produit</u> : | <u>Valeurs théoriques</u> | : | <u>Valeurs expérimentales</u> | : |
|                  | : C : H : O : N :         |   | : C : H : O : N               |   |

COR3412 : 64,04 : 6,09 : 19,91 : 9,96 : 64,01 : 6,48 : 19,72 : 9,70 :

35 COR3415 : 55,68 : 4,88 : : 7,75 : 55,21 : 4,85 : : 7,68 :

COR3418 : 60,05 : 5,60 : 22,49 : 8,86 : 60,15 : 5,85 : 22,15 : 8,94 :

COR3419 : 61,07 : 5,99 : 24,15 : 8,80 : 61,03 : 6,42 : 24,21 : 9,03 :

COR3420 : 65,44 : 6,49 : 21,13 : 6,94 : 65,24 : 6,77 : 21,12 : 7,20 :

COR3421 : 66,77 : 6,48 : 19,46 : 7,30 : 66,76 : 6,76 : 19,32 : 7,45 :

40 COR3422 : 56,86 : 5,17 : 21,87 : 7,98 : 56,85 : 5,52 : 22,41 : 8,03 :

|    |         |   |       |   |      |   |           |   |      |   |       |   |           |   |       |   |      |   |
|----|---------|---|-------|---|------|---|-----------|---|------|---|-------|---|-----------|---|-------|---|------|---|
|    | COR3424 | : | 63,13 | : | 5,84 | : | 20,93     | : | 6,95 | : | 62,99 | : | 6,06      | : | 20,15 | : | 7,57 | : |
|    | COR3425 | : | 60,35 | : | 5,57 | : |           | : | 9,38 | : | 60,54 | : | 6,34      | : |       | : | 9,19 | : |
|    | COR3426 | : | 63,70 | : | 6,23 | : | 20,68     | : | 9,40 | : | 63,71 | : | 6,32      | : | 20,33 | : | 9,51 | : |
|    | COR3427 | : | 65,40 | : | 6,52 | : | 21,40     | : | 6,69 | : | 65,67 | : | 6,98      | : | 20,93 | : | 6,96 | : |
| 5  | COR3429 | : | 59,51 | : | 5,87 | : | 23,31     | : | 6,12 | : | 59,21 | : | 5,87      | : | 23,80 | : | 5,86 | : |
|    |         | : |       | : |      | : | :Cl 5,16: | : |      | : |       | : | :Cl 5,29: | : |       | : |      | : |
|    | COR3431 | : | 61,04 | : | 5,44 | : |           | : | 6,67 | : | 60,82 | : | 5,51      | : |       | : | 6,61 | : |
|    |         | : |       | : |      | : | :F 9,05   | : |      | : |       | : | :F 9,61   | : |       | : |      | : |
|    | COR3432 | : | 57,59 | : | 5,18 | : |           | : | 6,60 | : | 57,62 | : | 5,06      | : |       | : | 6,73 | : |
| 10 | COR3433 | : | 57,85 | : | 5,35 | : | 18,60     | : | 6,97 | : | 57,77 | : | 5,32      | : | 18,64 | : | 6,86 | : |
|    |         | : |       | : |      | : | :Cl 5,88: | : |      | : |       | : | :Cl 5,77: | : |       | : |      | : |
|    |         | : |       | : |      | : | :S 5,32:  | : |      | : |       | : | :S 5,26:  | : |       | : |      | : |
|    | COR3434 | : | 63,70 | : | 6,24 | : | 22,63     | : | 7,43 | : | 63,74 | : | 6,60      | : | 22,68 | : | 7,42 | : |
|    | COR3435 | : | 60,98 | : | 6,02 | : |           | : | 6,27 | : | 60,87 | : | 5,91      | : |       | : | 6,27 | : |
| 15 |         | : |       | : |      | : | :F 2,84   | : |      | : |       | : | :F 2,99   | : |       | : |      | : |
|    | COR3436 | : | 59,19 | : | 5,49 | : |           | : | 7,08 | : | 59,38 | : | 5,49      | : |       | : | 7,22 | : |
|    |         | : |       | : |      | : | :F 3,20   | : |      | : |       | : | :F 3,22   | : |       | : |      | : |
|    |         | : |       | : |      | : | :S 5,40   | : |      | : |       | : | :S 5,35   | : |       | : |      | : |

20 Le tableau des résultats RMN contient les principales caractéristiques des spectres de certains produits de la présente invention mis en solution dans DMSO D6. Sont indiqués les déplacements chimiques par rapport au TMS pris comme étalon interne, le nombre de protons et la multiplicité des pics avec mc = massif complexe ; s = singulet ; d = dôme.

25

|      |                                      |   |                                   |   |               |   |            |   |      |   |
|------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|---|---------------|---|------------|---|------|---|
|      | :CH <sub>2</sub> -C- GH <sub>2</sub> | : | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | : |               | : | 40H        | : |      | : |
| CODE | (Acide                               | : | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N | : | N-            | : | Protons    | : | N=CH | : |
|      | : citrique)                          | : | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | : | :aromatiques: | : | :citrique: | : |      | : |

|    |         |   |             |   |                 |   |                 |   |        |   |
|----|---------|---|-------------|---|-----------------|---|-----------------|---|--------|---|
| 30 | COR3412 | : | 2,7ppm;4H;s | : | 2,8-3,6ppm;12H; | : | 6,6-9,1ppm;14H; | : | 9,9ppm | : |
|    |         | : |             | : | mc              | : | mc(8,6ppm;1H;s) | : | 4H;pic | : |
|    |         | : |             | : |                 | : |                 | : | large  | : |

|    |         |   |             |   |                 |   |                          |   |                    |   |
|----|---------|---|-------------|---|-----------------|---|--------------------------|---|--------------------|---|
|    | COR3415 | : | 2,7ppm;4H;s | : | 2,9-3,8ppm;12H; | : | 6,9-9,1ppm;11H;          | : | 9,5ppm;6,0ppm;     | : |
| 35 |         | : |             | : | mc              | : | mc (8,7ppm;1H;s):4H; pic | : | 2H;s;              | : |
|    |         | : |             | : |                 | : |                          | : | large              | : |
|    |         | : |             | : |                 | : |                          | : | OCH <sub>2</sub> O | : |

|    |         |               |                   |                     |                             |
|----|---------|---------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|
|    | COR3418 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,5ppm;12H; | : 6,8-9,1ppm;13H;   | : 10,2ppm :                 |
|    |         | :             | : mc              | :mc(8,6ppm;1H;s)    | :4H; pic :                  |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large :                   |
| 5  | COR3419 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,5ppm;12H; | : 6,7-9,1ppm;13H;   | : 10,2ppm: 3,8ppm           |
|    |         | :             | : mc              | :mc(8,6ppm;1H;s)    | :4H; pic :3H;s              |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large : OCH <sub>3</sub>  |
| 10 | COR3420 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,5ppm;12H; | :6,7-8,0ppm:8,5ppm: | 10,1ppm: 2,4ppm             |
|    |         | :             | : mc              | :12H;mc             | :1H;s :4H; pic :3H;s        |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large : CH <sub>3</sub> C |
|    |         | :             | :                 | :                   | : :                         |
|    |         | :             | :                 | :                   | :3,8ppm                     |
|    |         | :             | :                 | :                   | :3H;s                       |
| 15 |         | :             | :                 | :                   | :OCH <sub>3</sub>           |
| 20 | COR3421 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,5ppm;12H; | :6,6-8,0ppm:8,5ppm: | 10,0ppm:2,4ppm;             |
|    |         | :             | : mc              | :13H;mc             | :1H;s :4H; pic :3H;s        |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large :CH <sub>3</sub> C  |
|    | COR3422 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,9-3,7ppm;12H; | : 6,9-9,1ppm;13H;   | : 10,4ppm:                  |
|    |         | :             | : mc              | :mc(8,6ppm,1H;s)    | :4H;pic :                   |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large :                   |
| 25 | COR3424 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,5ppm;12H; | :6,8-8,2ppm:8,5ppm: | 10,2ppm:                    |
|    |         | :             | : mc              | :13H;mc             | :1H;s :4H; pic :            |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large :                   |
| 30 | COR3425 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,6ppm;12H; | : 6,8-9,2ppm;13H;   | : 10,4ppm:                  |
|    |         | :             | : mc              | : mc(8,7ppm;1H;s)   | :4H; pic :                  |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large :                   |
| 35 | COR3426 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,5ppm;12H; | : 6,8-9,1ppm;13H;   | : 9,7ppm : 2,2ppm           |
|    |         | :             | : mc              | : mc(8,6ppm;1H;s)   | :4H; pic :3H;s              |
|    |         | :             | :                 | :                   | : large :CH <sub>3</sub> C  |

|    |         |               |                   |                      |         |                             |
|----|---------|---------------|-------------------|----------------------|---------|-----------------------------|
|    | COR3427 | : 2,6ppm;4H;s | : 2,8-3,4ppm;12H; | : 6,9-8,0ppm;8,5ppm: | 8,9ppm  | : 2,2ppm                    |
|    |         | :             | : mc              | : 12H;mc             | : 1H;s  | : 4H; pic : 3H;s            |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : large :CH <sub>3</sub> o  |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : 2,4ppm                    |
| 5  |         | :             | :                 | :                    | :       | : 3H;s                      |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : CH <sub>3</sub> p         |
|    | COR3429 | : 2,6ppm;4H;s | : 2,7-3,5ppm;12H; | : 6,7-7,5ppm;8,4ppm: | 8,8ppm  | : 3,7 et 3,8                |
|    |         | :             | : mc              | : 10H;mc             | : 1H;s  | : 4H; d : ppm;9H;2s         |
| 10 |         | :             | :                 | :                    | :       | : 3CH <sub>3</sub> O        |
|    | COR3431 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,7-3,6ppm;12H; | : 6,9-8,2ppm;8,5ppm: | 9,4ppm  | :                           |
|    |         | :             | : mc              | : 13H;mc             | : 1H;s  | : 4H; pic :                 |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : large :                   |
| 15 | COR3432 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,6ppm;12H; | : 6,6-8,0ppm;8,3ppm: | 8,4ppm: |                             |
|    |         | :             | : mc              | : 11H;mc             | : 1H;s  | : 4H; pic :                 |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : large :                   |
| 20 | COR3433 | : 2,6ppm;4H;s | : 2,7-3,4ppm;12H; | : 6,7-7,8ppm;8,6ppm: | 9,4ppm  | :                           |
|    |         | :             | : mc              | : 11H;mc             | : 1H;s  | : 4H; pic :                 |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : large :                   |
|    | COR3434 | : 2,6ppm;4H;s | : 2,7-3,2ppm;12H; | : 6,6-7,9ppm;8,3ppm: | 9,2ppm  | : 2,2 ppm                   |
| 25 |         | :             | : mc              | : 11H;mc             | : 1H;s  | : 4H; pic : 3H ; s          |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : large : CH <sub>3</sub> C |
|    | COR3435 | : 2,6ppm;4H;s | : 2,7-3,4ppm;12H; | : 6,7-7,4ppm;8,4ppm: | 9,1ppm  | : 3,7 et 3,8                |
|    |         | :             | : mc              | : 10H;mc             | : 1H;s  | : 4H; d : ppm;9H;s          |
| 30 |         | :             | :                 | :                    | :       | : 3 OCH <sub>3</sub>        |
|    | COR3436 | : 2,7ppm;4H;s | : 2,8-3,4ppm;12H; | : 6,8-7,9ppm;8,7ppm: | 9,6ppm  | :                           |
|    |         | :             | : mc              | : 11H;mc             | : 1H;s  | : 4H; pic :                 |
|    |         | :             | :                 | :                    | :       | : large :                   |

35

Les produits faisant l'objet de la présente invention ont subi divers tests pharmacologiques dont nous donnons certains résultats ci-après.

La mortalité induite par ces substances a été déterminée chez la souris Swiss exempte d'organismes pathogènes spécifiques. Les animaux sont stabulés en 40 salle climatisée 24 à 48 heures avant le début de l'expérimentation. Les

substances sont administrées soit par voie intragastrique en solution dans de l'huile d'olive ou du "Tween", soit par voie intrapéritonéale en solution dans du "Tween". Les résultats sont exprimés dans les tableaux I et II par le pourcentage de mortalité en fonction de la dose administrée ou par la dose induisant 50 % de mortalité (DL 50) déterminée par la méthode de Bliss.

L'activité antihistaminique a été déterminée in vitro par la mesure de la concentration entraînant 50 % d'inhibition des contractions induites par l'histamine ( $1.10^{-8}$  g/l) sur iléon de cobaye (CI 50). Elle est représentée dans le tableau III.

Les produits de la présente invention possèdent une activité antisérotinine in vitro. Nous donnons dans le tableau n°IV les doses de substance entraînant in vitro plus de 80 % d'inhibition de la sérotonine.

L'activité antiallergique a été déterminée dans le test de l'anaphylaxie passive cutanée de la façon suivante. On administre à des rats mâles Sprague Dawley par voie intradermique 0,1 ml de sérum riche en IgE. Ce sérum a été fabriqué en sensibilisant des rats Sprague-Dawley par une injection ip d'ovalbumine et de suspension de Bordetella pertussis suivie 20 j après par une nouvelle injection d'ovalbumine. 24 heures après administration du sérum on injecte par voie iv 0,5 ml d'une solution contenant 8,25 mg/kg d'ovalbumine et 26,4 mg/kg de bleu d'Evans dans un tampon pH 7,05. Au bout de 30 mn les animaux sont sacrifiés ; chaque papule est découpée, pesée et mise à incuber pendant 4 j à 37°C dans 15 g de formamide. La quantité de bleu d'Evans contenue dans chaque papule est déterminée par la mesure de la densité optique du mélange. Le produit à tester est administré par voie orale ou intrapéritonéale en suspension homogène en présence de "Tween" 80, 10 mn avant l'injection déclenchante. Son activité est appréciée par le pourcentage de diminution de la quantité de bleu d'Evans ayant diffusé dans la papule. Les DE 50 de certains produits de la présente invention sont indiquées dans le tableau V.

#### TABLEAU I

##### TOXICITE PAR VOIE ORALE

|       |          |           |                              |                                |   |   |   |       |       |          |
|-------|----------|-----------|------------------------------|--------------------------------|---|---|---|-------|-------|----------|
| 35    | Produit: | Solvant : | % de mortalité en fonction : |                                |   |   |   |       | DL 50 |          |
|       | COR      | :         | :                            | de la dose exprimée en mg/kg : |   |   |   |       |       | en mg/kg |
|       | n°       | :         | :                            | -----:                         |   |   |   |       |       |          |
|       | :        | :         | :                            | :300:500:750:1000:1500: 2000 : |   |   |   |       |       |          |
| <hr/> |          |           |                              |                                |   |   |   |       |       |          |
|       | 3412     | :         | huile                        | :                              | : | : | : | 0-10: | 0 :   | :        |
| 40    |          | :         | olive                        | :                              | : | : | : | :     | :     | :        |

|    |      |            |   |     |     |     |      |     |    |                 |
|----|------|------------|---|-----|-----|-----|------|-----|----|-----------------|
|    | 3415 | : huile    | : | :   | 0:  | 50: | 60:  | :   | 70 | :               |
|    |      | : olive    | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
| 5  | 3418 | : "Tween"  | : | :   | 0:  | 20: | 30:  | :   | :  | :               |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    | 3419 | : "Tween"  | : | 20: | 75: | :   | :    | :   | :  | 427 (384 - 474) |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
| 10 | 3420 | : "Tween"  | : | :   | 60: | 75: | 90:  | :   | :  | 523 (440 - 621) |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    | 3421 | : "Tween"  | : | :   | 0:  | 30: | 100: | :   | :  | 792 (746 - 839) |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
| 15 | 3422 | : "Tween"  | : | 0:  | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    | 3425 | : "Tween"  | : | :   | 20: | 90: | 100: | :   | :  | 584 (536 - 637) |
| 20 |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    | 3426 | : "Tween"  | : | :   | 20: | 50: | 100: | :   | :  | 676 (578 - 791) |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
| 25 | 3427 | : "Tween"  | : | :   | 10: | 70  | :    | 80: | :  | :               |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | 733 (623 - 863) |
|    | 3429 | : "Tween"  | : | :   | 10: | 70: | 80:  | :   | :  | 666 (580 - 765) |
|    |      | : 20 %     | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
| 30 | 3431 | : "Tween"  | : | :   | 0:  | 0:  | 30:  | :   | :  | :               |
|    |      | :10 ou 20: | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    |      | : %        | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
| 35 | 3432 | : "Tween"  | : | :   | 0:  | 20: | 50:  | :   | :  | :               |
|    |      | :10 ou 20: | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |
|    |      | : %        | : | :   | :   | :   | :    | :   | :  | :               |

|    |      |            |   |   |     |     |      |   |   |                 |
|----|------|------------|---|---|-----|-----|------|---|---|-----------------|
| 5  | 3433 | :"Tween"   | : | : | 0:  | :   | 0:   | : | : | :               |
|    |      | :10 ou 20: | : | : | :   | :   | :    | : | : | :               |
|    |      | : %        | : | : | :   | :   | :    | : | : | :               |
| 5  | 3434 | :"Tween"   | : | : | 50: | 70: | 100: | : | : | 562 (489 - 644) |
|    |      | : 20 %     | : | : | :   | :   | :    | : | : | :               |
| 10 | 3435 | :"Tween"   | : | : | 0:  | 30: | 90:  | : | : | 864 (807 - 926) |
|    |      | : 20 %     | : | : | :   | :   | :    | : | : | :               |
| 10 | 3436 | :"Tween"   | : | : | 0:  | :   | 0:   | : | : | :               |
|    |      | :10 ou 20: | : | : | :   | :   | :    | : | : | :               |
|    |      | : %        | : | : | :   | :   | :    | : | : | :               |
| 15 |      |            |   |   |     |     |      |   |   |                 |
|    |      |            |   |   |     |     |      |   |   |                 |

TABLEAU IITOXICITE PAR VOIE INTRAPERITONEALE

|    |                      |                       |
|----|----------------------|-----------------------|
| 20 | <u>Produit CORn°</u> | <u>DL 50 en mg/kg</u> |
|    | 3421                 | 254 (236 - 274)       |
|    | 3424                 | 288 (260 - 318)       |
|    | 3425                 | 187 (165 - 212)       |
|    | 3426                 | 185 ( 166 - 207)      |
| 25 | 3427                 | 330 ( 292 - 373)      |

TABLEAU IIIACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE IN VITRO

|    |                      |                                       |
|----|----------------------|---------------------------------------|
| 30 | <u>Produit CORn°</u> | <u>CI 50 en M/1</u>                   |
|    | 3412                 | 4,88 (2,16 - 10,98).10 <sup>-7</sup>  |
|    | 3415                 | 3,23 (2,25 - 4,61).10 <sup>-6</sup> * |
|    | 3418                 | 7,62 (5,33 - 10,91).10 <sup>-7</sup>  |
| 35 | 3419                 | 3,27 (1,95 - 5,46).10 <sup>-6</sup> * |
|    | 3420                 | 2,51 (1,21 - 5,17).10 <sup>-6</sup>   |
|    | 3421                 | 2,81 (1,09 - 7,28).10 <sup>-6</sup>   |
|    | 3422                 | 1,21 (0,742 - 1,98).10 <sup>-5</sup>  |
|    | 3424                 | 1,98 (1,16 - 3,43).10 <sup>-6</sup>   |
| 40 | 3425                 | 3,57 (2,28 - 5,59).10 <sup>-6</sup> * |

|    |                |                                       |
|----|----------------|---------------------------------------|
|    | 3426           | $4,68 (3,64 - 5,98) \cdot 10^{-6} *$  |
|    | 3427           | $8,72 (5,05 - 15,0) \cdot 10^{-6} *$  |
|    | 3429           | $6,08 (3,0 - 12,3) \cdot 10^{-6} *$   |
|    | 3431           | $1,20 (0,543 - 2,70) \cdot 10^{-5} *$ |
| 5  | 3432           | $7,76 (4,73 - 12,7) \cdot 10^{-6} *$  |
|    | 3433           | $3,59 (2,52 - 5,10) \cdot 10^{-6} *$  |
|    | 3434           | $7,02 (5,39 - 9,16) \cdot 10^{-6} *$  |
|    | 3435           | $5,90 (4,61 - 7,54) \cdot 10^{-6} *$  |
|    | 3436           | $2,36 (1,11 - 5,02) \cdot 10^{-6}$    |
| 10 | Prométhazine   | $1,27 (0,761 - 2,12) \cdot 10^{-7} *$ |
|    | Chlorpromazine | $3,63 (2,18 - 4,20) \cdot 10^{-6} *$  |

\* activité mesurée après rinçage.

#### 15 TABLEAU IV

##### ACTIVITE ANTISEROTONINE

|    | <u>Produit n°</u> | <u>Dose active exprimée en g/ml</u> |
|----|-------------------|-------------------------------------|
| 20 | 3412              | $10^{-4}$                           |
|    | 3418              | $5 \cdot 10^{-5}$                   |
|    | 3422              | $2 \cdot 10^{-6}$                   |
|    | 3424              | $2,5 \cdot 10^{-5}$                 |
|    | 3425              | $4 \cdot 10^{-7}$                   |
| 25 | 3427              | $2,5 \cdot 10^{-5}$                 |
|    | cyproheptadine    | $10^{-6}$                           |
|    | miansérine        | $10^{-5}$                           |

#### TABLEAU V

30

##### TEST DE L'ANAPHYLAXIE PASSIVE CUTANEE

|    | <u>Produit n°</u> | <u>DE 50 (mg/kg)</u> | <u>DE 50 (mg/kg)</u> |
|----|-------------------|----------------------|----------------------|
|    |                   | <u>voie po</u>       | <u>voie ip</u>       |
| 35 | COR 3412          | 11,9 (7,9 - 18,2)    | 7,52 (3,31 - 17,38)  |
|    | COR 3415          | $\approx 20$         |                      |
|    | COR 3418          | 5,7 (3,7 - 8,5)      |                      |
|    | COR 3419          | 13,3 (9,3 - 18,6)    | 5,65 (3,24 - 9,77)   |
|    | COR 3420          | 7,12 (4,37 - 11,48)  | 3,85 (2,95 - 5,13)   |
| 40 | COR 3421          | 8,0 (5,62 - 11,22)   | 6,79 (4,79 - 9,55)   |

|    |                |                      |
|----|----------------|----------------------|
|    | COR 3424       | $\simeq 9$           |
|    | COR 3425       | $\simeq 5$           |
|    | COR 3426       | 3,3 (1,35 - 8,13)    |
|    | COR 3427       | 4,5 (3,2 - 6,3)      |
| 5  | COR 3429       | 8,76 (4,07 - 18,62)  |
|    | COR 3431       | 27,5 (20,8 - 36,3)   |
|    | COR 3432       | 43 (32,3 - 56,2)     |
|    | COR 3433       | 17,09 (9,77 - 29,51) |
|    | COR 3434       | 5,34 (3,31 - 8,71)   |
| 10 | COR 3435       | 7,82 (3,89 - 15,49)  |
|    | COR 3436       | 6,29 (4,79 - 8,31)   |
|    | chlorpromazine | 4,9 (2,1 - 11,2)     |
|    | prométhazine   | 2,9 (1,9 - 4,3)      |

15 L'activité psychotrope des produits faisant l'objet de la présente invention est caractérisée par un profil du type neuroleptique avec diminution de l'activité motrice, antagonisme de certains effets de l'amphétamine et de l'apomorphine. L'effet cataleptigène apparaît à des doses élevées.

L'effet des substances sur la motilité est appréciée chez la souris en  
 20 utilisant un actimètre. Les animaux sont placés dans la cage d'activométrie et à partir du nombre de déplacements enregistrés par l'appareil, on obtient pour chaque dose considérée le pourcentage de l'effet observé par rapport au lot témoin. Ces pourcentages sont reportés sur un papier à l'échelle log-probit et la méthode de Litchfield Wilcoxon permet de calculer la dose efficace 50  
 25 sédatrice. Le tableau VI donne les DE 50 sédatrices pour un certain nombre de produits faisant l'objet de l'invention.

TABEAU VI

| 30 | <u>Produit n°</u> | <u>DE 50</u><br><u>sédation</u><br><u>en mg/kg voie ip</u> |
|----|-------------------|------------------------------------------------------------|
|    | COR 3412          | 4                                                          |
|    | COR 3418          | 4                                                          |
| 35 | COR 3419          | 9                                                          |
|    | COR 3420          | 14                                                         |
|    | COR 3421          | 7                                                          |
|    | COR 3422          | 20                                                         |
|    | COR 3424          | 6                                                          |
| 40 | COR 3425          | 12                                                         |

COR 3426

7

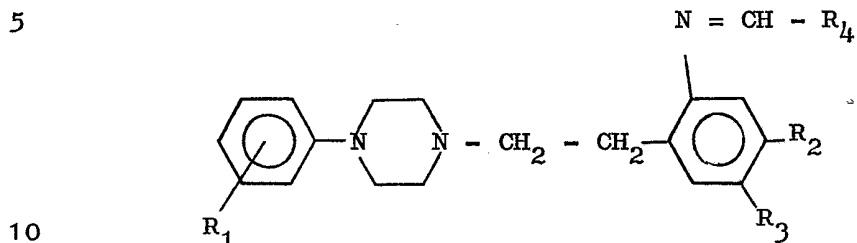
COR 3427

12

- L'effet cataleptigène est recherché chez le rat. Après l'administration intrapéritonéale du produit à tester chaque rat est observé 30 mn, 1h, 2h, 4h et 6h après l'injection et subit à ces échéances de temps les tests du Bouddha et du croisement homolatéral des pattes. On dispose de lots de 6 animaux par dose de produit. Les substances faisant l'objet de la présente invention sont cataleptigènes à des doses voisines des doses léthales (128-256 mg/kg). Les produits de la présente invention antagonisent les redressements et les stéréotypies induits par l'apomorphine chez la souris. Par contre ils n'inhibent pas l'hypothermie induite par l'apomorphine. Les produits de l'invention inhibent la toxicité de groupe induite par l'amphétamine à des doses comprises entre 25 et 100 mg/kg par voie ip.
- Compte tenu de leurs propriétés antihistaminiques, antisérotoninergiques et antianaphylactiques jointes à une faible toxicité, les produits de la présente invention sont utiles en thérapeutique employés seuls ou en association dans le traitement des états allergiques et anaphylactiques tels que l'urticaire, les prurits, les dermatoses, les eczêmas, le rhume de foin, l'oedème de Quincke, la maladie sérique, l'asthme, le choc anaphylactique. Ils peuvent être employés à titre préventif ou curatif dans le traitement du mal des transports. Leurs propriétés psychotropes permettent de les employer seuls ou en association dans le traitement des états névrotiques et psychotiques, des états d'agitation et d'excitation, des manifestations d'agressivité. Ils pourront être administrés par voie orale sous forme par exemple de dragées, comprimés, sirop, ampoules, par voie rectale sous forme de suppositoire, par voie intramusculaire ou intraveineuse ou par voie topique sous forme de pommade ou gel. Les doses administrées varieront selon l'indication et le sujet de 1 à 100 mg/j en 2 à 6 prises pour la voie orale, de 1 à 100 mg/j en 1 ou 2 prises pour la voie rectale, de 0,5 à 50 mg par injection pour les voies parentérales.

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux produits correspondant à la formule générale

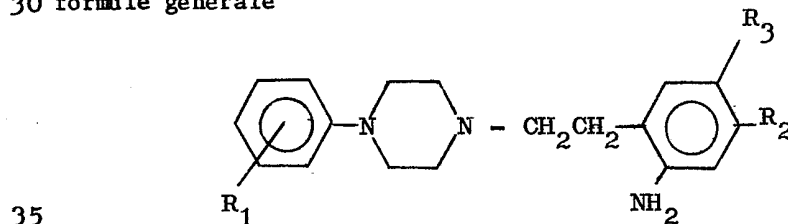


ainsi que leurs sels d'addition non toxiques avec  $R_1 = H$  ou un ou plusieurs substituants situés en ortho, méta ou para tel que  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $Cl$ ,  $OCH_3$ ,  $F$ ;  $R_2$ ,  $R_3$  identiques ou différents =  $H$ , alcoxy inférieur de  $Cl$  à  $C_4$ ,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant constituer ensemble une chaîne  $-O-(CH_2)_n-O-$  avec  $n = 1$  ou  $2$  ou une chaîne  $-O-CH_2-O-CH_2-$ ;  $R_4 =$  phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle de  $Cl$  à  $C_4$ , alcoxy de  $Cl$  à  $C_4$ , trifluorométhyle ou  $R_4 =$  furyle ou thiényl substitué par halogène ou  $CH_3$  ou  $R_4 =$  pyridinyl-2,-3 ou -4.

2 - Nouveaux produits selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_2 = R_3 = H$ .

3 - Nouveaux produits selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble une chaîne  $-O-CH_2-O-$ .

4 - Procédé de préparation des produits selon les revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on chauffe le mélange constitué par une amine de formule générale



dans laquelle  $R_1 = H$  ou un ou plusieurs substituants situés en ortho, méta ou para tel que  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $OCH_3$  ;  $R_2$ ,  $R_3$  identiques ou différents =  $H$ , alcoxy inférieur de  $C1$  à  $C4$ ,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant constituer ensemble une chaîne  $-O-(CH_2)_n-O-$  avec  $n = 1$  ou  $2$  ou une

5 chaîne  $-O-CH_2-O-CH_2-$ , un aldéhyde de formule générale  $R_4-CHO$  dans laquelle  $R_4 =$  phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogéno, alkyle de  $C1$  à  $C4$ , alcoxy de  $C1$  à  $C4$ , trifluorométhyl ou  $R_4 =$  furyle ou thiényle substitué par halogéno ou  $CH_3$  ou  $R_4 =$  pyridinyl-2, -3 ou -4 et un solvant tel que le benzène, en

10 ce que l'eau formée au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un piège de Dean Stark et en ce que le résidu est recristallisé dans un solvant tel qu'un mélange éther éthylique, éther de pétrole.

5 - Nouveau médicament caractérisé en ce que le principe actif est

15 constitué par un produit selon les revendications 1 à 3.

6 - Nouveau médicament utile en thérapeutique psychotrope caractérisé en ce que le principe actif est constitué par un produit selon les revendications 1 à 3.

20

7 - Nouveau médicament utile en thérapeutique allergologique caractérisé en ce que le principe actif est constitué par un produit selon les revendications 1 à 3.

25 8 - Composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif au moins un produit selon les revendications 1 à 3 en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

30

35

40