

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 531 082**

②1 N° d'enregistrement national :

**82 13446**

⑤1 Int Cl<sup>3</sup> : C 07 D 307/90; A 61 K 31/495.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29 juillet 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 5 du 3 février 1984.

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

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE CORTIAL S.A. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Marie-Hélène Creuzet, Claude Feniou,  
Françoise Guichard, Henri Pontagnier et Gisèle Prat.

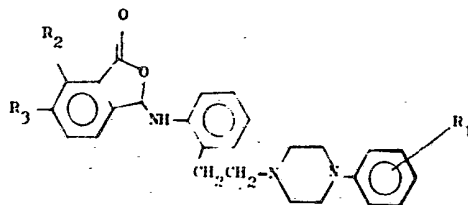
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : M. T. Tajan.

⑤4 Nouvelles ((phényl-4 pipérazinyléthyl)-2-anilino)-3 isobenzofurannones, leur méthode de préparation et leur applica-  
tion thérapeutique.

⑤7 La présente invention concerne de nouvelles ((phényl-4  
pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 isobenzofurannones, leur méthode  
de préparation et leur application thérapeutique.

Ces nouveaux dérivés sont caractérisés par la formule  
générale



dans laquelle R<sub>1</sub> = H ou un ou plusieurs substituants situés en  
ortho, méta ou para tel que CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>  
identiques ou différents = H, OCH<sub>3</sub>. Ces dérivés sont em-  
ployés sous forme de base libre ou de sels non toxiques. On  
les obtient de façon générale par une réaction entre une  
(phénylpipérazinyléthyl)-2 aniline et un aldéhyde aromatique

comportant en ortho de la fonction carboxaldéhyde une fonc-  
tion acide.

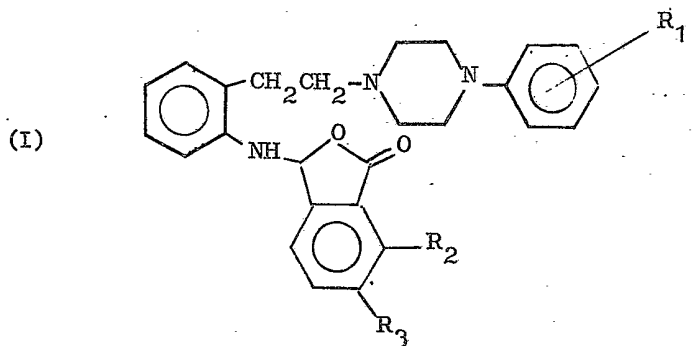
Ces dérivés sont utiles en thérapeutique pour le traitement  
de l'hypertension ou des états allergiques.

FR 2 531 082 - A1

D

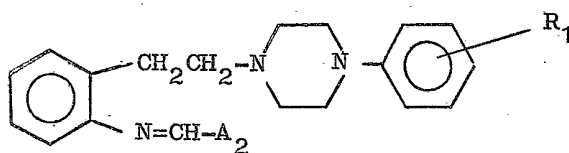
La présente invention concerne de nouvelles benzoisofurannones, leur méthode de préparation ainsi que leur emploi en thérapeutique.

Ces dérivés ont pour formule générale



avec  $R_1 = H$  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 =  $H$  ou  $OCH_3$ . Ces produits peuvent être utilisés sous forme de base libre ou de sels pharmaceutiquement compatibles tels que les chlorhydrates, citrates, benzilates.

On connaissait déjà des imines de structure

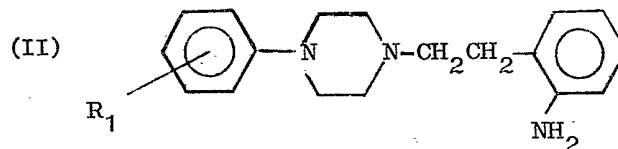


décrites dans le brevet français 81 20563 du 3 novembre 1981. Les produits selon la présente invention du fait de l'existence d'un fragment  $-O-CH-NH-$

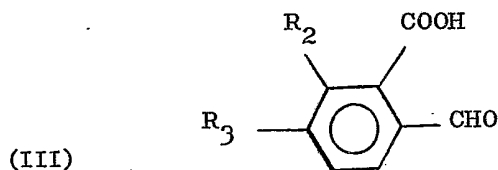
remplaçant la liaison  $-CH=N-$  présente dans les imines possèdent des caractéristiques physicochimiques différentes. Ainsi leur stabilité en milieu acide est plus importante que celle des imines correspondantes. Cela se traduit sur le plan de l'application thérapeutique par des différences notables.

Les (phényl pipérazinyléthyl)-2 anilino isobenzofurannones présentent des propriétés antianaphylactiques, antihistaminiques, antisérotoninergiques, antihypertensives permettant leur emploi en thérapeutique par exemple en allergologie ou en thérapeutique cardiovasculaire.

Les produits selon la formule I sont préparés de façon générale par une réaction de condensation entre des amines de formule générale



amines décrites dans le brevet français n° 81 20564 du 3.11.1981 et un aldéhyde aromatique comportant en ortho de la fonction carboxaldéhyde une fonction acide



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

#### Exemple 1

Synthèse de la ((phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ; nom de code COR 34 30

On chauffe au reflux du benzène sous agitation, le mélange constitué de 0,025 mole de (phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 aniline, 0,023 mole d'acide phthalaldéhydique et 300 à 400 cm<sup>3</sup> de benzène. L'eau est éliminée au fur et à mesure de sa formation à l'aide d'un piège de Dean et Stark ; lorsque la

réaction est complète, le benzène est évaporé ; le résidu d'évaporation est cristallisé dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole. Le solide est filtré et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi le produit de l'exemple 1 avec un rendement de 77 %. Point de fusion 180°C. Masse

- 5 moléculaire 413,5. Microanalyse calculé C 75,52 H 6,57 N 10,16  
O 7,74, ; trouvé C 75,76 H 6,66 N 10,03 H 7,54 ; RMN dans  $\text{CDCl}_3$   
2,3-3,0 ppm, 12 protons, massif complexe ( $\text{CH}_2$ ) ; 6,4-7,7 ppm, 15 protons,  
massif complexe (protons aromatiques +  $\text{NH}-\text{CH}-$ ).

#### 10 Exemple 2

Synthèse de la ((p-méthoxyphényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3  
isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $\text{R}_1 = \text{OCH}_3-4$ ,  
 $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$  ; nom de code COR 34 53.

- 15 Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir  
de paraméthoxyphényl-4 pipérazinyléthyl-2 aniline et d'acide phthalaldéhydrique  
avec un rendement de 62 %. Masse moléculaire 443,5. Microanalyse : calculé C  
73,11 H 6,59 N 9,47 O 10,82 ; trouvé C 72,53 H 6,61 N 9,42 O 11,51.  
RMN dans  $\text{CDCl}_3$  2,1-3,0 ppm, 12 protons, massif complexe ( $\text{CH}_2$ ) ; 3,7  
20 ppm, 3 protons, singulet ( $\text{OCH}_3$ ) ; 6,4-7,8 ppm, 14 protons, massif  
complexe (protons aromatiques +  $-\text{NH}-\text{CH}-$ )

#### Exemple 3

- 25 Synthèse de la ((p-fluorophényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3  
isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $\text{R}_1 = \text{F}-4$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$  ;  
nom de code COR 34 37.

- Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir  
de p-fluorophénylpipérazinyl éthyl-2 aniline et d'acide phthalaldéhydrique avec  
30 un rendement de 84 %. Masse moléculaire 431,5. Point de fusion 184°C.  
Microanalyse : calculé C 72,37 H 6,06 N 9,74 F 4,40 ; trouvé C 72,09  
H 6,35 N 9,51 F 4,41. RMN dans  $\text{CDCl}_3$  2,2-3,0 ppm, 12 protons, massif  
complexe ( $\text{CH}_2$ ) ; 6,4-7,8 ppm, 14 protons, massif complexe (protons  
aromatiques +  $-\text{NH}-\text{CH}-$ )

35

#### Exemple 4

Synthèse de la (((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3  
isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $\text{R}_1 = \text{OCH}_3-2$ ,

- 40  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$  ; nom de code COR 34 41.

Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir de (méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyléthyl-2 aniline et d'acide phthalaldéhydrique avec un rendement de 82 %. Masse moléculaire 443,5. Point de fusion 173°C. Microanalyse : calculé C 73,11 H 6,59 N 9,47 O 10,82 ; trouvé C 72,75  
 5 H 6,58 N 9,42 O 10,59. RMN dans  $\text{CDCl}_3$  2,2-3,1ppm, 12 protons, massif complexe ( $\text{CH}_2$ ) ; 3,7 ppm, 3 protons, singulet ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) ; 6,3-8,0 ppm, 14 protons, massif complexe (protons aromatiques + -NH-CH-)

#### Exemple 5

10

Synthèse de la ((méthyl-2 phényl)-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ -2,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$  ; nom de code COR 34 49.

Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir  
 15 de (méthyl-2 phényl)-4 pipérazinyléthyl-2 aniline et d'acide phthalaldéhydrique avec un rendement de 67 %. Masse moléculaire 427,6. Point de fusion 174°C. Microanalyse : calculé C 75,85 H 6,84 N 9,83 O 7,48 ; trouvé C 75,61 H 6,76 N 9,91 O 7,49. RMN dans  $\text{CDCl}_3$  2,0-3,0 ppm, 15 protons, massif complexe ( $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ) ; 6,3-8,0 ppm, 14 protons, massif complexe (protons  
 20 aromatiques + -NH-CH-).

#### Exemple 6

Synthèse de la diméthoxy-6,7 ((phényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3\text{O}$  ;  
 25 nom de code COR 34 47.

Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir de phényl-4 pipérazinyléthyl-2 aniline et d'acide opianique avec un rendement de 78 %. Masse moléculaire 473,6. Point de fusion 199°C. Microanalyse :  
 30 calculé C 71,01 H 6,60 N 8,87 O 13,51 ; trouvé C 70,59 H 6,60 N 8,75 O 13,84. RMN dans  $\text{DMSO-d}_6$  2,4-3,3 ppm, 12 protons, massif complexe ( $\text{CH}_2$ ) ; 3,6 et 3,8 ppm, 6 protons, singulets ( $2 \text{OCH}_3$ ) ; 6,6-8,1 ppm, 13 protons, massif complexe (protons aromatiques + -NH-CH-)

#### 35 Exemple 7

Synthèse de la diméthoxy-6,7 ((p-fluorophényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 isobenzofurannone ; produit de formule I avec  $\text{R}_1 = \text{F}$ -4,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{OCH}_3$  ; nom de code COR 34 43.

40

Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir de p-fluorophényl-4 pipérazinyléthyl-2 aniline et d'acide opianique avec un rendement de 82 %. Masse moléculaire 493,5. Point de fusion 210°C.

Microanalyse : calculé C 68,42 H 6,15 N 8,54 F 3,86 ; trouvé

- 5 C 68,44 H 6,08 N 8,48 F 3,77. RMN dans le DMSOD<sub>6</sub> 2,4-3,1 ppm, 12 protons, massif complexe (CH<sub>2</sub>) ; 3,6 et 3,8 ppm, 6 protons, singulets (2 OCH<sub>3</sub>) ; 6,5-7,7 ppm, 12 protons, massif complexe (protons aromatiques + -NH-CH-)

#### 10 Exemple 8

Synthèse de la ((p-chlorophényl-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 diméthoxy-6,7 isobenzofurannone ; produit de formule I avec R<sub>1</sub> = Cl-4 R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub> ; nom de code COR 34 42.

- 15 Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir de p-chlorophényl-4 pipérazinyléthyl-2 aniline et d'acide opianique avec un rendement de 58 %. Masse moléculaire 508,0. Point de fusion 199°C.
- Microanalyse calculé C 66,20 H 5,95 N 8,27 O 12,60 Cl 6,98 ; trouvé C 66,08 H 5,98 N 7,83 O 13,27 Cl 6,79. RMN dans le DMSOD<sub>6</sub> 2,4-3,1 ppm, 12 protons, massif complexe (CH<sub>2</sub>) ; 3,6 et 3,8 ppm, 6 protons, singulets (2 OCH<sub>3</sub>) ; 5,6 ppm, 1 proton, dôme (NH) ; 6,6-7,5 ppm, 11 protons, massif complexe (protons aromatiques + -CH-)
- 20

#### Exemple 9

25

Synthèse de la diméthoxy-6,7 (((méthyl-2 phényl)-4 pipérazinyléthyl)-2 anilino)-3 isobenzofurannone ; produit de formule I avec R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>-2 R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub> ; nom de code COR 34 48.

- Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir de ((méthyl-2 phényl)-4 pipérazinyléthyl)-2 aniline et d'acide opianique avec un rendement de 88 %. Masse moléculaire 487,6. Point de fusion 180°C.
- Microanalyse : calculé C 71,43 H 6,82 N 8,62 O 13,12 ; trouvé C 71,42 H 6,86 N 8,69 O 13,27. RMN dans DMSOD<sub>6</sub> 2,2 ppm, 3 protons, singulet (CH<sub>3</sub>-C) ; 2,4-3,2 ppm, 12 protons, massif complexe (CH<sub>2</sub>) ; 3,7-3,8 ppm, 6 protons, singulet (2 OCH<sub>3</sub>) ; 6,6-8,1 ppm, 12 protons, massif complexe (protons aromatiques + -NH-CH-).
- 30
- 35

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

40

La mortalité induite par ces substances a été déterminée chez la souris Swiss exempte d'organisme pathogène spécifique. Les animaux sont stabulés en salle climatisée 24 à 48 heures avant le début de l'expérimentation. Les substances sont administrées soit par voie intragastrique 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.

10 TABLEAU I

## Toxicité par voie orale

|    | *         | * | Doses en mg/kg |        |        |        | * |
|----|-----------|---|----------------|--------|--------|--------|---|
|    | *PRODUIT  |   |                |        |        |        |   |
| 15 | *         | * | 750            | * 1000 | * 2000 | * 3000 | * |
|    | *COR34 30 | * | *              | 0      | *      | 0      | * |
|    | *COR34 37 | * | 0              | *      | 10     | *      | * |
| 20 | *COR34 41 | * | 0              | *      | 10     | *      | * |
|    | *COR34 42 | * | *              | 0      | *      | 0      | * |
| 25 | *COR34 43 | * | *              | 0      | *      | 0      | * |
|    | *COR34 47 | * | *              | 0      | *      | 0      | * |
|    | *COR34 48 | * | *              | 0      | *      | 0      | * |
| 30 | *COR34 49 | * | *              | 0      | *      | 0      | * |
|    | *COR34 53 | * | *              | 0      | *      | 20     | * |

35

40

TABLEAU II

## Toxicité par voie intrapéritonéale

| 5  | *PRODUIT * | DOSE EN mg/kg |      |      |      |      |      |       |               | * DL 50 *        |
|----|------------|---------------|------|------|------|------|------|-------|---------------|------------------|
|    |            | *100          | *200 | *300 | *400 | *500 | *800 | *900  | * 1000        | * en mg/kg *     |
|    | COR34 30   | * 0           | *10  | * 0  | *    | * 0  | *    | *     | *             | *                |
| 10 | COR34 37   | *             | *    | *    | *    | * 20 | *    | *     | * 60          | *                |
|    | COR34 41   | *             | *    | *    | * 0  | * 25 | * 35 | * 50  | * 70          | *873(700-1091) * |
|    | COR34 43   | *             | *    | *    | *    | * 0  | * 0  | *     | * 0           | *                |
| 15 | COR34 47   | *             | *    | *    | *    | * 0  | *    | *     | * 0           | *                |
|    | COR34 48   | *             | *    | *    | *    | * 0  | *    | *     | * 0           | *                |
| 20 | COR34 49   | *             | *    | *    | *    | * 0  | *    | *     | * 20          | *                |
|    | COR34 53   | *             | *    | *    | *    | * 60 | *    | * 100 | *500(429-582) | *                |

25

L'activité antihistaminique a été déterminée in vitro par la mesure de la concentration entraînant 50 % d'inhibition des contractions induites par l'histamine ( $10^{-8}$  g/l) sur iléon de cobaye (CI 50). Ces résultats sont représentés dans le tableau 3. L'antagoniste est administré en même temps que l'agoniste ou avant. Dans ce dernier cas est indiqué dans le tableau 3 le temps de contact entre l'antagoniste et l'organe isolé avant l'introduction de l'agoniste.

35

40



TABLEAU III

## Activité antihistaminique in vitro

|    |               |                                                                        |            |   |
|----|---------------|------------------------------------------------------------------------|------------|---|
| 5  | * PRODUIT     | * CI 50 en M/l                                                         | * Temps de | * |
|    |               | *                                                                      | * contact  | * |
|    | *COR34 30     | * $1,04 \cdot 10^{-6}$ ( $4,91 \cdot 10^{-7}$ - $2,20 \cdot 10^{-6}$ ) | *          | * |
| 10 | *COR34 37     | * $1,55 \cdot 10^{-8}$ ( $1,11 \cdot 10^{-8}$ - $2,17 \cdot 10^{-8}$ ) | * 3 mn     | * |
|    | *COR34 41     | * $3,11 \cdot 10^{-8}$ ( $2,55 \cdot 10^{-8}$ - $3,86 \cdot 10^{-8}$ ) | * 10 mn    | * |
| 15 | *COR34 42     | * $3,3 \cdot 10^{-8}$ ( $2,7 \cdot 10^{-8}$ - $4,01 \cdot 10^{-8}$ )   | * 5 mn     | * |
|    | *COR34 43     | * $3,53 \cdot 10^{-6}$ ( $2,76 \cdot 10^{-6}$ - $4,54 \cdot 10^{-6}$ ) | *          | * |
|    | *COR34 47     | * $2,9 \cdot 10^{-8}$ ( $1,9 \cdot 10^{-8}$ - $4,6 \cdot 10^{-8}$ )    | * 3 mn     | * |
| 20 | *COR34 48     | * $5,5 \cdot 10^{-8}$ ( $3,34 \cdot 10^{-8}$ - $9,04 \cdot 10^{-8}$ )  | * 5 mn     | * |
|    | *COR34 49     | * $8 \cdot 10^{-8}$ ( $6,3 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-7}$ )        | * 10 mn    | * |
| 25 | *COR34 53     | * environ $1,5 \cdot 10^{-6}$                                          | * 5 mn     | * |
|    | *Prométhazine | * $4,93 \cdot 10^{-9}$ ( $3,10 \cdot 10^{-9}$ - $7,83 \cdot 10^{-9}$ ) | * 15 mn    | * |
|    | *Chlorproma-  | * $3,63 \cdot 10^{-6}$ ( $2,18 \cdot 10^{-6}$ - $4,20 \cdot 10^{-6}$ ) | *          | * |
| 30 | * zine        | *                                                                      | *          | * |

Les produits de la présente invention sont des antagonistes compétitifs de l'histamine ; le COR34 30 présente un  $pa_2$  de 7,69, le COR34 37 un  $pa_2$  de 7,86, le COR34 41 un  $pa_2$  de 8,03 et le COR 34 43 un  $pa_2$  de 7,97.

Le tableau n°4 indique l'activité antisérotonine des produits de la présente invention. Cette activité est exprimée par la concentration de substance inhibant in vitro 50 % des contractions induites par la sérotonine ( $5 \cdot 10^{-7}$  g/ml) sur un iléon isolé de cobaye (CI 50)

TABLEAU IV

## Activité antisérotonine

|    |                |                                                                        |            |   |
|----|----------------|------------------------------------------------------------------------|------------|---|
| 5  | * PRODUIT      | * CI 50 en M/l                                                         | * Temps de | * |
|    | *              | *                                                                      | * contact  | * |
|    | *COR34 30      | * $9,33 \cdot 10^{-6}$ ( $5,39 \cdot 10^{-6}$ - $1,62 \cdot 10^{-5}$ ) | * 5 mn     | * |
| 10 | *COR34 37      | * $2,27 \cdot 10^{-5}$ ( $2,16 \cdot 10^{-5}$ - $2,39 \cdot 10^{-5}$ ) | * 5 mn     | * |
|    | *COR34 41      | * $1,26 \cdot 10^{-5}$ ( $9,45 \cdot 10^{-6}$ - $1,70 \cdot 10^{-5}$ ) | * 15 mn    | * |
| 15 | *COR34 43      | * $2,05 \cdot 10^{-5}$ ( $1,45 \cdot 10^{-5}$ - $2,90 \cdot 10^{-5}$ ) | * 3 mn     | * |
|    | *COR34 47      | * $1,97 \cdot 10^{-5}$ ( $1,66 \cdot 10^{-5}$ - $2,38 \cdot 10^{-5}$ ) | * 3 mn     | * |
|    | *COR34 48      | * $6,46 \cdot 10^{-6}$ ( $5,04 \cdot 10^{-6}$ - $8,31 \cdot 10^{-6}$ ) | * 5 mn     | * |
| 20 | *Prométhazine  | * $4,44 \cdot 10^{-7}$ ( $2,69 \cdot 10^{-7}$ - $7,32 \cdot 10^{-7}$ ) | * 3 mn     | * |
|    | Cyproheptadine | * $1,41 \cdot 10^{-7}$ ( $8,56 \cdot 10^{-8}$ - $2,34 \cdot 10^{-7}$ ) | * 3 mn     | * |
| 25 |                |                                                                        |            |   |

In vivo l'activité antihistaminique est déterminée chez le cobaye éveillé dans le test du bronchospasme induit par un aérosol d'histamine à 0,3 %. Les produits sont administrés par voie orale en solution dans du Tween.

30

Sont donnés dans le tableau n° 5 les pourcentages d'animaux protégés au bout de 1 h et 6 h à la dose de 10 mg/kg.

35

40

TABLEAU V

## Activité antihistaminique in vivo

5

10

15

20

25

30

35

40

| *<br>* PRODUIT<br>* | * % d'animaux protégés à |       | * |
|---------------------|--------------------------|-------|---|
|                     | * 1 h                    | * 6 h |   |
| *COR34 30           | * 60                     | * 40  | * |
| *COR34 37           | * 70                     | * 70  | * |
| *COR34 41           | * 90                     | * 60  | * |
| *COR34 43           | * 90                     | * 50  | * |
| *COR43 47           | * 20                     | * 0   | * |
| *COR34 48           | * 40                     | * 10  | * |
| *COR34 49           | * 30                     | * 20  | * |

L'activité antiallergique a été déterminée dans le test de l'anaphylaxie passive cutanée chez le rat Sprague Dawley. L'anaphylaxie est induite par l'administration intradermique d'un sérum riche en IgE puis 24 heures après par l'injection intraveineuse d'une solution contenant de l'ovalbumine et du bleu d'Evans. L'activité des produits à tester administrés per os est appréciée par le pourcentage de diminution de la quantité du bleu d'Evans ayant diffusé au point d'injection. Le tableau n°6 donne exprimées en mg/kg les DE 50 de certains produits de la présente invention.

Les produits de la présente invention ont été testés par voie orale dans le modèle des réactions cutanées induites par administration intradermique d'histamine, de sérotonine ou du composé 48/80 chez le rat.

L'activité des produits est appréciée par le pourcentage de diminution de la quantité de bleu ayant diffusé au point d'injection et les DE 50 exprimées en mg/kg sont données dans le tableau 6.

5 TABLEAU VI

|    | *<br>* PRODUIT | *<br>* ANAPHYLAXIE<br>* passive cutanée | * REACTIONS CUTANÉES INDUITES PAR |                  |                  | * |
|----|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|---|
|    |                |                                         | * histamine                       | * sérotonine     | * 48/80          |   |
| 10 | * COR34 30     | * 3,8(2,5-5,7)                          | * 12,1(8,5-17)                    | * 13,2(8,7-19,9) | * 11,2(7,9-15,9) | * |
|    | * COR34 37     | * 6,4(4,9-8,5)                          | * 9,3(6,6-13,2)                   | * 7,9(6,0-10,5)  | * 9,4(7,1-12,3)  | * |
| 15 | * COR34 41     | * 4,1(2,3-7,1)                          | * 7,9(5,3-12,0)                   | * 14,0(8,7-22,9) | * 10,9(6,3-19,0) | * |
|    | * COR34 42     | * 14,8(9,1-24)                          | *                                 | *                | *                | * |
| 20 | * COR34 43     | * 6,6(4,1-10,7)                         | * 9,1(4,9-17)                     | * 17,1           | * 11,1(7,2-16,6) | * |
|    | *              | *                                       | *                                 | *(13,8-20,9)     | *                | * |

Les produits de la présente invention présentent une activité  
25 antihypertensive dont on donne ci-après quelques exemples.

Ainsi chez le rat spontanément hypertendu vigile le COR 34 41 entraîne  
à 25 mg/kg per os une chute de PA de 18,8 % et à 50 mg/kg une chute de PA  
de 19,3 %. La PA revient à la normale au bout d'une heure à la dose de 25  
30 mg/kg et au bout de 5 heures à la dose de 50 mg/kg. Le COR34 42 à la dose  
de 50 mg/kg entraîne une chute de PA de 15,6 % ; la PA revient à la normale  
au bout de 5 heures. Administré pendant 5 jours par voie orale à des rats  
spontanément hypertendus à raison d'une dose de 50 mg/kg toutes les 12  
heures le COR 34 41 entraîne une chute de la PA, celle-ci se stabilisant à  
35 environ 18 mm Hg au dessous de sa valeur initiale en fin de traitement.  
L'effet des substances sur la motilité a été apprécié par voie orale chez  
la souris en utilisant un actimètre. Les DE 50 sédatives sont de 50 mg/kg  
pour le COR34 30, 10 mg/kg pour le 34 42, 18 mg/kg pour le 34 49, 9 mg/kg  
pour le COR34 48.

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 eczémas, le rhume des foins, 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. Les propriétés antihypertensives permettent de les utiliser seul ou en association avec un diurétique et/ou d'autres médicaments antihypertenseurs dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils seront administrés par exemple par voie orale sous forme de dragées, comprimés, sirop, ampoules, par voie rectale sous forme de suppositoires, par voie intramusculaire ou intraveineuse ou par voie topique sous forme de pommades ou gels. 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.

20

25

30

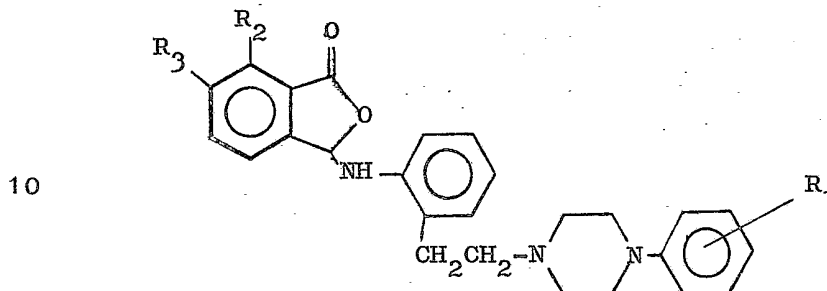
35

40

## REVENDICATIONS

=====

5 1 - Nouveaux produits de formule générale

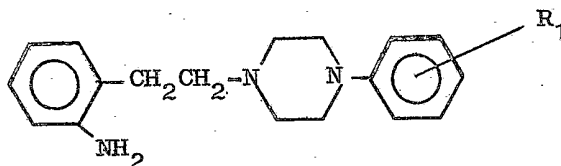


15

ainsi que leurs sels d'addition non toxiques, formule dans laquelle  $R_1 =$   
H ou un ou plusieurs substituants situés en ortho, méta ou para tels que  
 $CH_3$ ,  $CF_3$ , F, Cl,  $OCH_3$ ;  $R_2$ ,  $R_3$  identiques ou différents = H ou  
20  $OCH_3$ .

2 - Procédé de préparation des produits selon la revendication 1  
caractérisé en ce que l'on chauffe le mélange constitué d'une amine de  
formule

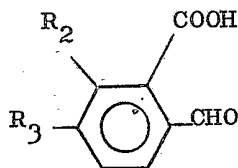
25



30

avec  $R_1 =$  H ou un ou plusieurs substituants situés en ortho, méta ou para  
tels que  $CH_3$ ,  $CF_3$ , F, Cl,  $OCH_3$ , d'un aldéhyde de formule

35



avec  $R_2$ ,  $R_3$  identiques ou différents = H ou  $OCH_3$

et d'un solvant tel que le benzène, l'eau étant éliminée au fur et à mesure  
40 de la réaction.

3 - Nouveau médicament caractérisé en ce que le principe actif est constitué par au moins un produit selon la revendication 1.

5 4 - Nouveau médicament utile en thérapeutique allergologique caractérisé en ce que le principe actif est constitué par au moins un produit selon la revendication 1

10 5 - Nouveau médicament utile dans le traitement de l'hypertension caractérisé en ce que le principe actif est constitué par au moins un produit selon la revendication 1.

15 6 - Composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif au moins 1 produit selon la revendication 1 en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

20

25

30

35

40