

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 29 novembre 1982.

③0 Priorité

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

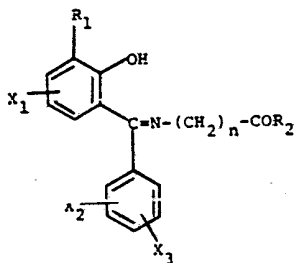
⑦2 Inventeur(s) : Jean-Pierre Kaplan, Bernard Raizon, Michel Peynot et Michel Mangane.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre.

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

⑤7 Dérivés benzylidéniques répondant à la formule :

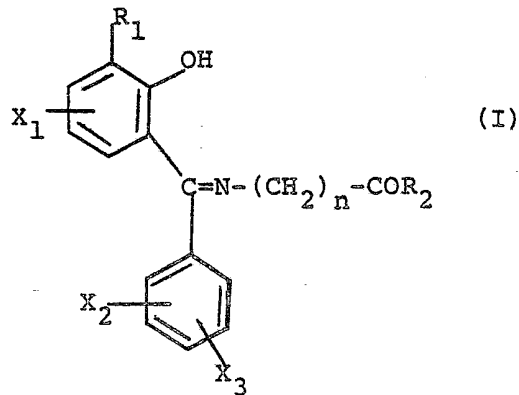


dans laquelle  $n$  est un nombre entier allant de 1 à 12,  $R_1$  représente un radical alkyle ou alcényle droit ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone,  $R_2$  représente un radical  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $OM$  ( $M$  = métal alcalin ou alcalinoterreux),  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthoxy ou un radical ( $C_{1-4}$ ) alkyle droit ou ramifié.

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

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

5



10 dans laquelle

$n$  est un nombre entier allant de 1 à 12,

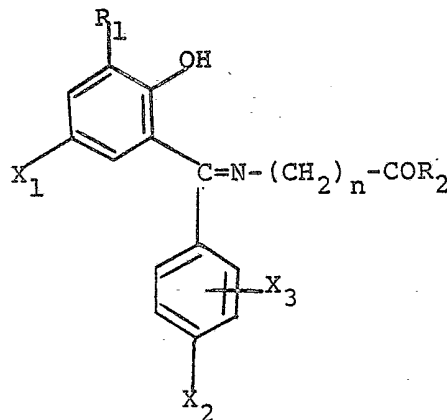
$R_1$  représente un radical alkyle ou alcényle droit ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone,

15  $R_2$  représente un radical  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $OM$  ( $M$  = métal alcalin ou alcalinoterreux),

$X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthoxy ou un radical  $(C_{1-4})$  alkyle droit ou ramifié.

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

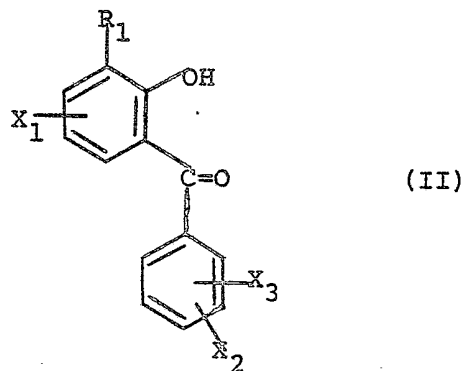
25



- 5 dans laquelle les substituants ont les significations données ci-dessus et plus particulièrement les composés dans lesquels  $X_1$  est un atome de chlore ou le radical méthyle,  $X_2$  est un atome de chlore ou le radical méthyle,  $X_3$  est un atome d'hydrogène,
- 10 et parmi ceux-ci les composés de choix sont ceux dans lesquels  $n$  est égal à 3 et  $R_1$  est un radical éthyle, n-propyle, n-butyle ou n-hexyle.

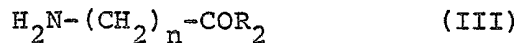
Selon l'invention, on peut préparer les composés de l'invention de la manière suivante :

- 15 on fait réagir une benzophénone de formule (II)



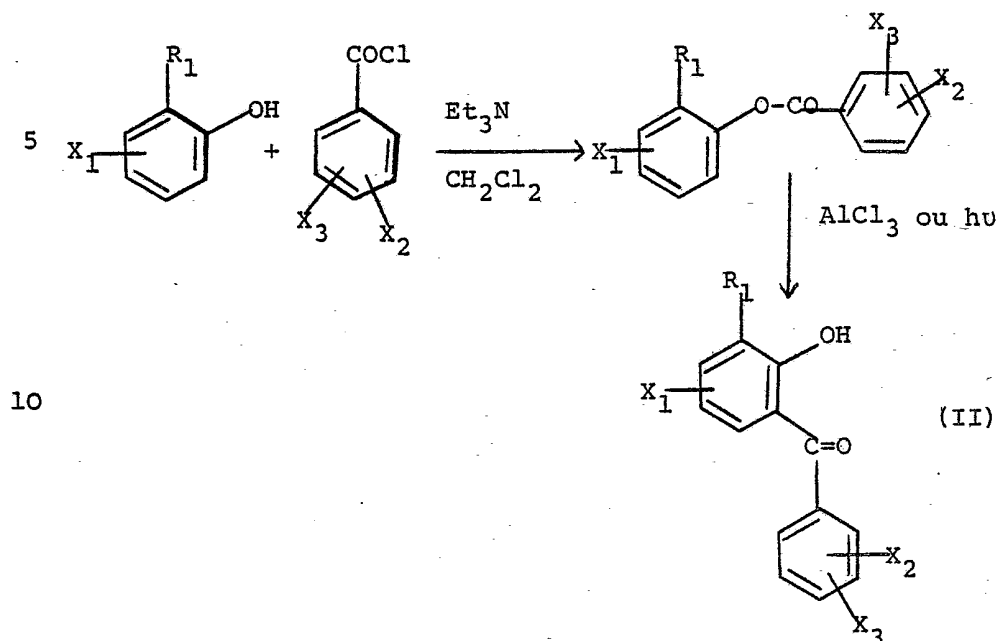
20

avec un composé de formule (III)



- éventuellement sous forme de sel tel que le chlorhydrate ;
- 25 à une température de 20 à 120°C, dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol ou le mélange méthanol/toluène, en présence d'une base telle que l'éthylate ou le méthylate de sodium. Les composés (I,  $R_2 = NH_2$ ) peuvent être également préparés à partir des composés (I,  $R_2 = OH$ ) par amidification
- 30 par le carbonyldiimidazole et l'ammoniac.

Les benzophénones de départ sont nouvelles et sont préparées, par exemple, selon le schéma réactionnel suivant :



Les exemples suivants illustrent l'invention.

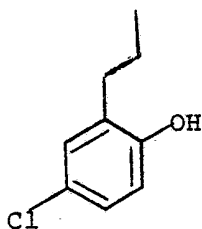
- 15 Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

Exemple 1 [[(chloro-5 hydroxy-2 n-propyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthylène] amino] -4 butanamide.

[ $X_1 = 5\text{-Cl}$   $X_2 = 4\text{-Cl}$   $X_3 = \text{H}$   $n = 3$   $R_1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$   $R_2 = \text{NH}_2$ ]

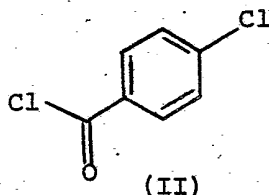
- 20 1. (chloro-5 hydroxy-2 n-propyl-3 phényl) (chloro-4 phenyl) méthanone.

A une solution agitée de 21 g (0,123 mole) de phénol (I)



(I)

dans 1,3 l de chlorure de méthylène, on ajoute 17,15 ml  
 (0,123 mole) de triéthylamine et on chauffe à reflux. On  
 arrête le chauffage et introduit lentement dans la solution,  
 de façon à maintenir le reflux 21,54 g (0,123 mole) de chlo-  
 5 rure d'acide (II)



dissous dans 100 ml de chlorure de méthylène. Ensuite, on  
 10 chauffe à reflux pendant 8H. On laisse les produits en con-  
 tact pendant la nuit. Puis on ajoute à la solution 500 ml  
 d'eau froide. On décante et lave la phase organique 1 fois  
 avec 250 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium  
 et 1 fois avec 250 ml d'eau.

15 On sèche la phase organique sur  $MgSO_4$ , filtre et évapore à  
 sec le filtrat. On obtient une huile qui cristallise par  
 trituration dans 120 ml d'éther de pétrole.

On filtre, essore et redissout les cristaux dans 300 ml  
 d'éther de pétrole à l'ébullition. On traite pendant 15 mn  
 20 en agitant avec 2 g de charbon végétal, on filtre à chaud  
 et concentre le filtrat jusqu'à un volume d'environ 150 ml.  
 Par refroidissement, l'ester cristallise. On le filtre,  
 essore et sèche au dessiccateur.

F = 49-50°C

25 Sous une hotte bien ventilée, on chauffe à 100°, en agitant,  
 29,7 g (0,096 mole) de chloro-4 benzoate de (chloro-4 propyl-2)-  
 phényle et y ajoute par portions, en 10 mn, 29,7 g (0,223  
 mole) de chlorure d'aluminium. Puis on chauffe au bain d'huile,  
 en agitant toujours, jusqu'à 160° et reste 15 mn à cette tem-  
 30 pérature avant de laisser le milieu réactionnel se refroidir  
 jusqu'à 50°. On refroidit alors à la carboglace pendant 1H,  
 on brise le solide obtenu et le broie finement au mortier.  
 Ensuite, on hydrolyse le complexe, sous forme de poudre, en  
 le versant peu à peu dans un mélange fortement agité de 1 l  
 35 d'eau, 500 g de glace et 300 ml d'acide chlorhydrique concentré.

On extrait avec en tout 3 l de chlorure de méthylène, on lave la couche organique avec 500 ml d'eau, décante, sèche sur  $MgSO_4$ , filtre et concentre le filtrat jusqu'à un volume d'environ une centaine de ml. Le produit brut est alors purifié  
 5 par passage sur colonne de 700 g de silice en éluant avec 3 l de chlorure de méthylène. Les bonnes fractions sont séchées sur  $MgSO_4$ , on filtre et évapore à sec le filtrat. L'huile obtenue cristallise dans 150 ml d'éther de pétrole. On filtre sur fritté, essore et sèche au dessiccateur.

10 F = 55-56°C

2. CC(C)C(NC1=CC=CC=C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)C(O)C3=CC=CC=C3

On évapore à sec (bain à 100°) un mélange de 6,2 g (0,020 mole) de la cétone obtenue précédemment, 3,05 g (0,022 mole) de  
 15 chlorhydrate d'amino-4 butanamide et de 1,25 g (0,22 mole) de méthylate de sodium dans 600 ml de méthanol. Puis on introduit dans le ballon 600 ml d'éthanol et on évapore à sec dans les mêmes conditions. On évapore à nouveau 600 ml d'éthanol, sous pression réduite à la fin de l'évaporation.  
 20 Le résidu dissous dans 300 ml de chlorure de méthylène est lavé avec 100 ml d'eau. On décante, sèche la phase organique sur  $MgSO_4$ , filtre et évapore à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est dissous dans 15 ml d'acétate d'éthyle chaud. On introduit dans la solution environ 100 ml d'éther  
 25 (jusqu'à l'apparition d'un léger trouble). Par refroidissement, l'amide (IX) cristallise. On filtre sur fritté, lave avec 20 ml d'éther, essore et sèche au dessiccateur chauffant à 60°.

F = 130-131°C



Exemple 3 Acide [[(chloro-5 hydroxy-2 tertibutyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthylène]amino]-4 butanoïque et son sel de sodium.

$[x_1 = 5\text{-Cl} \quad x_2 = 4\text{-Cl} \quad x_3 = \text{H} \quad n = 3 \quad R_1 = t\text{-C}_4\text{H}_9, R_2 = \text{OH} \text{ et } \text{ONa}]$

5 1. (chloro-5 hydroxy-2 tertibutyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone.

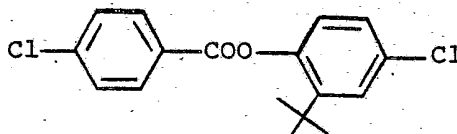
1.1. A une solution de 57 g (0,309 mol) de chloro-4 tertibutyl-2 phénol, de 32,3 g (0,32 mol) de triéthylamine et de 3,7 g (0,03 mol) de diméthylamino-4 pyridine dans 800 cm<sup>3</sup> d'éther, on ajoute goutte à goutte une solution de 56 g (0,32 mol) de chlorure de p-chloro-benzoyle dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther.

Après 6 h d'agitation à la température ambiante et une nuit au repos, on ajoute 500 cm<sup>3</sup> d'eau.

15 La phase organique est lavée par une solution de carbonate de sodium puis à l'eau.

Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation, on obtient un résidu que l'on recristallisé dans de l'éther de pétrole.

Le composé de formule



20 fond à 103 - 104°C.

1.2. Dans un réacteur photochimique "Hanovia" équipé d'une lampe à mercure de 100 watts, on introduit une solution de 4,5 g (0,0139 mol) de l'ester précédant dans 200 cm<sup>3</sup> de benzène pur.

25 On irradie sous agitation magnétique et sous atmosphère d'azote durant 32 heures.

Après évaporation du benzène, le résidu est chromatographié sur colonne afin d'isoler le produit (Kieselgel 40 Merck ; éluant : éther de pétrole/chlorure de méthylène 9/1).

30 La fraction pure est distillée au tube à boules.

On obtient la (chloro-5 hydroxy-2 tertio-butyl-3 phényl)  
(chloro-4 phényl) méthanone.

$$F = 86,5 - 7^{\circ}\text{C}$$

2. Acide [[(chloro-5 hydroxy-2 tertio-butyl-3 phényl)  
5 (chloro-4 phényl) méthylène] amino]-4 butanoïque et son sel de sodium.

A 25 cm<sup>3</sup> d'une solution d'éthylate de sodium contenant 1,3 mmol de sodium, on ajoute 0,128 g (1,24 mmol) d'acide amino-4 butyrique et 0,4 g (1,24 mmol) de (chloro-5 hydroxy-2 tertio-  
10 butyl-3 phényl) (chloro-4 phényl) méthanone.

On distille 15 cm<sup>3</sup> d'alcool assez lentement, et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu puis redistille 15 cm<sup>3</sup> d'alcool.

Après évaporation à sec, on dissout le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau et on acidifie par de l'acide citrique à pH = 4.

- 15 On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium.

Après évaporation de l'extrait, le résidu est recristallisé dans de l'heptane, puis lavé au pentane.

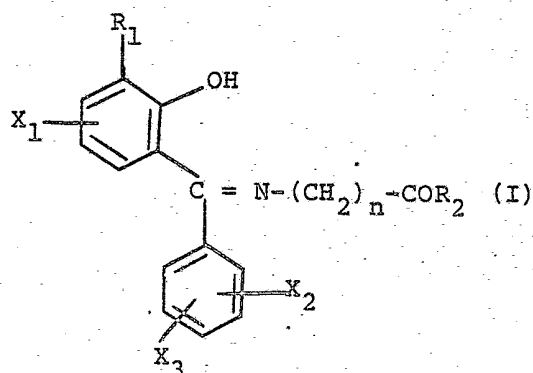
$$F = 118 - 9^{\circ}\text{C} \text{ et } F = 125 - 6^{\circ}\text{C}$$

- 20 A une solution de 1 g (2,45 mmol) de l'acide dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu, on ajoute 7,23 cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique d'éthylate de sodium à 0,332 mol/litre (soit 2,4 mmol). Après évaporation à sec, l'huile est dissoute à froid dans 10 cm<sup>3</sup> de cyclohexane. Le sel de sodium cristallise lentement.
- 25 Après filtration et lavage par le pentane, séchage à 100°C sous vide pendant 8 heures, on obtient le sel.

$$F = 245^{\circ}\text{C} \text{ (déc.)}$$

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

TABLEAU (I)



10

15

20

25

| Composé | n | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>    | X <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub>  | F(°C)     |
|---------|---|-------------------|-------------------|----------------|----------------------------------|-----------------|-----------|
| 1       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | NH <sub>2</sub> | 130-131   |
| 2       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NH <sub>2</sub> | 128-130   |
| 3       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | ONa             | >250      |
| 4       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | OCa/2           | 245(dec)  |
| 5       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | OMg/2           | 165-175   |
| 6       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | ONa             | 207-209   |
| 7       | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NH <sub>2</sub> | 190-192   |
| 8       | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | OH              | 61,5-62   |
| 9       | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | NH <sub>2</sub> | 130,5-131 |
| 10      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | ONa             | 181-182   |
| 11      | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | NH <sub>2</sub> | 132-133   |
| 12      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | NH <sub>2</sub> | 92-92,5   |
| 13      | 2 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NH <sub>2</sub> | 167-168   |
| 14      | 1 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | ONa             | 200-201   |
| 15      | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | NH <sub>2</sub> | 120,5-121 |
| 16      | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | ONa             | 204-205   |
| 17      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | NH <sub>2</sub> | 116-117   |
| 18      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | NH <sub>2</sub> | 153-155   |

TABLEAU I (suite. 1)

| Composé | n | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>    | X <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub>  | F(°C)       |
|---------|---|-------------------|-------------------|----------------|----------------------------------|-----------------|-------------|
| 19      | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NH <sub>2</sub> | 110-111     |
| 20      | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | ONa             | 215         |
| 5 21    | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | ONa             | > 250       |
| 22      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | ONa             | 244 (dec)   |
| 23      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | NH <sub>2</sub> | 105-107     |
| 24      | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | ONa             | 200-202     |
| 25      | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | NH <sub>2</sub> | 146-147     |
| 10 26   | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | NH <sub>2</sub> | 139,5-140   |
| 27      | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | ONa             | 210-212     |
| 28      | 2 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | ONa             | 195         |
| 29      | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | NH <sub>2</sub> | 142-142,5   |
| 30      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | ONa             | 202-204     |
| 15 31   | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | ONa             | 180-185     |
| 32      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | ONa             | > 250 (dec) |
| 33      | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | NH <sub>2</sub> | 114-115     |
| 34      | 1 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | NH <sub>2</sub> | 144,5-145   |
| 35      | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | ONa             | 196-197     |
| 20 36   | 4 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>  | NH <sub>2</sub> | 145-146     |
| 37      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | OH              | 96,5-97,7   |
| 38      | 4 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | ONa             | 190-196     |
| 39      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | ONa             | 138         |

TABLEAU I (suite 2)

| Composé | n  | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub>                  | X <sub>3</sub>                  | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub>                  | F(°c)                   |         |
|---------|----|----------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------|
| 40      | 1  | 5-Cl           | 4-Cl                            | H                               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | NH <sub>2</sub>                 | 145-146                 |         |
| 41      | 2  | 5-Cl           | 4-Cl                            | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | NH <sub>2</sub>                 | 147-148                 |         |
| 5       | 42 | 3              | 5-Cl                            | 4-CH <sub>3</sub>               | H                                   | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | ONa                     | >250    |
| 43      | 2  | 5-Cl           | 4-Cl                            | H                               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | NH <sub>2</sub>                 | 136,5-137,5             |         |
| 44      | 3  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | ONa                             | 140-144                 |         |
| 45      | 1  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | ONa                             | >250                    |         |
| 46      | 2  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | NH <sub>2</sub>                 | 130 et 138              |         |
| 10      | 47 | 3              | 5-Cl                            | 4-CH <sub>3</sub>               | H                                   | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | NH <sub>2</sub>         | 123-124 |
| 48      | 3  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>    | OH                              | 69-70                   |         |
| 49      | 3  | 5-F            | 4-Cl                            | H                               | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub>                 | 116,1                   |         |
| 50      | 3  | 5-Cl           | 2-B1                            | H                               | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub>                 | 115,7-116,8             |         |
| 51      | 3  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | OH                              | 119-120                 |         |
| 15      | 52 | 1              | 5-Cl                            | 4-CH <sub>3</sub>               | H                                   | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | NH <sub>2</sub>         | 142-143 |
| 53      | 1  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | ONa                             | 201-203                 |         |
| 54      | 2  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | ONa                             | 211-213                 |         |
| 55      | 3  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | NH <sub>2</sub>                 | 113,5-114,5             |         |
| 56      | 1  | 5-Cl           | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | ONa                             | 249-250                 |         |
| 20      | 57 | 3              | 5-Cl                            | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa                     | >225    |
| 58      | 1  | 5-Cl           | 4-CH <sub>3</sub>               | H                               | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | NH <sub>2</sub>                 | 135,5-136,5<br>et 155,5 |         |
| 59      | 2  | 5-Cl           | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | ONa                             | 256-257                 |         |
| 60      | 3  | 5-Cl           | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | NH <sub>2</sub>                 | 162-163                 |         |

TABLEAU I (suite 3)

| Composé | n | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>                   | X <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | F(°C)    |
|---------|---|-------------------|----------------------------------|----------------|---|-----------------|----------|
| 61      | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | NH <sub>2</sub> | 143-144  |
| 62      | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 143-145  |
| 5 63    | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 171-173  |
| 64      | 2 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa             | 212-213  |
| 65      | 1 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa             | 177-178  |
| 66      | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa             | 170      |
| 67      | 1 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 132-133  |
| 10 68   | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 135-136  |
| 69      | 2 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 163-164  |
| 70      | 1 | 5-Cl              | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 139-140  |
| 71      | 2 | 5-Cl              | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 146-147  |
| 72      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | NH <sub>2</sub> | 166-167  |
| 15 73   | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | NH <sub>2</sub> | 153-154  |
| 74      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa             | 265-267  |
| 75      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | ONa             | 245(dec) |
| 76      | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa             | 238-240  |
| 77      | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | ONa             | 258-260  |
| 20 78   | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | -CH <sub>2</sub> - $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}=\text{CH}_2 \end{matrix}$ | NH <sub>2</sub> | 135-136  |
| 79      | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | NH <sub>2</sub> | 136-137  |
| 80      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | -CH <sub>2</sub> - $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}=\text{CH}_2 \end{matrix}$ | OH              | 141-142  |
| 81      | 3 | 5-Cl              | 4-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NH <sub>2</sub> | 156-157  |

TABLEAU I (suite 4)

| Composé | n | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>                   | X <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | F(°C)       |
|---------|---|-------------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|-------------|
| 82      | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | ONa            | 271-273     |
| 83      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | ONa            | 190(déc.)   |
| 5 84    | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | OH             | 153-154     |
| 85      | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 145-147     |
| 86      | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 114-116     |
| 87      | 3 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | OH             | 118-119     |
| 88      | 2 | 5-Cl              | 4-Cl                             | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 148-150     |
| 10 89   | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 85-86       |
| 90      | 1 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 152-153     |
| 91      | 2 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 94-95       |
| 92      | 2 | 5-Cl              | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 105-106     |
| 93      | 3 | 5-Cl              | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 83-84       |
| 15 94   | 1 | 5-Cl              | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OH             | 179-180     |
| 95      | 2 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | OH             | 118,5-119,5 |
| 96      | 1 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | OH             | 158(dec)    |
| 97      | 1 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | H              | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | OH             | 163(dec)    |

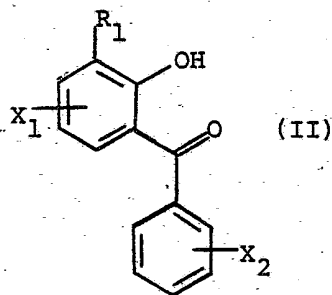
F = 130-131°C

TABLEAU I (suite 5)

| Composé | n | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>    | X <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub> | F (°C)    |
|---------|---|-------------------|-------------------|----------------|----------------------------------|----------------|-----------|
| 105     | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | OH             | 171-172   |
| 106     | 2 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | OH             | 132-133   |
| 5 107   | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | OH             | 175-176   |
| 108     | 3 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | OH             | 107-108   |
| 109     | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | OH             | 160-163   |
| 110     | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | OH             | 119-121   |
| 111     | 3 | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | OH             | 115-116   |
| 10 112  | 1 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | OH             | 156-157   |
| 113     | 1 | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | OH             | 146-146,5 |
| 114     | 2 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | OH             | 149,5-150 |
| 115     | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | OH             | 88,5-91   |
| 116     | 3 | 5-Cl              | 4-Cl              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | OH             | 131-132   |

Les benzophénones de départ (II) sont représentées dans le tableau II suivant.

TABLEAU II



| Composé | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>                   | R <sub>1</sub>                      | Caractéristiques                             |
|---------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| 1       | 5-Cl              | 4-Cl                             | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | F=55-56°C                                    |
| 2       | 5-Cl              | 4-Cl                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | F=47-49°C                                    |
| 3       | 5-Cl              | 4-Cl                             | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>    | huile Eb=204°C<br>(0,1Torr)                  |
| 4       | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | F=38-39°C                                    |
| 5       | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>    | huile, Eb=192°C<br>(0,1Torr)                 |
| 6       | 5-Cl              | 4-Cl                             | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | huile, Eb=168-170°C<br>(0,03Torr)            |
| 7       | 5-Cl              | 4-Cl                             | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | F=65-66°C                                    |
| 8       | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | F=63-64°C                                    |
| 9       | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | F=71-72°C                                    |
| 10      | 5-F               | 4-Cl                             | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | F=44,6°C                                     |
| 11      | 5-Cl              | 2-Br                             | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | huile  |
| 12      | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | huile, Eb=148-150°C<br>(0,06Torr)            |
| 13      | 5-Cl              | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | huile, n <sub>D</sub> <sup>21</sup> = 1,6060 |
| 14      | 5-CH <sub>3</sub> | 4-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | huile, n <sub>D</sub> <sup>21</sup> = 1,5861 |

TABLEAU II (suite I)

| Composé | X <sub>1</sub>    | X <sub>2</sub>                   | R <sub>1</sub>   | Caractéristiques |
|---------|-------------------|----------------------------------|--|------------------|
| 15      | 5-Cl              | 4-Cl                             | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | F=54-55°C        |
| 16      | 5-Cl              | 4-Cl                             | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | F=86,5-87°C      |
| 17      | 5-Cl              | 4-CH <sub>3</sub>                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | F=53-55°C        |
| 18      | 5-Cl              | 4-Cl                             | $\begin{array}{l} \text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \end{array}$ | F=45-47°C        |
| 19      | 5-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | F=110-111°C      |
| 20      | 5-Cl              | 4-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | F=42-43°C        |

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

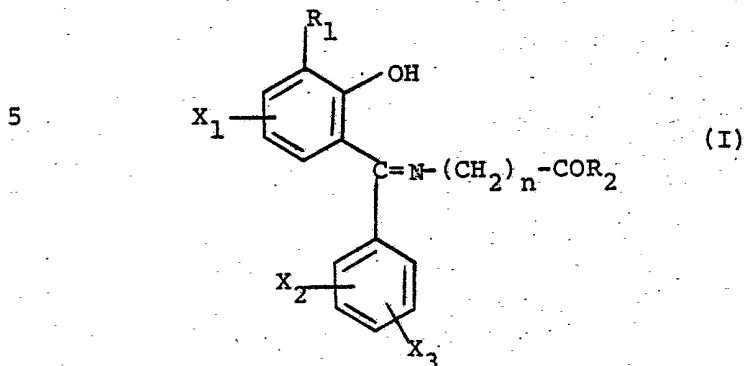
Les composés de l'invention sont actifs comme antidépresseurs et anticonvulsivants et possèdent également des propriétés anxiolytiques, analgésiques et antiinflammatoires. Il sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement de diverses maladies du système nerveux central, par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

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

La posologie quotidienne peut aller de 100 à 3000 mg.

## Revendications

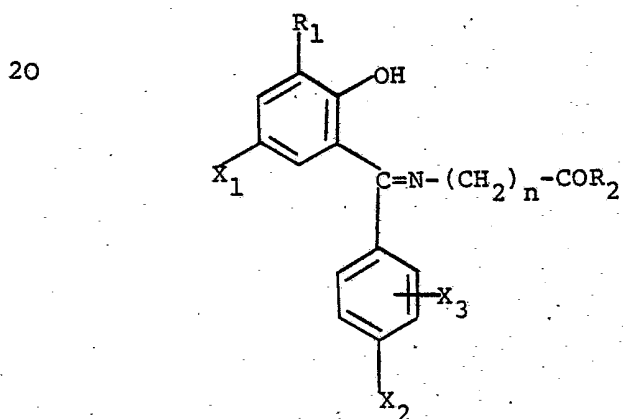
1. Dérivés benzylidéniques répondant à la formule (I)



dans laquelle

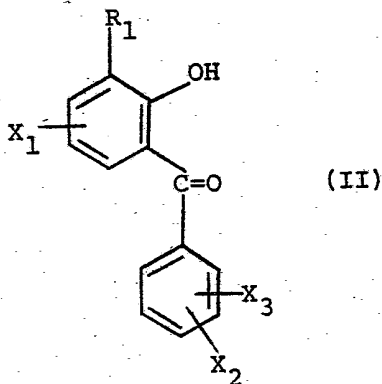
- 10 n est un nombre entier allant de 1 à 12,  
 R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ou alcényle droit ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone,  
 R<sub>2</sub> représente un radical NH<sub>2</sub>, OH, OM (M = métal alcalin ou alcalinoterreux),  
 15 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et X<sub>3</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthoxy ou un radical (C<sub>1-4</sub>)alkyle droit ou ramifié.

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

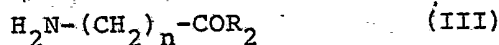


- 25 dans laquelle les substituants ont les significations données dans la revendication 1.

3. Dérivés selon la revendication 2, dans lesquels  
 $X_1$  est un atome de chlore ou le radical méthyle,  
 $X_2$  est un atome de chlore ou le radical méthyle,  
 $X_3$  est un atome d'hydrogène.
- 5 4. Dérivés selon la revendication 3, dans lesquels  
 $n$  est égal à 2 ou 3 et  $R_1$  est un radical éthyle, n-propyle,  
n-butyle, n-pentyle ou n-hexyle.
5. L'acide [[(chloro-5 hydroxy-2 n-propyl-3 phényl) (chloro-4  
phényl) méthylène] amino] -4 butanoïque et ses sels alcalins  
10 et alcalinoterreux et son amide.
6. L'acide [[(chloro-5 hydroxy-2 éthyl-3 phényl) (chloro-4 phényl)  
méthylène] amino] -4 butanoïque et ses sels alcalins et alca-  
linoterreux et son amide.
7. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication  
15 1, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir une benzophénone  
de formule (II)



avec un composé de formule (III)

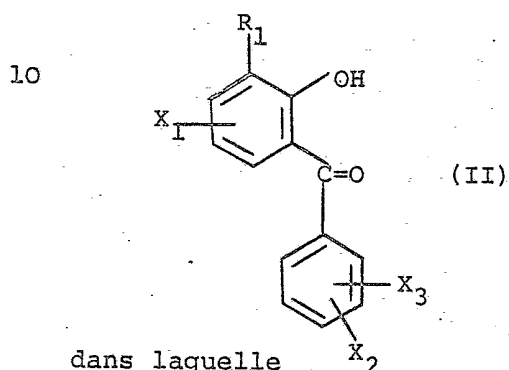


- 25 éventuellement sous forme de sel tel que le chlorhydrate ;  
à une température de 20 à 120°C, dans un solvant tel que le  
méthanol, l'éthanol ou le mélange méthanol/toluène, en présence  
d'une base, telle que l'éthylate ou le méthylate de sodium.

8. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.

10. Benzophénones utiles pour la préparation des composés spécifiés dans la revendication 1 et répondant à la formule (II)



15  $R_1$  représente un radical alkyle ou alcényle droit ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone,  
 $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthoxy ou un radical  $(C_{1-4})$ alkyle droit ou ramifié.