



N° 898.323

Classif. Internat.: C07C/A61K

Mis en lecture le:

28-05-1984

LE Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 28 novembre 19 83 à 15 h. 25*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : SYNTHELABO
58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13 (France)

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Dérivés benzylidéniques alkylés, leur préparation
et leur application en thérapeutique
(Inv. : J.- P. Kaplan, B. Raizon, M. Peynot et M. Mangane)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en France le 29 novembre 1982, n° 82 19981

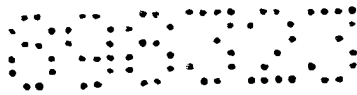
Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 28 mai 1984
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS



MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

SYNTHELABO

pour :

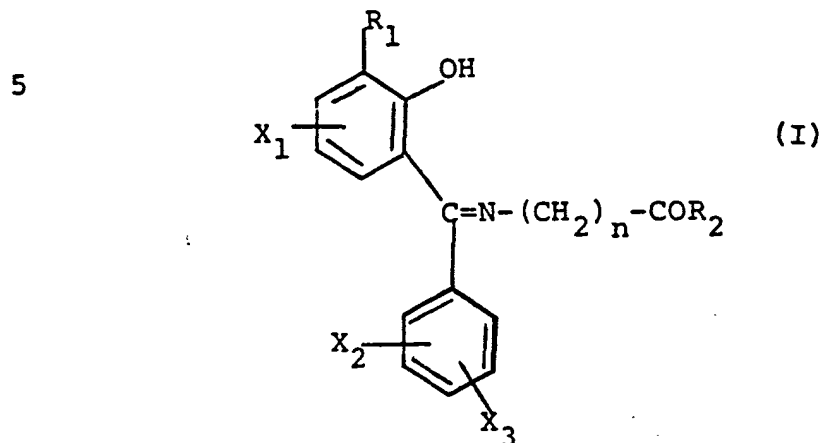
"Dérivés benzylidéniques alkylés, leur préparation et leur application en thérapeutique"

Priorité d'une demande de brevet déposée en France le 29 novembre 1982, sous le N° 82 19981.

Inventeurs : KAPLAN Jean-Pierre, RAIZON Bernard,
PEYNOT Michel et MANGANE Michel

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)



10 dans laquelle

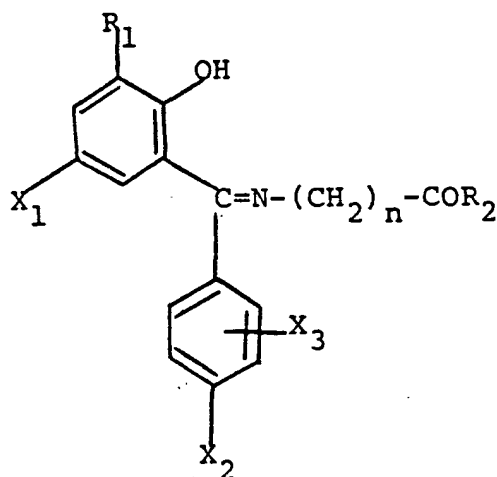
n est un nombre entier allant de 1 à 12,

R₁ représente un radical alkyle ou alcényle droit ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone,

15 R₂ représente un radical NH₂, OH, OM (M = métal alcalin ou alcalinoterreux),

X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthoxy ou un radical (C₁₋₄)alkyle droit ou ramifié.

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

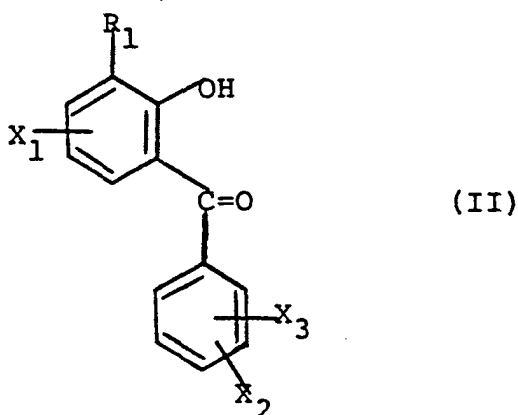


✓

- 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.

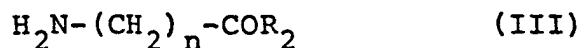
Selon l'invention, on peut préparer les composés de l'invention de la manière suivante :

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



20

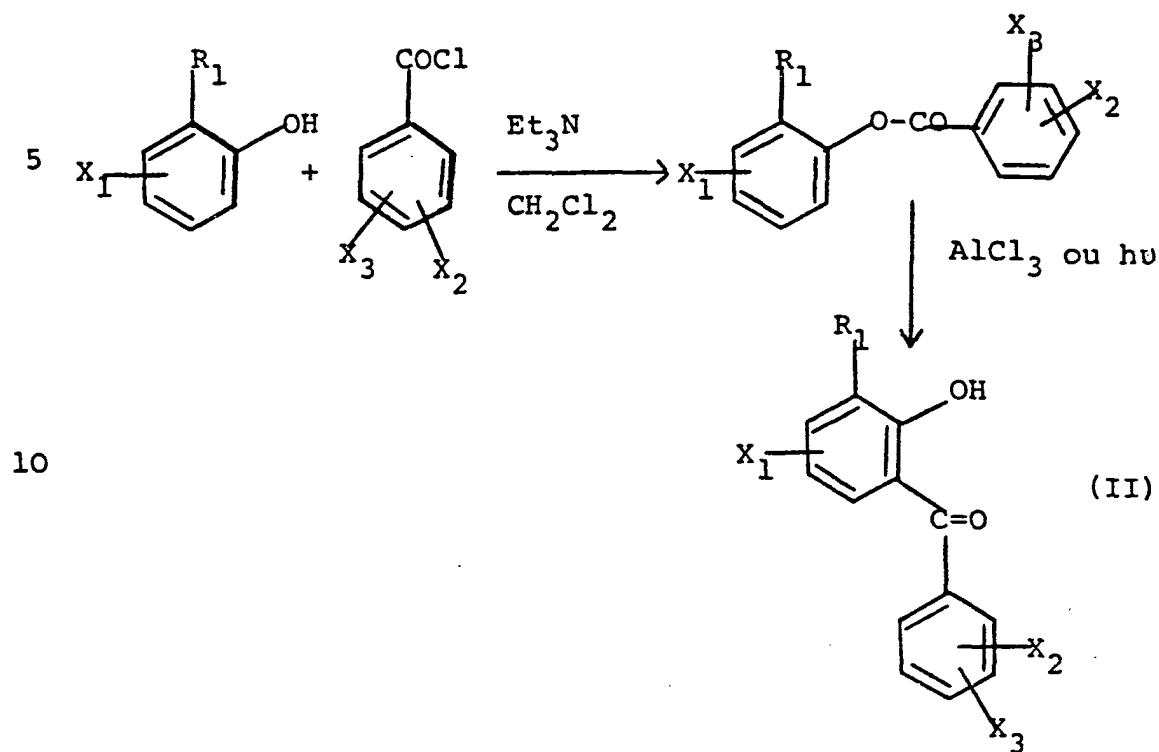
avec un composé de formule (III)



- 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.

(Handwritten signature)

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



Les exemples suivants illustrent l'invention.

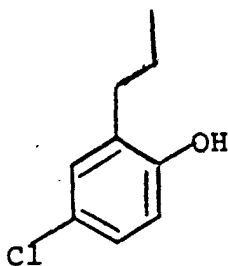
15 Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

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

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

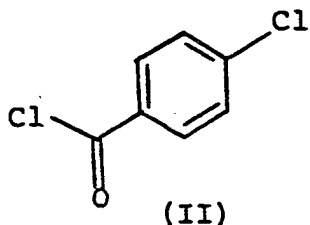
20 1. (chloro-5 hydroxy-2 n-propyl-3 phényl) (chloro-4 phenyl) méthanone.

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)



10 dissous dans 100 ml de chlorure de méthylène. Ensuite, on
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.

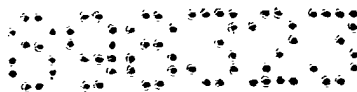
15 On sèche la phase organique sur $MgSO_4$, filtre et évapore à
sec le filtrat. On obtient une huile qui cristallise par
trituration dans 120 ml d'éther de pétrole.

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

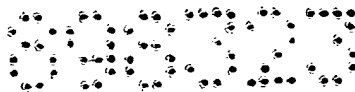
2. $\left[\left[(\text{chloro-5 hydroxy-2 n-propyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] \text{-4 butanamide.}$

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 2 Acide $\left[[(\text{chloro-5 hydroxy-2 éthyl-3 phényl})(\text{chloro-4 phényl}) \text{ méthylène}] \text{ amino}\right] -4 \text{ butanoïque}$ et son sel de sodium.

$[X_1=5\text{-Cl } X_2=4\text{-Cl } X_3=\text{H } n=3 \text{ } R_1=\text{C}_2\text{H}_5 \text{ } R_2=\text{OH et ONa}]$

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

En procédant de la même manière que dans l'exemple 1.1., mais en remplaçant le chloro-4 n-propyl-2 phénol par le chloro-4 éthyl-2 phénol, on obtient le chloro-4 benzoate de chloro-4
10 éthyl-2 benzyle que l'on fait réagir avec du chlorure d'aluminium, dans les mêmes conditions. La benzophénone fond à 47-49°C.

2. Acide $\left[[(\text{chloro-5 hydroxy-2 éthyl-3 phényl})(\text{chloro-4 phényl}) \text{ méthylène}] \text{ amino}\right] -4 \text{ butanoïque}$ et son sel de sodium.

- 15 Dans un ballon de 1 l, on introduit 9 g ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de la benzophénone, obtenue précédemment, 350 ml de méthanol, 3,23 g ($3,1 \cdot 10^{-2}$ mole) de GABA et 1,72 g ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthylate de sodium.

On porte à reflux pendant 4 heures et ajoute à nouveau 1,6 g
20 ($1,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de GABA et 0,85 g ($1,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthylate de sodium.

On porte à nouveau 4 heures à reflux, évapore à sec, reprend le résidu par 2,5 l d'eau et acidifie à pH=4 par addition d'acide citrique. On extrait par 2 x 350 ml de dichlorométhane,
25 réunit les phases organiques, les lave par 400 ml d'eau, les sèche sur $\text{Na}_2 \text{SO}_4$, filtre et évapore à sec.

Le résidu est amené sur fritté par de l'éther de pétrole, essoré et séché au dessiccateur sous vide.

Le produit est recristallisé dans de l'éther diisopropylique.

30 F = 131-132°C

A 4,5 g d'acide en solution dans 100 ml de méthanol, on ajoute 15,7 ml d'une solution 0,748 N de méthylate de sodium. On évapore le méthanol à 80°C, évapore ensuite 100 ml d'éther, amène sur fritté par l'éther, essore et sèche au dessiccateur
35 sous vide le sel de sodium.

F > 250°C



Exemple 3 Acide $\left[\left[(\text{chloro-5 hydroxy-2 tertio-butyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{méthylène} \right] \text{amino} \right] -4 \text{ butanoïque}$ et son sel de sodium.

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

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

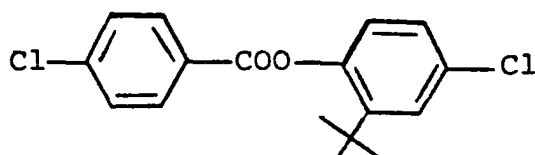
1.1. A une solution de 57 g (0,309 mol) de chloro-4 tertio-butyl-2 phénol, de 32,3 g (0,32 mol) de triéthylamine et de 3,7 g (0,03 mol) de diméthylamino-4 pyridine dans 800 cm³ d'éther, on ajoute goutte à goutte une solution de 56 g (0,32 mol) de chlorure de p-chloro-benzoyle dans 200 cm³ d'éther.

Après 6 h d'agitation à la température ambiante et une nuit au repos, on ajoute 500 cm³ d'eau.

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

Après séchage sur MgSO₄ et évaporation, on obtient un résidu que l'on recristallise dans de l'éther de pétrole.

Le composé de formule



20 fond à 103 - 104°C.

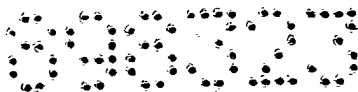
1.2. Dans un réacteur photochimique "Hanovia" équipé d'une lampe à mercure de 100 watts, on introduit une solution de 4,5 g (0,0139 mol) de l'ester précédant dans 200 cm³ de benzène pur.

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.

[Signature]



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

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

2. Acide $\left[[(\text{chloro-5 hydroxy-2 tertibutyl-3 phényl})\right.$
5 $(\text{chloro-4 phényl}) \text{ méthylène}] \text{ amino}] -4 \text{ butanoïque et son sel de}$
sodium.

A 25 cm³ 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 cm³ d'alcool assez lentement, et ajoute 10 cm³
d'éthanol absolu puis redistille 15 cm³ d'alcool.

Après évaporation à sec, on dissout le résidu dans 20 cm³
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.

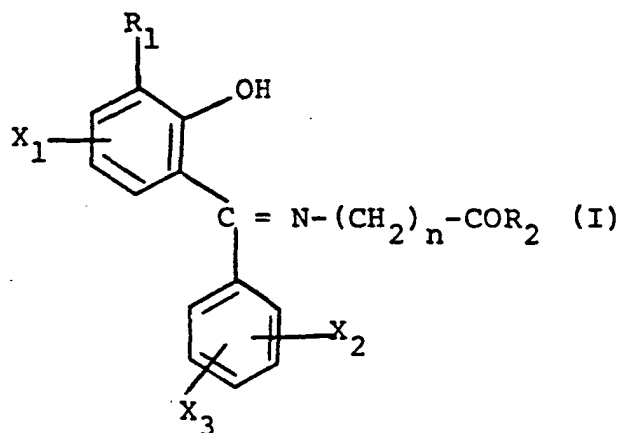
$$F = 118 - 9^{\circ}\text{C} \text{ et } F = 125 - 6^{\circ}\text{C}$$

- 20 A une solution de 1 g (2,45 mmol) de l'acide dans 10 cm³
d'éthanol absolu, on ajoute 7,23 cm³ 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 cm³ 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.

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

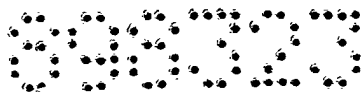
Dans le tableau suivant sont représentés les composés de l'in-
vention préparés à titre d'exemples.

TABLEAU (I)



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

[Handwritten signature]

TABLEAU I (suite. 1)

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

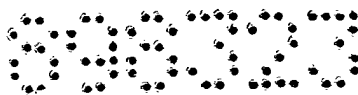


TABLEAU I (suite 2)

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

4

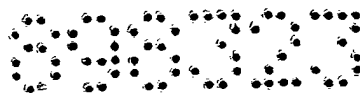


TABLEAU I (suite 3)

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

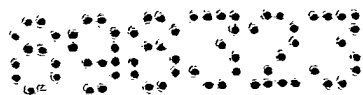
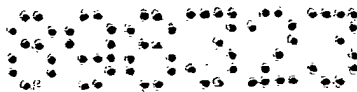


TABLEAU I (suite 4)

	Composé	n	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	F (°C)
5	82	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	ONa	271-273
	83	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₃ H ₇	ONa	190(déc.)
	84	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	OH	153-154
	85	2	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	145-147
	86	3	5-Cl	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	114-116
10	87	3	5-Cl	4-Cl	H	t-C ₄ H ₉	OH	118-119
	88	2	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	148-150
	89	3	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OH	85-86
	90	1	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OH	152-153
	91	2	5-CH ₃	4-nC ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OH	94-95
15	92	2	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	105-106
	93	3	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	83-84
	94	1	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	179-180
	95	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	OH	118,5-119,5
	96	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	OH	158(dec)
20	97	1	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	OH	163(dec)
	98	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	OH	115-116
	99	3	5-Cl	4-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	OH	126 et 136
	100	3	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	OH	103-104
	101	4	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	123-123,5
25	102	2	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	130-130,5
	103	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	130-131
	104	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	162-162,5

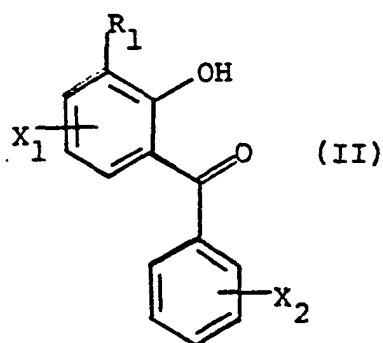
TABLEAU I (suite 5)

	Composé	n	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	R ₂	F(°C)
5	105	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₄ H ₉	OH	171-172
	106	2	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	132-133
	107	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	175-176
	108	3	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OH	107-108
	109	2	5-Cl	4-Cl	H	i-C ₄ H ₉	OH	160-163
10	110	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	119-121
	111	3	5-CH ₃	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	115-116
	112	1	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	156-157
	113	1	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	146-146,5
	114	2	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	OH	149,5-150
	115	3	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	88,5-91
	116	3	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	131-132
	117	5	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	114-115
	118	4	5-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	OH	128-129
	119	4	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OH	130-131
	120	5	5-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OH	101-102
	121	5	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	114-114,5
	122	4	5-Cl	4-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	107-108
	123	4	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	79
	124	5	5-Cl	4-Cl	H	C ₂ H ₅	OH	94-95

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

TABLEAU II

5



10

15

20

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

00533

TABLEAU II (suite I)

5

Composé	X ₁	X ₂	R ₁	Caractéristiques
15	5-Cl	4-Cl	i-C ₃ H ₇	F=54-55°C
16	5-Cl	4-Cl	t-C ₄ H ₉	F=86,5-87°C
17	5-Cl	4-CH ₃	C ₂ H ₅	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 ₃	4-CH ₃	t-C ₄ H ₉	F=110-111°C
20	5-Cl	4-iC ₃ H ₇	C ₂ H ₅	F=42-43°C

[Handwritten mark]

000000

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
5 intrapéritonéale. La DL 50 (dosé 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 5-HTP, le nombre de "head-twitches"
15 (ébranchements de la tête) est compté, pour chaque souris, pendant une minute.

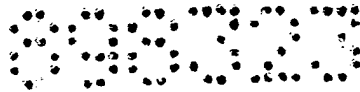
Pour chaque traitement, la moyenne des "head-twitches", ainsi que le pourcentage de variation par rapport au lot témoin, sont calculés.

- 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
25 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.

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

L'activité antiulcéreuse des composés a été montrée par l'activité vis-à-vis des ulcères de stress et des ulcères induits par la phénylbutazone.

15 Les deux tests, ulcères de stress et ulcères induits par la phénylbutazone, ont été réalisés sur des rats Wistar femelles pesant 180-210 g, à jeun, les composés étant administrés sous forme de suspension dans une solution aqueuse de Tween 80 à 1 % par voie orale immédiatement avant le stress ou 30 minutes
20 avant l'administration orale de phénylbutazone. Dans les deux cas, l'examen des estomacs a été effectué 2 heures après l'induction du processus ulcérogène.

Les composés ont une action significative à partir de 30 mg/kg vis-à-vis du stress et de 100 mg/kg vis-à-vis de la phénylbutazone.

L'activité antisécrétoire gastrique des composés a été montrée chez le rat vigile à pylore ligaturé.





Des rats Wistar femelles pesant 200 à 220 g par jour sont mis à jeun pendant 48 heures. On ligature le pylore sous anesthésie à l'éther. On administre alors les composés à la dose de 1, 5, 25 et 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
5 immédiatement après la ligature du pylore. Les animaux sont sacrifiés 4 heures après la ligature du pylore. On mesure le volume de la sécrétion gastrique et dose l'acidité libre et l'acidité totale par titrimétrie par rapport à un dosage témoin. Les composés de l'invention diminuent le volume de
10 la sécrétion gastrique de respectivement 45 à 55 %, 50 à 65 %, 70 à 85 %; l'acidité libre de respectivement 60 à 70 %, 65 à 75 %, 85 à 95 %, et l'acidité totale de respectivement 55 à 65 %, 60 à 70 % et 85 à 95 %.

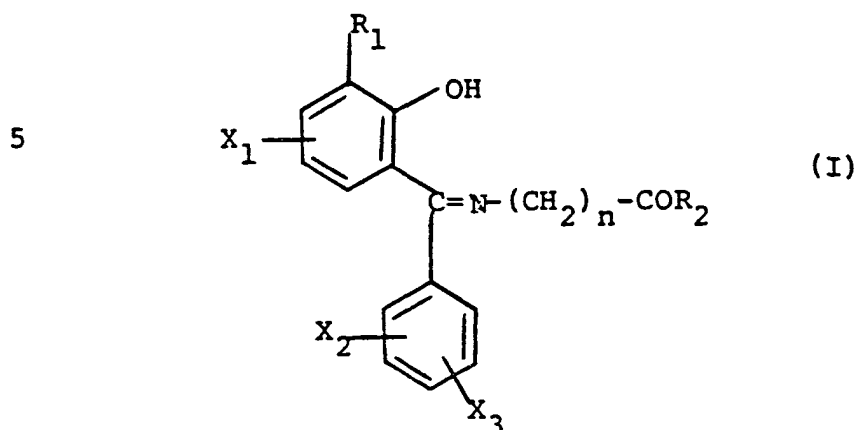
Les composés de l'invention sont actifs comme antidépresseurs,
15 anticonvulsivants, antiulcéreux et antiseécrétoires gastriques, et possèdent également des propriétés anxiolytiques, analgésiques et antiinflammatoires. Ils sont utilisables en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement de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

L'invention comprend, par conséquent, toutes compositions
25 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.

30 La posologie quotidienne peut aller de 100 à 3000 mg.

Revendications

1. Dérivés benzylidéniques répondant à la formule (I)



dans laquelle

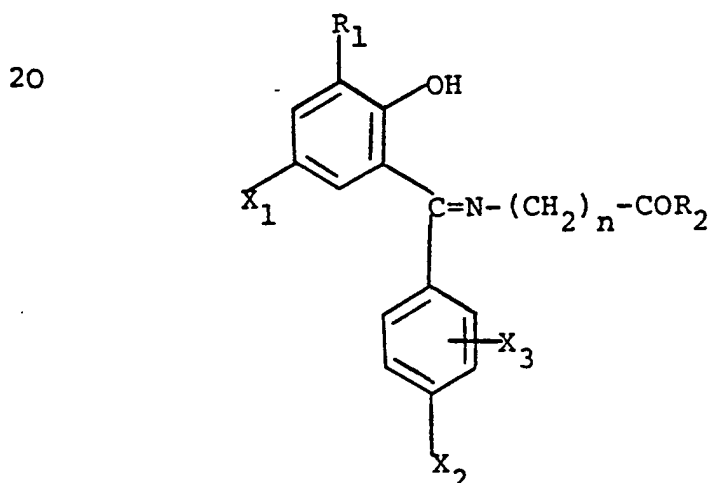
10 n est un nombre entier allant de 1 à 12,

R₁ représente un radical alkyle ou alcényle droit ou ramifié de 2 à 6 atomes de carbone,

R₂ représente un radical NH₂, OH, OM (M = métal alcalin ou alcalinoterreux),

15 X₁, X₂ et X₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthoxy ou un radical (C₁₋₄)alkyle droit ou ramifié.

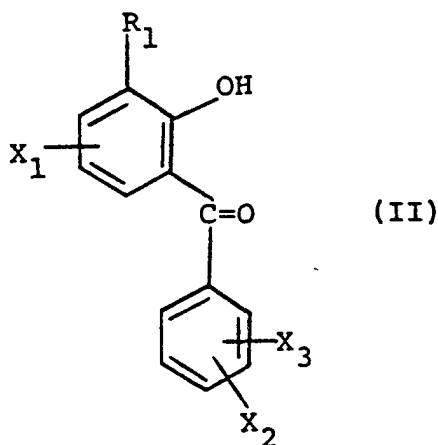
2. Dérivés selon la revendication 1, répondant à la formule



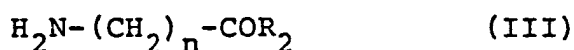
25 dans laquelle les substituants ont les significations données dans la revendication 1.

b

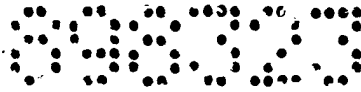
3. Dérivés selon la revendication 2, dans lesquels
 X_1 est un atome de chlore ou le radical méthyle,
 X_2 est un atome de chlore ou le radical méthyle,
 X_3 est un atome d'hydrogène.
- 5 4. Dérivés selon la revendication 3, dans lesquels
 n est égal à 2 ou 3 et R_1 est un radical éthyle, n-propyle,
n-butyle, n-pentyle ou n-hexyle.
5. L'acide $\left[\left[(\text{chloro-5 hydroxy-2 n-propyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{ méthylène} \right] \text{ amino} \right] -4$ butanoïque et ses sels alcalins
10 et alcalinoterreux et son amide.
6. L'acide $\left[\left[(\text{chloro-5 hydroxy-2 éthyl-3 phényl}) (\text{chloro-4 phényl}) \text{ méthylène} \right] \text{ amino} \right] -4$ butanoïque et ses sels alcalins et alcalinoterreux 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.

BRUXELLES, le 28 novembre 1983

P. Pon. de Synt-helabo

P. Pon. du Bureau GENEVE