



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 119/00  
C 07 C 83/00  
C 07 C 149/32  
A 61 K 31/155

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

630 606

⑲ Numéro de la demande: 1189/78

⑦③ Titulaire(s):  
Laboratoire L. Lafon, Maisons-Alfort (FR)

⑳ Date de dépôt: 03.02.1978

③① Priorité(s): 15.02.1977 GB 6298/77  
21.04.1977 GB 16705/77

⑦② Inventeur(s):  
Louis Lafon, Paris (FR)

㉔ Brevet délivré le: 30.06.1982

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 30.06.1982

⑦④ Mandataire:  
Patentanwaltsbüro Eder & Cie., Basel

⑤④ Dérivés de phényl-amidines utiles notamment en thérapeutique.

⑤⑦ Les dérivés de phényl-amidines répondent à la formule:



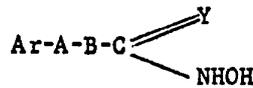
dans laquelle Ar représente un groupe aryle (notamment un groupe  $\alpha$ -naphtyle,  $\beta$ -naphtyle ou phényle) pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, méthylènedioxy, halogène, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>; A représente le groupe -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -NH-, -NHCOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-; Y représente O, NH; B représente une simple liaison et peut représenter, lorsque A est CH<sub>2</sub>S, un groupe -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, sont concernés également leurs sels d'addition d'acides quand Y=NH et sels métalliques lorsque Y = O.

Ces dérivés et leurs sels sont utiles en thérapeutique.

## REVENDICATIONS

1. Dérivés de phénylamidines, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par:

a) les composés de formule générale:



dans laquelle:

Ar représente un groupe aryle pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, méthylènedioxy, halogène, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>;

A représente le groupe -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -NH-, NHCOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-;

Y représente O, NH;

B représente une simple liaison et représente, lorsque A est CH<sub>2</sub>S, un groupe -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, et

b) leurs sels d'addition d'acides quand Y est NH et leurs sels métalliques quand Y est O.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Ar représente un groupe α-naphtyle, β-naphtyle ou phényle.

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que B est une simple liaison, Y est NH, A est NHCH<sub>2</sub> et Ar est o-tolylo, m-tolylo, p-tolylo, 2,6-diméthylphényle, 4-fluorophényle, 2-fluorophényle, 3-chlorophényle, 2-chlorophényle, 2-méthoxyphényle, 4-méthoxyphényle, 2-bromophényle; et leurs sels d'addition d'acides.

4. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que B est une simple liaison, Y est NH, A est NHCO CH<sub>2</sub>- et Ar est 3,4-dichlorophényle et ses sels d'addition d'acides.

5. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que B est CH<sub>2</sub> ou CH(CH<sub>3</sub>), Y est O, A est CH<sub>2</sub>S et Ar est 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2,4-dichlorophényle, 2,6-dichlorophényle, 4-fluorophényle, 4-méthoxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 3,4-méthylènedioxyphényle, α-naphtyle, 4-nitrophényle, et leurs sels métalliques.

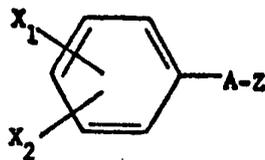
6. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que B est CH<sub>2</sub>, Y est NH, A est CH<sub>2</sub>S et Ar est 4-chlorophényle; et ses sels d'addition d'acides.

7. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme en association avec un excipient physiologiquement acceptable au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 5, ou l'un de ses sels non toxiques.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de phénylamidines utiles en thérapeutique.

Dans le brevet suisse N° 620901, on a mentionné l'intérêt thérapeutique des composés choisis parmi l'ensemble constitué par:

i) les phénylamidines substituées de formule générale:



dans laquelle:

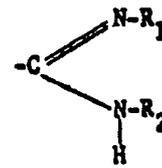
A représente le groupe -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -NH-, -NHCOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-;

X<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène (de préférence Cl et F), un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (de préférence CH<sub>3</sub>), un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (de préférence OCH<sub>3</sub> et OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>);

X<sub>2</sub> représente un atome d'halogène (de préférence Cl et F), un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (de préférence CH<sub>3</sub>), un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (de préférence OCH<sub>3</sub> et OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>);

2

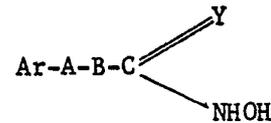
Z représente le groupe 2-pyrimidinyle et le groupe



I (où R<sub>1</sub> représente H, R<sub>2</sub> représente H, OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> considérés ensemble pouvant former un groupe choisi parmi -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- et -N=N-), et

ii) leurs sels d'addition.

On propose à présent, selon l'invention, comme produits nouveaux utiles en thérapeutique, les composés répondant à la formule



dans laquelle:

Ar représente un groupe aryle (notamment un groupe α-naphtyle, β-naphtyle ou phényle) pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, méthylènedioxy, halogène, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>;

A représente le groupe -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -NH-, -NHCOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-;

Y représente O, NH;

B représente une simple liaison et représente lorsque A est CH<sub>2</sub>S, un groupe -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, et leurs sels.

Par sels, on entend ici

i) les sels d'addition d'acides obtenus à partir des acides minéraux et organiques quand Y est NH, et

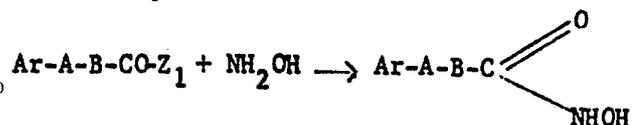
ii) les sels métalliques quand Y est O.

Par atomes d'halogène, on entend ici les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, les halogènes préférés étant F, Cl et Br.

On a consigné dans le tableau I, de façon nullement limitative, un certain nombre de composés selon l'invention.

(Tableau en pages suivantes)

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi. Les méthodes préconisées sont celles décrites dans le brevet suisse N° 620901. Ainsi, les dérivés du type acide hydroxamique (Y=O) peuvent être préparés selon la méthode I qui est schématisée par la réaction



(où Ar, A et B sont définis comme ci-dessus; et Z<sub>1</sub> représente Cl, Br, CH<sub>3</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O).

Les dérivés du type amidoxime (Y=NH) peuvent être préparés selon la méthode II ou la méthode III qui consistent respectivement à faire réagir un dérivé cyano ou un dérivé iminoalkyléther avec l'hydroxylamine, selon les réactions

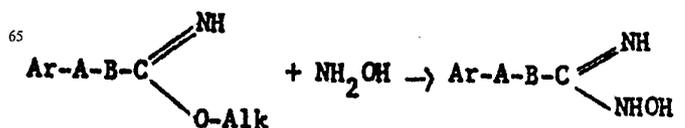
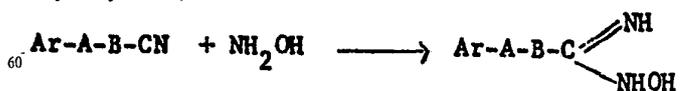
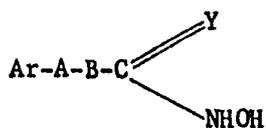


Tableau I



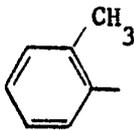
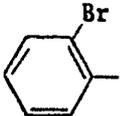
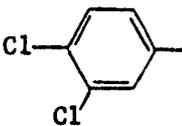
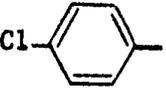
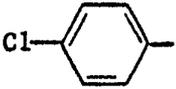
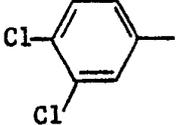
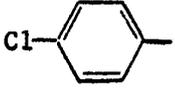
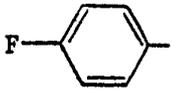
Exemple	N° de code	Ar	A	B	Y	Point de fusion (°C)
1 <sup>a</sup>	CRL 40514		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	162 <sup>b</sup>
2 <sup>a</sup>	CRL 40527		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	155-160 <sup>b</sup>
3	CRL 40531		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	184
4 <sup>a</sup>	CRL 40522		NHCOCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	195 <sup>b</sup>
5	CRL 40410 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	NH	76°
6	CRL 40411 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	130
7	CRL 40465 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	75-76
8	CRL 40466 A		CH <sub>2</sub> S	CH(CH <sub>3</sub> )	O	104-105
9	CRL 40475 A	α-naphtyle	CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	129-130
10	CRL 40511 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	115-116

Tableau I (suite)

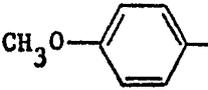
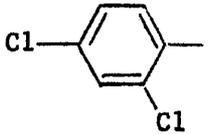
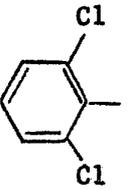
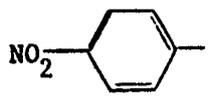
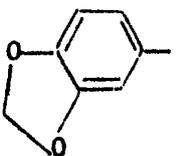
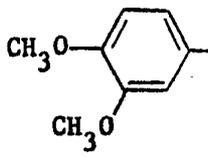
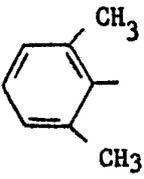
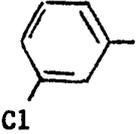
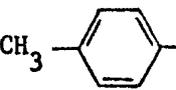
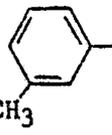
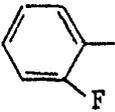
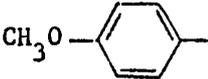
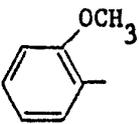
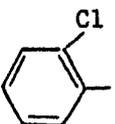
Exemple	N° de code	Ar	A	B	Y	Point de fusion (°C)
11	CRL 40498 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	107
12	CRL 40515 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	116
13	CRL 40516 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	124
14	CRL 40539 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	118-119
15	CRL 40538 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	127-128
16	CRL 40564 A		CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub>	O	78
17 <sup>a</sup>	CRL 40492		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	184 <sup>b</sup>
18 <sup>a</sup>	CRL 40427		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	134
19 <sup>d</sup>	CRL 40457		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	172
20 <sup>d</sup>	CRL 40477		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	150

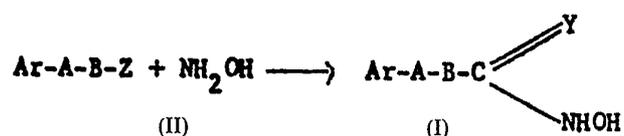
Tableau I (suite)

Exemple	N° de code	Ar	A	B	Y	Point de fusion (°C)
21 <sup>a</sup>	CRL 40478		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	170
22 <sup>d</sup>	CRL 40482		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	154
23 <sup>d</sup>	CRL 40483		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	136
24 <sup>a</sup>	CRL 40487		NHCH <sub>2</sub>	Simple liaison	NH	178 <sup>b</sup>

Notes: <sup>a</sup> Chlorhydrate.  
<sup>b</sup> Avec décomposition.  
<sup>c</sup> Le chlorhydrate correspondant fond à 174-176°C avec décomposition.  
<sup>d</sup> Dichlorhydrate.

(où Alk représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et Ar, A et B sont définis comme ci-dessus).

D'une manière générale, l'ensemble des acides hydroxamiques et des amidoximes de formule I est préparé selon la réaction



où Z représente COZ<sub>1</sub>, CN, C(=NH)O-Alk.

Les composés II sont préparés selon une méthode connue en soi, par exemple selon l'une quelconque des méthodes A et B décrites dans le brevet suisse N° 620901.

Les composés de formule I et leurs sels non toxiques sont utiles en thérapeutique. Ils agissent sur le SNC en tant qu'agents sédatifs, anxiolytiques et relaxants musculaires. Certains d'entre eux présentent en outre un effet hypotenseur.

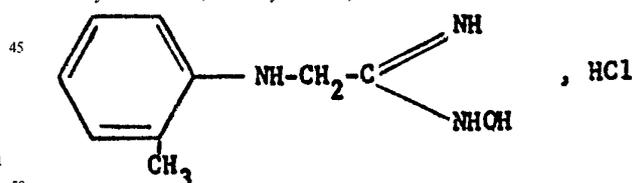
Selon l'invention, on préconise des compositions thérapeutiques

renfermant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels non toxiques.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

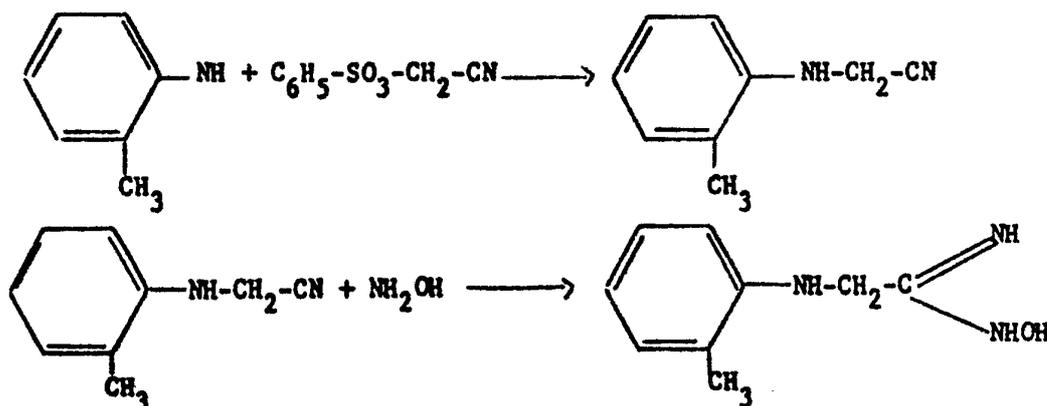
Exemple 1:

Chlorhydrate de 2-(2-méthylanilino)acétamidoxime



N° de code CRL 40514

Ce produit est obtenu avec un rendement de 27% selon le mécanisme opératoire suivant:



Point de fusion 162°C (avec décomposition)

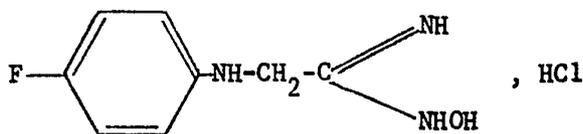
% Cl<sup>-</sup> mesuré: 16,93%

% Cl<sup>-</sup> théorique: 16,47%

La pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince [éluant: benzène/acétone/NH<sub>4</sub>OH (30/70/2) v/v; plaque: gel de silice (Merck F 254); révélation: u.v. + Dragendorff].

Exemple 2:

Chlorhydrate de 2-(4-fluoroanilino)acétamidoxime



N° de code CRL 40527

En procédant comme indiqué à l'exemple 1, mais en remplaçant la 2-méthylaniline par la 4-fluoroaniline, on obtient le produit annoncé avec un rendement de 16%.

Point de fusion: 155-160°C (avec décomposition)

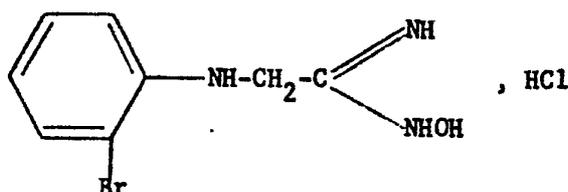
% Cl<sup>-</sup> mesuré: 16,61%

% Cl<sup>-</sup> théorique: 16,17%

La pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince comme indiqué à l'exemple 1.

Exemple 3:

Chlorhydrate de 2-(2-bromoanilino)acétamidoxime



N° de code CRL 40531

En procédant comme indiqué à l'exemple 1, mais en remplaçant la 2-méthylaniline par la 2-bromoaniline, on obtient le produit annoncé avec un rendement de 13%.

Point de fusion: 184°C

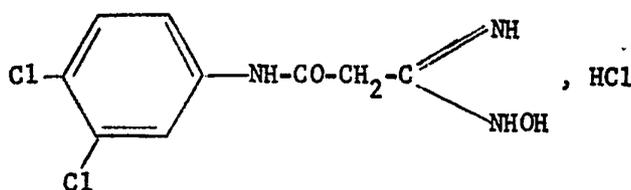
% Cl<sup>-</sup> mesuré: 12,47%

% Cl<sup>-</sup> théorique: 12,65%

La pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince comme indiqué à l'exemple 1.

Exemple 4:

Chlorhydrate de 2-(3,4-dichloroanilido)acétamidoxime



N° de code CRL 40522

1) N-chloroacétyl-3,4-dichloroaniline

On dissout 81 g (0,5 mol) de 3,4-dichloroaniline dans 500 ml d'acétone. On verse en 17 min sous agitation: 85 g (0,75 mol) de chlorure de chloracétyle. On chauffe à reflux 15 min. On refroidit, on verse 350 ml de solution à 30% de carbonate de potassium dans l'eau (pH = 8). On verse cette solution dans un erlenmeyer de 2000 ml et on ajoute 500 ml H<sub>2</sub>O + glace. On filtre le précipité qui apparaît. On lave à l'eau et sèche. On recristallise dans le benzène. On obtient ainsi 102 g (rendement 85%) de N-chloroacétyl-3,4-dichloroaniline.

2) N-cyanoacétyl-3,4-dichloroaniline

On dissout 14,5 g (0,233 mol) de cyanure de potassium dans 122 ml H<sub>2</sub>O. On ajoute (goutte à goutte en 1 h) 48,50 g (0,203 mol) du produit précédent en solution dans 357 ml d'éthanol à 95%. On laisse sous agitation à température ambiante (15-25°C) pendant une nuit. On filtre l'insoluble dans le milieu réactionnel qu'on lave à l'eau et au chloroforme. C'est le nitrile ainsi obtenu (poids 22,2 g; rendement 48%) que l'on utilise dans cet état pour la suite de la synthèse.

La pureté de la N-cyanoacétyl-3,4-dichloroaniline peut être contrôlée par chromatographie sur couche mince [éluant: benzène/éthanol (9/1) v/v; plaque: gel de silice (Merck F 254); révélation u.v.].

3) CRL 40522

On mélange une solution de 0,3 mol d'hydroxylamine base dans le méthanol et une solution de 22,2 g (0,096 mol) du nitrile précédent dans le méthanol. On laisse à température ambiante une nuit. On passe en milieu acide par l'acide chlorhydrique concentré et on ajoute 200 ml H<sub>2</sub>O. On évapore le méthanol sous vide. On filtre la phase aqueuse résiduelle. On neutralise par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jusqu'à pH alcalin. On extrait à l'éther, lave l'éther à l'eau, sèche l'éther sur MgSO<sub>4</sub> en présence de noir de carbone (3SA). On filtre et on précipite le chlorhydrate par l'éthanol chlorhydrique. On obtient ainsi 5 g de CRL 40522.

Point de fusion: 195°C (avec décomposition)

Rendement: 17%

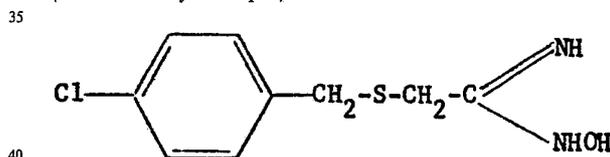
% Cl<sup>-</sup> mesuré: 11,41%

% Cl<sup>-</sup> théorique: 11,89%.

La pureté peut être contrôlée, comme indiqué à l'exemple 1, par chromatographie sur couche mince.

Exemple 5:

2-(4-Chlorobenzylmercapto)acétamidoxime



N° de code CRL 40410 A

1) 4-Chlorobenzylmercaptoacétonitrile

On mélange à froid 13 ml (15,9 g; 0,1 mol) de 4-chlorobenzylmercaptan et une solution de 4,2 g (0,105 mol) de NaOH dans 50 ml d'eau. On chauffe ensuite à 60°C environ, puis ajoute à cette température et goutte à goutte 7,5 ml (1,2 mol environ) de chloroacétonitrile. A la fin de cette addition (la température est alors de 80°C environ) on porte au reflux (100°C) pendant 30 à 45 min. On refroidit, extrait l'huile formée avec de l'éther et écarte la phase aqueuse. On lave la solution étherée avec NaOH diluée, puis avec de l'eau jusqu'à pH neutre des eaux de lavage. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> que l'on élimine par filtration avant d'évaporer l'éther. On recueille 19,7 g du produit annoncé (rendement 100% environ, par rapport au 4-chlorobenzylmercaptan de départ) qui se présente sous la forme d'une huile.

2) Chlorhydrate de 2-(4-chlorobenzylmercapto)acétamidoxime

On reprend le produit précédent (0,1 mol environ) avec 100 ml de n-butanol et mélange à froid avec une solution aqueuse (50 ml) de 0,2 mol (14 g) d'hydroxylamine. On porte l'ensemble au reflux du mélange n-butanol/eau, sous agitation vigoureuse, pendant 2 1/2 h à 3 h. On évapore ensuite le mélange butanol/eau, reprend à l'eau, la base (4-chlorobenzylmercaptoacétamidoxime) cristallise; on laisse reposer quelques heures à 5-10°C puis essore et sèche. On recueille ainsi 19,6 g de ladite base (F inst. 76°C; rendement 85%). Le chlorhydrate est préparé par dissolution de la base dans l'éther et

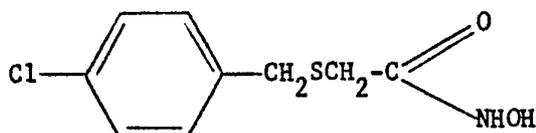
addition d'éthanol chlorhydrique. Après filtration et séchage sous vide, on recueille 21 g du produit attendu.

F inst. 174-176 °C (avec décomposition).

Rendement: 78,5%.

*Exemple 6:*

*Acide 2-(4-chlorobenzylmercapto)acétohydroxamique*



N° de code CRL 40411 A

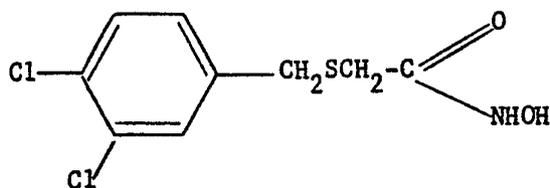
On mélange à froid de l'acétone anhydre (100 ml), du carbonate de potassium (21 g), du p-chlorobenzylmercaptan (19,5 ml), du chloroacétate de méthyle (13,2 ml) et de l'iodure de potassium (0,1 g). Le mélange ainsi obtenu est agité et porté au reflux pendant 7 h. On refroidit, filtre le précipité (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), évapore l'acétone du filtrat et reprend à l'éther. On lave la solution étherée avec NaOH 4N puis à l'eau jusqu'à pH neutre des eaux de lavage. On sèche sur MgSO<sub>4</sub>, évapore l'éther et recueille 34,5 g (rendement 100%) de 2-(4-chlorobenzylmercapto)acétate de méthyle sous forme d'huile chromatographiquement pure.

On mélange une solution de 0,15 mol de 2-(4-chlorobenzylmercapto)acétate de méthyle dans 50 ml de méthanol avec une solution de 0,225 mol d'hydroxylamine (base) et 0,15 mol de CH<sub>3</sub>ONa dans 150 ml de méthanol.

On maintient le mélange résultant pendant une nuit à la température ambiante (15-25° C), évapore le méthanol, reprend à l'eau, et acidifie avec HCl 3N pour précipiter l'acide 2-(4-chlorobenzylmercapto)acétohydroxamique. On recueille 31,7 g dudit acide. Rendement: 91%; F 130° C environ.

*Exemple 7:*

*Acide 2-(3,4-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique*



N° de code CRL 40465 A

*1) Acide 3,4-dichlorobenzylthioacétique*

On chauffe 30 min à reflux et sous agitation un mélange de 19,5 g (0,1 mol) de 3,4-dichlorobenzylchlorure, 7,6 g (0,1 mol) de thio-urée dans 50 ml d'eau, puis à 60-70° C, on coule une solution de 16 g (0,4 mol) de NaOH dans 25 ml d'eau; on chauffe 15 min à reflux, coule à 60-70° C une solution de 15 g (0,15 mol) d'acide chloracétique, 7 g de carbonate de sodium et 50 ml d'eau et maintient 1 h à reflux. On acidifie à froid avec HCl concentré, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et évapore. On reprend le résidu à l'éther de pétrole et essore. On obtient 21 g (rendement 83%) de produit annoncé. F 63-64° C.

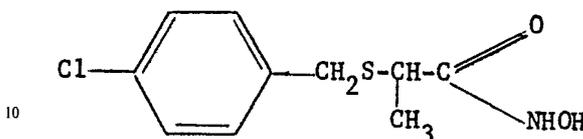
*2) Acide 2-(3,4-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique*

On estérifie 20,2 g (0,08 mol) d'acide 3,4-dichlorobenzylthioacétique avec 10 ml de méthanol, 0,6 ml de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> concentré et 100 ml de dichloroéthane. On chauffe 4 h à reflux, lave à l'eau et au bicarbonate dilué et sèche. On évapore sous vide. Le résidu huileux est traité dans le méthanol avec une solution d'hydroxylamine (0,1 mol) en présence de 0,18 mol de méthylate de sodium. Après une nuit en contact, on évapore à sec sous vide, reprend à l'eau, filtre sur charbon et précipite avec HCl 3N, on extrait à l'éther, sèche, évapore

et cristallise dans l'éther diisopropylique. On obtient 15 g (rendement 71%) de produit annoncé; F 75-76° C.

*Exemple 8:*

*5) Acide 2-(4-chlorobenzylmercapto)propionhydroxamique*



N° de code CRL 40466 A

*1) 2-(4-Chlorobenzylthio)propionate d'éthyle*

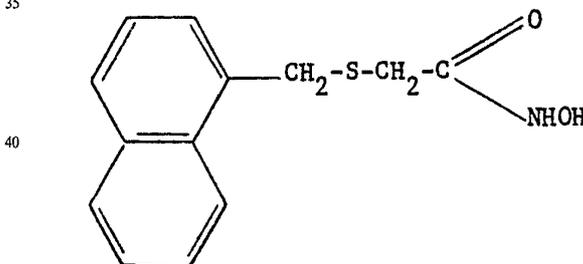
On maintient 6 h à reflux le mélange de 19,5 ml (0,15 mol) de 4-chlorobenzylmercaptan, 27,1 g (0,15 mol) d'α-bromopropionate d'éthyle, 21 g de carbonate de potassium et 0,1 g d'iodure de potassium dans 100 ml d'acétone anhydre. On filtre, lave le précipité à l'acétone et évapore le filtrat sous vide. On ajoute au résidu 200 ml d'éther, lave avec NaOH diluée, HCl dilué et à l'eau. On sèche et évapore sous vide.

*2) Acide 2-(4-chlorobenzylmercapto)propionhydroxamique*

On traite 10,5 g (0,15 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine avec une solution de méthylate de sodium préparée avec 5,75 g (0,25 atome-gramme) de sodium dans 200 ml de méthanol. On filtre le chlorure de sodium et ajoute au filtrat 25,85 g (0,1 mol) de 2-(p-chlorobenzylthio)propionate d'éthyle. Après une nuit en contact, on évapore sous vide, reprend avec 200 ml d'eau, filtre et précipite avec HCl 3N, on essore, lave à l'eau, sèche et obtient 20,2 g (rendement 82%) d'acide hydroxamique annoncé. F 104-105° C.

*Exemple 9:*

*Acide α-naphtylméthylénemercaptoacétohydroxamique*



N° de code CRL 40475 A

*1) Acide α-naphtylméthylénethioacétique*

Dans un tricol de 1 l, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on place une solution de 15,2 g (0,2 mol) de thio-urée dans 100 ml d'eau et ajoute en une fois, à 50-60° C, 35,3 g (0,2 mol) d'α-chlorométhyl-naphtalène. On chauffe jusqu'à reflux et maintient ¼ h à ébullition. Le sel de thio-uronium précipite. On refroidit ensuite, et l'on ajoute vers 60° C, goutte à goutte, une solution de 32 g de soude (0,8 mol) dans 50 ml d'eau. On porte le mélange résultant à reflux jusqu'à ce que la solution devienne limpide, on refroidit et on ajoute à 60-70° C, goutte à goutte, une solution d'environ 0,28 mol de chloracétate de sodium (obtenue en neutralisant dans 200 ml d'eau 26,36 g d'acide chloracétique par 23,52 g de bicarbonate de sodium). L'ensemble est ensuite porté à reflux ½ h, puis on refroidit, acidifie à froid par addition de HCl 3N et précipite ainsi l'acide α-naphtylméthylénethioacétique que l'on essore. On recueille 44,5 g de produit. (Rendement 95%). F inst. 102-103° C.

*2) α-Naphtylméthylénethioacétate d'éthyle*

On dissout 19,72 g (0,085 mol) du produit précédent dans 160 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute 16 ml d'éthanol anhydre et 1,6 ml

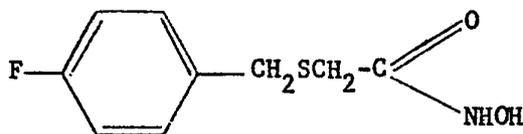
d'acide sulfurique concentré. On porte à reflux pendant 2 h au moins, refroidit, décante la phase organique et élimine l'eau formée, lave avec une solution de soude diluée, puis à l'eau. On sèche sur  $MgSO_4$  et évapore le solvant. On recueille ainsi 19,8 g d' $\alpha$ -naphthylméthylène-thioacétate d'éthyle [rendement global 89%], ce produit se présentant

### 3) Acide $\alpha$ -naphthylméthylène-mercaptoacétohydroxamique

On ajoute l'ester précédemment obtenu (0,076 mol), dilué dans 50 ml de méthanol à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 7,92 g (0,114 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 190 ml de méthanol et 4,37 g (0,19 atome-gramme) de sodium dans 190 ml de méthanol anhydre. Après une nuit en contact à 20°C, on évapore le méthanol, reprend à l'eau (milieu alcalin), filtre sur charbon, acidifie en ajoutant HCl 3N, précipite ainsi l'acide  $\alpha$ -naphthylméthylène-thioacétohydroxamique, essore, lave à l'eau, puis à l'éther, sèche et on recueille après recristallisation dans l'acétate d'éthyle: 11,2 g (0,0453 mol) de produit (rendement global 59%). F inst. 129-130°C.

#### Exemple 10:

##### Acide 2-(4-fluorobenzylmercapto)acétohydroxamique



N° de code CRL 40511 A

### 1) Acide p-fluorobenzylthioacétique

Dans un tricol de 1 l, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on place une solution de 15,2 g (0,2 mol) de thio-urée dans 100 ml d'eau et ajoute en une fois, à 50-60°C, 28,9 g (0,2 mol) de p-fluorobenzylchlorure. On chauffe jusqu'à reflux et maintient environ 15 min à ébullition, la solution devient limpide. On refroidit ensuite et l'on ajoute vers 60°C, goutte à goutte, une solution de 32 g (0,8 mol) de NaOH dans l'eau. On porte l'ensemble à reflux pendant environ 30 min, refroidit et additionne à 60-70°C, goutte à goutte, une solution d'environ 0,28 mol de chloracétate de sodium (obtenue en neutralisant dans 200 ml d'eau 26,46 g d'acide chloracétique par 23,52 g de bicarbonate de sodium). L'ensemble est ensuite porté à reflux 30 min, puis refroidi. On acidifie avec HCl 3N, reprend l'huile obtenue au chlorure de méthylène, lave avec une solution diluée de bicarbonate de sodium, filtre sur charbon, acidifie de nouveau avec HCl 3N et précipite ainsi l'acide p-fluorobenzylthioacétique que l'on essore. On recueille après recristallisation dans le cyclohexane 33,4 g (rendement 83%) dudit acide. F inst. 68-69°C.

### 2) p-Fluorobenzylthioacétate d'éthyle

On dissout 17 g (0,085 mol) de l'acide précédemment obtenu dans 160 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute 16 ml d'éthanol anhydre et 1,6 ml de  $H_2SO_4$  concentré. On porte l'ensemble à reflux pendant environ 6 h, refroidit, décante la phase organique et élimine l'eau formée, lave avec une solution de bicarbonate de sodium diluée, puis à l'eau. La solution est ensuite séchée sur  $Na_2SO_4$  et le solvant évaporé. On recueille ainsi 17,4 g d'une huile jaune: le p-fluorobenzylthioacétate d'éthyle (rendement global 89%).

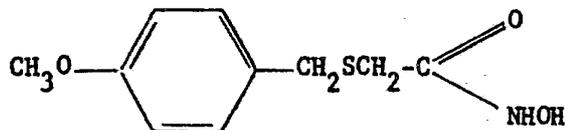
### 3) Acide 2-(4-fluorobenzylmercapto)acétohydroxamique

On ajoute l'ester précédemment obtenu (0,0763 mol) à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 7,92 g (0,114 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 190 ml de méthanol et 4,37 g de sodium dans 190 ml de méthanol anhydre. Après une nuit en contact à température ambiante, on évapore le méthanol, reprend à l'eau, filtre sur charbon, acidifie avec HCl 3N et précipite ainsi l'acide

2-(4-fluorobenzylmercapto)acétohydroxamique, que l'on essore et lave à l'eau. On recueille 11,2 g (rendement 68%) dudit acide. F inst. 115-116°C.

#### Exemple 11:

##### Acide 2-(4-méthoxybenzylmercapto)acétohydroxamique



N° de code CRL 40498 A

### 1) Acide p-méthoxybenzylthioacétique

Dans un tricol de 1 l muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on place une solution de 18,24 g (0,24 mol) de thio-urée dans 104 ml d'acide bromhydrique à 48% et 20 ml d'eau. On chauffe le mélange à 60°C et l'on introduit 27,6 g (0,2 mol) d'alcool p-méthoxybenzylque. On élève la température jusqu'à 95°C et on laisse refroidir. Des cristaux de sel de thio-uronium apparaissent; ceux-ci sont filtrés et essorés. Le précipité précédemment obtenu est introduit dans un tricol de 500 ml avec 60 ml de NaOH. Le mélange est porté à 70°C et l'on additionne goutte à goutte une solution de 15,6 g (0,164 mol) d'acide chloracétique dissous dans 30 ml d'eau. L'ensemble est ensuite porté à reflux 1/2 h, puis refroidi. On acidifie avec HCl 3N, reprend l'huile obtenue au chlorure de méthylène, lave avec une solution diluée de bicarbonate de sodium, filtre sur charbon, acidifie de nouveau avec HCl 3N pour précipiter l'acide p-méthoxybenzylthioacétique. On recueille 25,7 g (rendement 60%) dudit acide (F 60°C).

### 2) p-Méthoxybenzylthioacétate d'éthyle

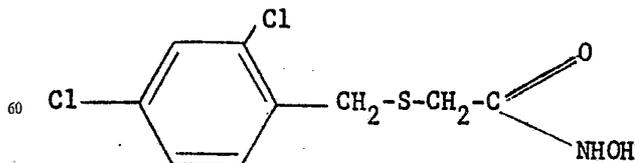
On dissout 24 g (0,112 mol) de l'acide précédemment obtenu dans 210 ml de 1,2-dichloroéthane; ajoute 22 ml d'éthanol anhydre et 2,2 ml d'acide sulfurique concentré. On porte l'ensemble à reflux pendant 6 h environ, refroidit, décante la phase organique et élimine l'eau formée, lave avec une solution de bicarbonate diluée, puis à l'eau. La solution est ensuite séchée sur  $Na_2SO_4$  et le solvant évaporé. On recueille ainsi 26,5 g d'une huile jaune limpide; le p-méthoxybenzylthioacétate d'éthyle (rendement global 96%).

### 3) Acide 2-(4-méthoxybenzylmercapto)acétohydroxamique

On ajoute le produit précédent (0,110 mol) dilué dans 50 ml de méthanol à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 11,63 g (0,165 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 275 ml de méthanol et 6,32 g de sodium dans 275 ml de méthanol anhydre. Après une nuit en contact à température ambiante, on évapore le méthanol, reprend à l'eau, filtre sur charbon, acidifie avec HCl 3N pour précipiter ainsi l'acide 2-(4-méthoxybenzylmercapto)acétohydroxamique. Après essorage et lavage à l'eau, on recueille 19,1 g (rendement 77%) dudit acide. F inst. 107°C.

#### Exemple 12:

##### Acide 2-(2,4-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique



N° de code CRL 40515 A

### 1) Acide 2,4-dichlorobenzylthioacétique

Dans un tricol de 1 l, on place 15,2 g (0,2 mol) de thio-urée dans 100 ml d'eau. On chauffe le mélange à 50-60°C et l'on ajoute en une seule fois 39,1 g (0,2 mol) de 2,4-dichlorobenzylchlorure. On porte à

reflux et on maintient 15 min à ébullition; la solution devient limpide. On refroidit et l'on ajoute vers 60°C, goutte à goutte, une solution de 32 g (0,8 mol) de NaOH dans 50 ml d'eau. On chauffe à nouveau à reflux 30 min, refroidit, additionne à 60-70°C, goutte à goutte, une solution d'environ 0,28 mol de chloracétate de sodium (obtenue en neutralisant dans 200 ml d'eau 26,46 g d'acide chloracétique par 23,52 g de NaHCO<sub>3</sub>). L'ensemble est ensuite porté à reflux 30 min, refroidi, filtré, acidifié par HCl 3N; le précipité obtenu est essoré, redissous à froid dans une solution de bicarbonate diluée, lavé au chlorure de méthylène, filtré et acidifié de nouveau. On recueille ainsi 41,7 g (rendement 83%) de produit. F inst. 72-73°C.

### 2) 2,4-Dichlorobenzylthioacétate d'éthyle

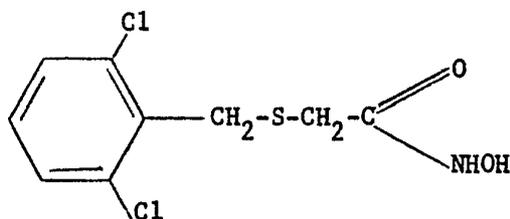
On dissout 37,65 g (0,15 mol) de l'acide précédent dans 283 ml de 1,2-dichloroéthane ajoute 28,5 ml d'éthanol anhydre et 2,9 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. On porte l'ensemble à reflux pendant environ 6 h, on refroidit ensuite, décante la phase organique et élimine l'eau formée, on lave avec une solution de bicarbonate diluée, puis à l'eau. La solution est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le solvant évaporé. On recueille ainsi 43,6 g d'une huile jaune: le 2,4-dichlorobenzylthioacétate d'éthyle (rendement global 90%).

### 3) Acide 2-(2,4-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique

On ajoute l'ester précédent (0,156 mol) à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 16,38 g (0,235 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 300 ml de méthanol et 9 g (0,391 atome-gramme) de sodium dans 300 ml de méthanol anhydre. Après une nuit en contact à température ambiante, on évapore le méthanol, reprend à l'eau, filtre sur charbon, acidifie avec HCl 3N, pour précipiter l'acide 2-(2,4-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique, que l'on essore et lave à l'eau. On recueille 28 g (rendement 67%) dudit acide. F inst. 116°C.

#### Exemple 13:

### Acide 2-(2,6-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique



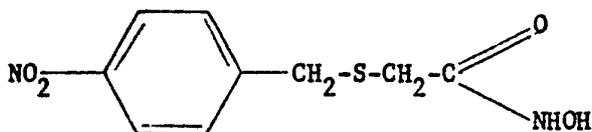
N° de code CRL 40516 A

En procédant comme indiqué à l'exemple 12, mais en remplaçant le 2,4-(Cl<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl par le 2,6-(Cl<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl, on obtient successivement:

1. l'acide 2,6-dichlorobenzylthioacétique (rendement 83%; F inst. 81-82°C),
2. le 2,6-dichlorobenzylthioacétate d'éthyle (rendement 89%) qui se présente sous forme d'huile jaune, et
3. l'acide 2-(2,6-dichlorobenzylmercapto)acétohydroxamique (rendement 71%; F inst. 124°C).

#### Exemple 14:

### Acide 2-(4-nitrobenzylmercapto)acétohydroxamique



N° de code CRL 40539 A

#### 1) 4-Nitrobenzylthioacétate d'éthyle

Dans un tricol de 1 l, on introduit successivement 43,2 g (0,2 mol) de p-nitrobenzylbromure, 200 ml d'acétone, 0,2 g d'iodure de

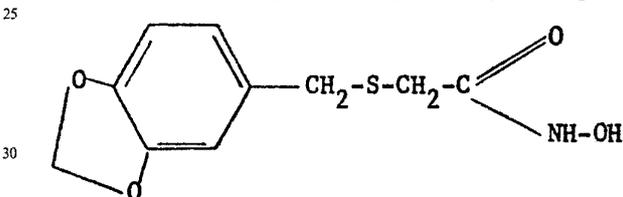
potassium, 24 ml de thioglycolate d'éthyle (soit un léger excès) et 27,6 g (0,2 mol) de carbonate de potassium. On porte le mélange à reflux pendant environ 4 h jusqu'à disparition complète du dérivé bromé; on évapore l'acétone, reprend l'huile obtenue à l'éther et à l'eau, lave la phase étherée avec une solution de NaOH diluée de façon à éliminer l'excès de thiol, puis avec une solution de HCl dilué, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, évapore le solvant. On obtient 49 g (rendement 95%) du produit annoncé qui se présente sous la forme d'une huile orangée.

#### 2) Acide 2-(4-nitrobenzylmercapto)acétohydroxamique

On ajoute l'ester précédent (0,156 mol) dilué dans 50 ml de méthanol à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 16,38 g (0,235 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 300 ml de méthanol et 9 g (0,391 atome-gramme) de sodium dans 300 ml de méthanol anhydre. On laisse l'ensemble en contact une nuit à température ambiante, filtre le chlorure de sodium formé, acidifie directement le milieu réactionnel, évapore le solvant, reprend le précipité obtenu à l'eau et essore. On obtient, après recristallisation dans l'alcool isopropylique, 27 g d'acide 2-(4-nitrobenzylmercapto)acétohydroxamique. F inst. 118-119°C; rendement 72%.

#### Exemple 15:

### Acide 2-(3,4-méthylènedioxybenzylmercapto)acétohydroxamique



N° de code CRL 40538 A

#### 1) Acide 3,4-méthylènedioxybenzylthioacétique

Dans un tricol de 1 l muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on place une solution de 18,24 g (0,24 mol) de thio-urée dans 104 ml d'acide bromhydrique à 48% et 20 ml d'eau. On chauffe le mélange à 60°C et l'on introduit 30,4 g (0,2 mol) d'alcool pipéronylique. On élève la température jusqu'à 95°C et on laisse refroidir. Des cristaux de sel de thio-uronium apparaissent; ceux-ci sont filtrés et essorés. Le précipité ainsi obtenu est introduit dans un tricol de 500 ml avec 60 ml de lessive de soude. Le mélange est porté à 70°C et l'on additionne goutte à goutte 15,6 g (0,164 mol) d'acide chloracétique dans 30 ml d'eau. L'ensemble est ensuite porté à reflux ½ h, puis refroidi. On acidifie avec HCl 3N, redissout le précipité obtenu dans une solution de bicarbonate diluée, lave au chlorure de méthylène, filtre sur charbon, et acidifie de nouveau avec HCl 3N pour précipiter l'acide 3,4-méthylènedioxybenzylthioacétique que l'on essore. On recueille, après recristallisation dans le mélange éther diisopropylique/éther de pétrole (1:1) v/v, 18,2 g (rendement 40%) dudit acide (F inst. 87°C).

#### 2) 3,4-Méthylènedioxybenzylthioacétate d'éthyle

On dissout 18,08 g (0,08 mol) de l'acide précédent dans 160 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute 16 ml d'éthanol anhydre et 1,6 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. On porte l'ensemble à reflux pendant environ 6 h, on refroidit, décante la phase organique et élimine l'eau formée, lave avec une solution de bicarbonate diluée, puis à l'eau. La solution est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le solvant évaporé. On obtient 21 g d'une huile orangée: le 3,4-méthylènedioxybenzylthioacétate d'éthyle (rendement 96%).

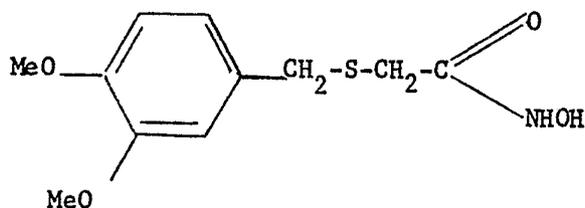
#### 3) Acide 2-(3,4-méthylènedioxybenzylmercapto)acétohydroxamique

On ajoute le produit précédent (0,085 mol) à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 8,76 g (0,126 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 210 ml de méthanol et 4,83 g (0,21 atome-gramme) de sodium dans 210 ml de méthanol anhydre.

On laisse l'ensemble en contact une nuit à température ambiante, évapore le méthanol, reprend à l'eau, filtre sur charbon, acidifie avec HCl 3N, essore le précipité obtenu et lave à l'eau. On obtient 14,5 g (rendement 70%) d'acide 2-(3,4-méthylènedioxybenzylmercapto)-acétohydroxamique. F inst. 127-128°C (rendement 70%).

Exemple 16:

Acide 2-(3,4-diméthoxybenzylmercapto)acétohydroxamique



N° de code CRL 40564 A

1) Acide 3,4-diméthoxybenzylthioacétique

Dans un tricol de 1 l muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on charge 13,07 g (0,172 mol) de thio-urée et 86 ml d'eau. On chauffe à 50-60°C et l'on ajoute en une seule fois 32 g (0,172 mol) de 3,4-diméthoxybenzylchlorure. On porte à reflux et maintient 15 min à ébullition; la solution devient limpide. On refroidit ensuite et l'on ajoute vers 60°C, goutte à goutte, une solution de 27,52 g (0,688 mol) de NaOH dans 43 ml d'eau. On chauffe à nouveau à reflux pendant 30 min, refroidit et additionne à 60-70°C, goutte à goutte, une solution de chloracétate de sodium (obtenue en neutralisant dans 172 ml d'eau 22,76 g d'acide chloracétique par 20,23 g de NaHCO<sub>3</sub>). L'ensemble est ensuite porté à reflux pendant 30 min, refroidi, filtré puis acidifié avec HCl 3N. On obtient, après recristallisation dans le toluène, 28,7 g d'acide 3,4-diméthoxybenzylthioacétique. Rendement 69%. F inst. 94°C.

2) 3,4-Diméthoxybenzylthioacétate de méthyle

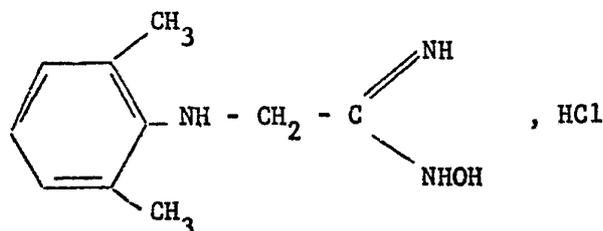
On dissout 24,2 g (0,1 mol) de l'acide précédent dans 200 ml de méthanol anhydre et l'on ajoute 4 ml d'acide sulfurique concentré. On porte l'ensemble à reflux pendant environ 3 h, évapore le méthanol, reprend l'huile obtenue à l'éther, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium dilué, puis à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore le solvant. On recueille ainsi 24,2 g (rendement 94%) de produit annoncé se présentant sous la forme d'une huile orangée.

3) Acide 2-(3,4-diméthoxybenzylmercapto)acétohydroxamique

On ajoute le produit précédent (0,0945 mol) à une solution d'hydroxylamine préparée à partir de 9,95 g (0,143 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 200 ml de méthanol et de 5,45 g (0,237 atome-gramme) de sodium dans 200 ml de méthanol anhydre. On laisse l'ensemble en contact une nuit à température ambiante, filtre, évapore le méthanol, reprend à l'eau, filtre sur charbon, acidifie avec HCl 3N, reprend l'huile obtenue au chlorure de méthylène, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, évapore, reprend à l'acétate d'éthyle. Après filtration et lavage avec de l'éther, on obtient 16,9 g (rendement 70%) de produit annoncé. F inst. 78°C.

Exemple 17:

Chlorhydrate de 2-(2,6-diméthylanilino)acétamidoxime



N° de code CRL 40492

1. Benzènesulfonate-acétonitrile (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>CN)

On dissout 104 g (1,6 mol) de cyanure de potassium dans 100 ml d'eau. Entre 5 et 10°C, on introduit (1,6 mol) 160 g d'une solution à 30% de formaldéhyde. On agite 30 min. A une température comprise entre 10 et 20°C, on introduit goutte à goutte 212 g (1,2 mol) de benzènesulfochlorure. On agite à cette température 6 h. On extrait par le benzène. On lave le benzène à l'eau. On décante le benzène. En distillant l'azéotrope C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O on élimine les traces d'eau. On évapore le benzène à sec et on distille le résidu sous vide.

Poids 158,5 g.

Rendement 67%.

Point de fusion 32-34°C.

Densité 1,3089.

n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5252.

E<sub>b</sub> 5 mm Hg 165-170°C.

2. 2-(2,6-Diméthylanilino)acétonitrile

On coule goutte à goutte dans une solution de 193,6 g (1,608 mol) de 2,6-diméthylaniline dans 400 ml d'acétate d'éthyle, une solution de 158,5 g (0,804 mol) de benzènesulfonate-acétonitrile dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On porte au reflux pendant 3 h. On refroidit. On filtre le benzènesulfonate de l'aniline en excès. On évapore le filtrat à sec. On reprend le résidu à l'éther. On filtre de nouveau un insoluble qu'on écarte. On évapore l'éther à sec. On reprend le résidu dans le mélange éther de pétrole/benzène (3/4) v/v. On filtre les cristaux qui se forment.

Poids 84,2 g.

Rendement 65%.

3. CRL 40492

On dissout 84,2 g (0,526 mol) du nitrile précédent dans le méthanol et on coule cette solution dans une solution de 2,4 mol d'hydroxylamine base dans le méthanol (cette solution d'hydroxylamine base ayant été obtenue en coulant dans une solution de 166,8 g (2,4 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 1 l de méthanol, une solution de 129,6 g (2,4 mol) de méthylate de sodium dans 500 ml de méthanol et en filtrant NaCl formé).

On agite une nuit à température ambiante (15-25°C). On ajoute 300 ml d'eau au mélange réactionnel et on évapore le méthanol. On ajuste le pH de la phase aqueuse résiduelle à 11 avec K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave l'acétate d'éthyle par 3 fois 200 ml d'eau. On sèche le solvant sur MgSO<sub>4</sub> en présence de noir 3 SA. On précipite le chlorhydrate de l'amidoxime par 150 ml d'éthanol chlorhydrique 7N. On filtre les cristaux qu'on recristallise dans un mélange acétone/éthanol pour obtenir le CRL 40492.

Poids 32 g.

Rendement 26,4%.

Point de fusion 184°C (avec décomposition).

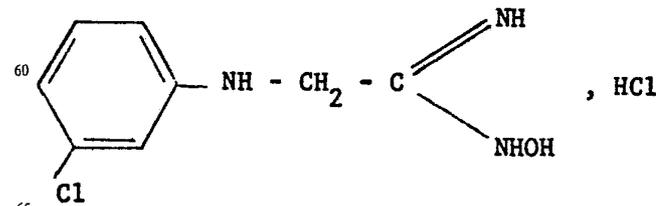
% Cl- mesuré 15,44%.

% Cl- théorique 15,46%.

La pureté du CRL 40492 est contrôlée par chromatographie sur couche mince [éluant: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>OH (30/70/2) v/v; plaque: gel de silice (Merck F 254); révélation: u.v. + Draggendorf].

Exemple 18:

Chlorhydrate de 2-(3-chloroanilino)acétamidoxime



N° de code CRL 40427

On procède comme indiqué à l'exemple 13 de la demande principale (synthèse du CRL 40375) en remplaçant la 3,4-dichloro-

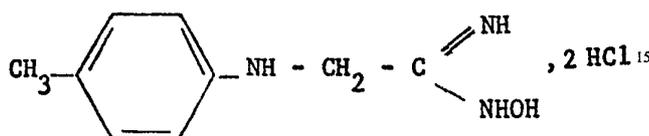
aniline par la 3-chloroaniline. On obtient 4,2 g (rendement 4,4%) de CRL 40427. F 134°C.

L'analyse montre que le produit obtenu selon cette méthode renferme des traces de dichlorhydrate de 2-(3-chloroanilino)-acétamidoxime, puisque les pourcentages de chlore sont les suivants:

% Cl- mesuré 16,37%.  
% Cl- théorique 15,04%.

*Exemple 19:*

*Dichlorhydrate de 2-(4-méthylanilino)acétamidoxime*



No de code CRL 40457

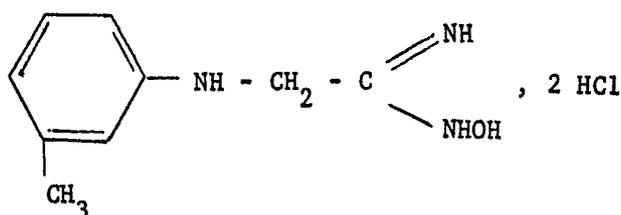
On traite 0,105 mol de 2-(4-méthylanilino)acétonitrile en solution dans le méthanol au moyen d'une solution d'hydroxylamine base dans le méthanol préparée comme indiqué plus haut. On laisse en contact à température ambiante une nuit. Une chromatographie sur couche mince [éluant: toluène/acétone/NH<sub>4</sub>OH (30/70/2) v/v; plaque: gel de silice (Merck F 254); révélation: u.v. + Dragendoff] permet de mettre en évidence la disparition du nitrile et l'apparition de l'amidoxime.

On ajoute 100 ml d'eau au milieu réactionnel et on évapore le méthanol. On extrait la base à l'acétate d'éthyle. On lave l'acétate d'éthyle par l'eau. On sèche l'acétate d'éthyle sur MgSO<sub>4</sub> en présence de noir 3 SA. On filtre. On précipite le dichlorhydrate par l'éthanol chlorhydrique. Par recristallisation dans le mélange acétone/éthanol (1/1) v/v, on obtient le CRL 40457.

Poids 5,65 g.  
Rendement 22%.  
Point de fusion 172°C.  
% Cl- mesuré 28,42%.  
% Cl- théorique 28,17%.

*Exemple 20:*

*Dichlorhydrate de 2-(3-méthylanilino)acétamidoxime*



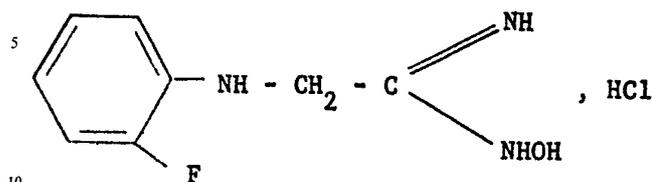
No de code CRL 40477

On procède comme indiqué à l'exemple 19, en remplaçant le 2-(4-méthylanilino)acétonitrile par 0,105 mol de 2-(3-méthylanilino)acétonitrile. Par recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle/éthanol, on obtient le CRL 40477 (la recristallisation est favorisée quand on ajoute de l'éther de pétrole au mélange acétate d'éthyle/éthanol).

Poids 12 g.  
Rendement 15%.  
Point de fusion 150°C.  
% Cl- mesuré 27,80%.  
% Cl- théorique 27,77%.

*Exemple 21:*

*Chlorhydrate de 2-(2-fluoroanilino)acétamidoxime*



No de code CRL 40478

On coule dans une solution de 66,6 g (0,6 mol) de 2-fluoroaniline dans 300 ml d'acétate d'éthyle, une solution de 59,1 g de benzène-sulfonate-acétonitrile. On porte à reflux 3 h. On filtre l'insoluble (benzènesulfonate de 2-fluoroaniline) et on évapore l'acétate d'éthyle. On traite le résidu résultant par une solution de 0,6 mol d'hydroxylamine base dans le méthanol, préparée comme indiqué plus haut.

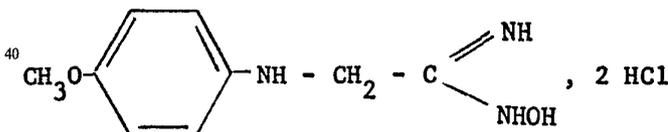
On laisse reposer à la température ambiante (15-25°C) pendant une nuit. On ajoute 100 ml d'eau et on évapore le méthanol. On extrait la phase aqueuse par l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau le solvant, on décante et on le sèche sur MgSO<sub>4</sub> en présence de noir 3 SA. On filtre. On précipite le chlorhydrate par l'éthanol chlorhydrique. On recristallise les cristaux dans le mélange acétate d'éthyle/éthanol en s'aidant d'éther de pétrole pour faciliter la cristallisation. On obtient ainsi le CRL 40478.

Poids 5 g.  
Rendement 7,5%.  
Point de fusion 170°C.  
% Cl- mesuré 16,54%.  
% Cl- théorique 16,17%.

La pureté peut être contrôlée par chromatographie sur couche mince [éluant: toluène/acétone/NH<sub>4</sub>OH (30/70/2) v/v; plaque: gel de silice (Merck F 254); révélation: u.v. + Dragendoff].

*Exemple 22:*

*Dichlorhydrate de 2-(4-méthoxyanilino)acétamidoxime*



No de code CRL 40482

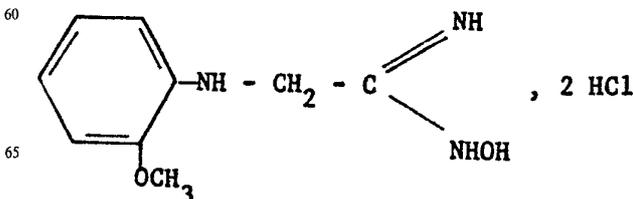
On procède comme indiqué à l'exemple 21 en remplaçant la 2-fluoroaniline par 0,2 mol de 4-méthoxyaniline. On obtient ainsi le CRL 40482.

Poids 5 g.  
Rendement 20%.  
Point de fusion 154°C.  
% Cl- mesuré 26,04%.  
% Cl- théorique 26,49%.

La pureté peut être contrôlée par chromatographie sur couche mince [éluant: benzène/acétone/NH<sub>4</sub>OH (30/70/2) v/v; plaque: gel de silice (Merck F 254); révélation: u.v. + Dragendoff].

*Exemple 23:*

*Dichlorhydrate de 2-(2-méthoxyanilino)acétamidoxime*



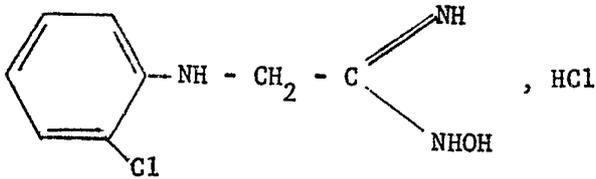
No de code CRL 40483

On procède comme indiqué à l'exemple 21, en remplaçant la 2-fluoroaniline par la 2-méthoxyaniline. Par recristallisation dans le mélange acétone/éthanol (1/1) v/v, on obtient 4,5 g (rendement 10%) de CRL 40483.

La pureté peut être contrôlée comme indiqué à l'exemple 22.

Exemple 24:

Chlorhydrate de 2-(2-chloroanilino)acétamidoxime



N° de code CRL 40487

On procède comme indiqué à l'exemple 21, en remplaçant la 2-fluoroaniline par la 2-chloroaniline. On obtient ainsi 5 g (rendement 10%) de CRL 40487.

La pureté peut être contrôlée comme indiqué à l'exemple 22.

5 Les essais pharmacologiques qui ont été entrepris avec les composés selon l'invention ont permis de mettre en évidence leur action sur le SNC. Plus précisément, les produits de formule I sont des agents sédatifs, anxiolytiques et/ou relaxants musculaires. De plus, le CRL 40522 (produit de l'exemple 4) présente, outre ces

10 propriétés sur le SNC, un effet hypotenseur, chez le rat génétiquement hypertendu, à la dose de 50 mg/kg (administrée par voie orale en solution aqueuse à 5 g/l de CRL 40522). La diminution de la pression artérielle est de l'ordre de 17% et l'effet hypotenseur disparaît 24 h après l'administration.

15 Les composés selon l'invention actifs sur le SNC sont donc indiqués dans le traitement des maladies neuropsychiques.