

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 499 570

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 02714

(54) Nouveaux dérivés du β -amino-3 nor-tropane et leur procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 451/04.

(22) Date de dépôt..... 11 février 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 32 du 13-8-1982.

(71) Déposant : DELALANDE SA, société anonyme, résidant en France.

(72) Invention de : Philippe Dostert, Thierry Imbert et Bernard Bucher.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

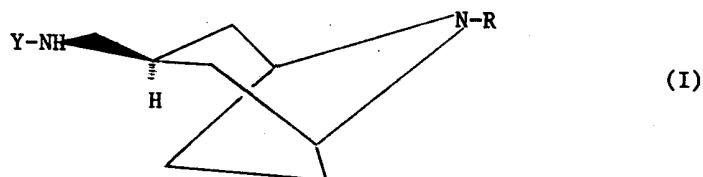
2^e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 16 janvier 1979 de la demande
de brevet initiale n° 79 00971 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

1

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du β -amino-3 nor-tropane, utiles comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de médicaments.

Plus précisément, ces nouveaux dérivés répondent à la formule :

5



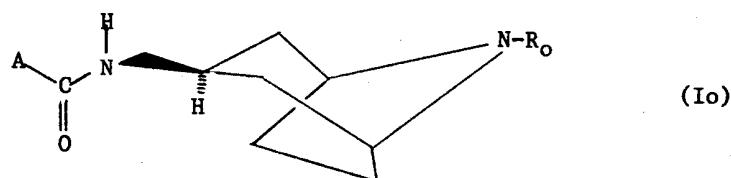
10

dans laquelle R représente :

- soit un atome d'hydrogène, Y représentant alors un groupe acétyle,
- soit un groupe benzyle, fluoro-2 benzyle, chloro-3 benzyle, fluoro-3 benzyle, fluoro-4 benzyle, nitro-3 benzyle, nitro-4 benzyle, méthyl-2 benzyle, chloro-4 benzyle, méthoxy-4 benzyle, méthyl-3 benzyle, méthyl-4 benzyle ou cyclohexylméthyle, Y étant alors un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle.

Quant aux médicaments pouvant être obtenus à partir des dérivés de formule (I), ils répondent à la formule :

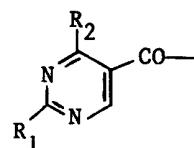
20



25 dans laquelle R_O représente :

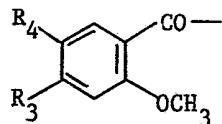
- soit un noyau benzyle, auquel cas A-CO-désigne :
 - un noyau pyrimidinyl-5 carbonyle de formule :

30



où le couple (R₁, R₂) prend l'une quelconque des valeurs suivantes :

- (H, OCH₃), (H, OC₂H₅), (CH₃, OCH₃), (CH₃, OC₂H₅), (C₂H₅, OCH₃), (C₂H₅, OC₂H₅), (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), ($\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ —N, OCH₃), ($\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ —N, OC₂H₅), (CH₃S, OCH₃), (CH₃S, OC₂H₅), (CH₃O, OCH₃) ; ou
- un noyau aroyle de formule :

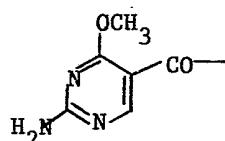


5 où le couple (R_3 , R_4) prend l'une quelconque des valeurs suivantes :
 (H, SO_2NH_2) , $(H, COCH_3)$, $(H, -CH(OH)-CH_3)$, (NH_2, Cl) , (NH_2, Br) ;

- soit un groupe cyclohexylméthyle ou un noyau benzyle substitué de
 formule :



où R_5 représente un élément choisi parmi les suivants : fluoro-2,
 chloro-3, fluoro-3, fluoro-4, nitro-3, nitro-4, méthyl-2, chloro-4,
 méthoxy-4, méthyl-3, méthyl-4 ; auxquels cas A-CO- représente le motif
 15 (amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carbonyle de formule :

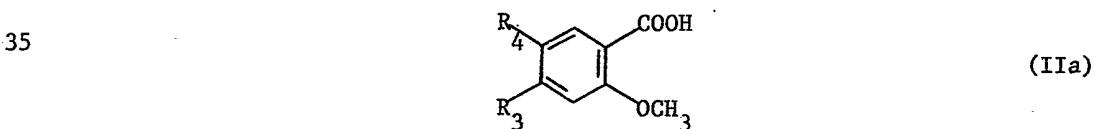
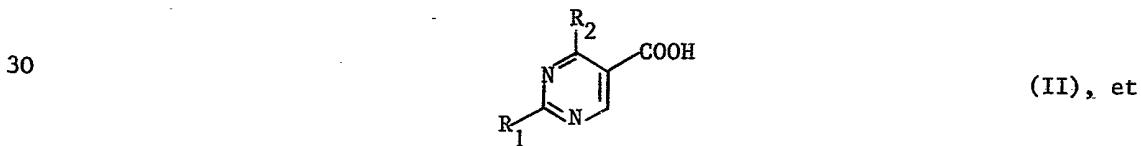


20 Il est à noter que dans la formule (Ia), l'enchaînement A-CO-NH-
 est en position équatoriale et les nor-tropaines portant un tel substituant en
 position équatoriale, seront dits β dans ce qui suit.

Les procédés permettant la préparation des dérivés de formule (I) et
 des médicaments de formule (Ia) sont exposés ci-après.

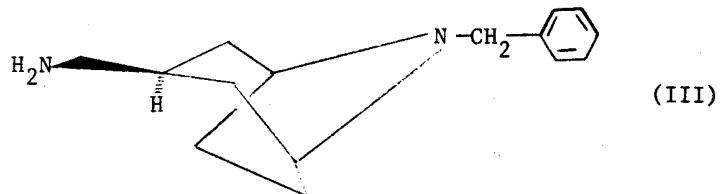
25 Les médicaments de formule (Ia) sont plus précisément obtenus en
 condensant, par la méthode des anhydrides mixtes :

- les acides de formules :



dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I_o), avec le β -amino-3 nor-tropane de formule :

5



10

qui constitue l'un des dérivés de formule (I), et

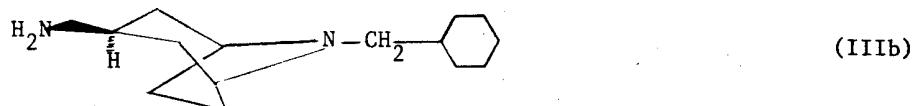
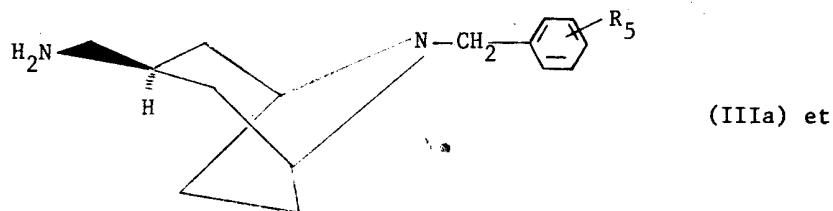
- l'acide de formule :



15

avec les β -amino-3 nor-tropaines de formules :

20



25

où R_5 a la même signification que dans la formule (I_o) et qui constituent certains des dérivés de formule (I).

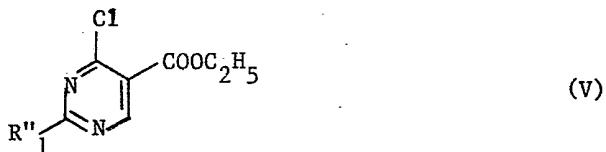
Les composés de formule (II) dans laquelle le couple (R_1 , R_2) prend les valeurs suivantes : (H, OCH₃), (CH₃, OCH₃), (CH₃, OC₂H₅), (C₂H₅, OCH₃), (C₂H₅, OC₂H₅), (NH₂, OCH₃), (NH₂, OC₂H₅), ($\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ —N, OCH₃), ($\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ —N, OC₂H₅), (CH₃S, OC₂H₅), sont nouveaux et sont obtenus par saponification des composés de formule :

35



dans laquelle le couple (R'_1 , R'_2) a la même signification que le couple (R_1 , R_2) juste ci-dessus, R_6 représentant un groupe méthyle ou éthyle.

Les composés de formule (IV) dans laquelle l'ensemble (R'_1 , R'_2 , R_6) prend les valeurs suivantes : (CH_3 , OC_2H_5 , C_2H_5), (C_2H_5 , OCH_3 , CH_3), (C_2H_5 , OC_2H_5 , C_2H_5), ($\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} N \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix}$, OCH_3 , CH_3), ($\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} N \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix}$, OC_2H_5 , C_2H_5), (CH_3S , OC_2H_5 , C_2H_5), sont eux aussi nouveaux et résultent de l'action du méthanol, du méthylate de sodium dans le méthanol ou de l'éthylate de sodium dans l'éthanol, sur les composés de formule :



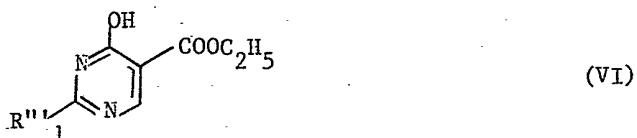
10

où R''_1 représente un groupe méthyle, éthyle, diméthylamino ou méthylthio.

Les composés de formule (IV) dans laquelle l'ensemble (R'_1 , R'_2 , R_6) prend les valeurs suivantes : (NH_2 , OCH_3 , CH_3) et (NH_2 , OC_2H_5 , C_2H_5) sont également nouveaux et sont obtenus par une synthèse en 3 étapes qui consiste à traiter l'amino-2 éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 pyrimidine, en solution dans un solvant organique basique tel que la pyridine, par un anhydride d'acide, par exemple de l'anhydride acétique, puis à mettre en réaction le produit ainsi obtenu avec un agent chlorant, de préférence l'oxychlorure de phosphore, et enfin à faire réagir sur le produit brut résultant, le méthylate ou l'éthylate de sodium, respectivement en solution dans le méthanol et dans l'éthanol.

Les composés de formule (V) où R''_1 représente un groupe éthyle ou N,N -diméthylamino sont nouveaux et résultent de l'action d'un agent chlorant comme par exemple l'oxychlorure de phosphore, sur les composés de formule :

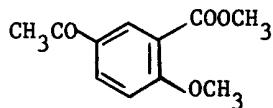
25



30 où R'''_1 représente un groupe éthyle ou N,N -diméthylamino.

Le composé de formule (VI) où R'''_1 est le groupe éthyle est nouveau et est préparé par cyclisation, de préférence en milieu éthanolique, et en présence d'éthylate de sodium, de la propionamide et de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle.

35 Le composé de formule (IIa) où R_3 représente un atome d'hydrogène et R_4 un groupe $-CHOH-CH_3$ est nouveau et obtenu par réduction, de préférence par le borohydrure de sodium en solution méthanolique, de l'ester méthylique de l'acide acétyl-5 méthoxy-2 benzoïque de formule :

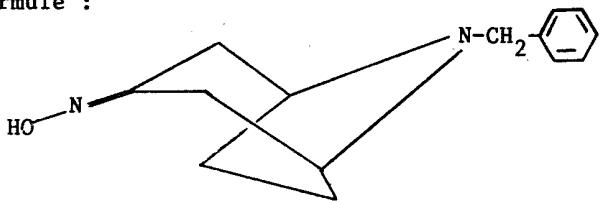


(IIa)

5 suivie de l'hydrolyse du groupe ester, de préférence par une solution aqueuse de potasse à 3 %.

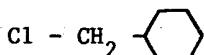
Le composé de formule (III) lui aussi nouveau, résulte de la réduction par le sodium dans l'alcool amylique, de l'oxime de la N-benzyl nor-tropinone-3 de formule :

10



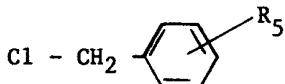
(VII)

15 Les composés de formules (IIIa) et (IIIb), nouveaux, sont obtenus par une synthèse en deux étapes qui consiste à condenser respectivement le chlorure de cyclohexylméthyle de formule :



(VIIIa)

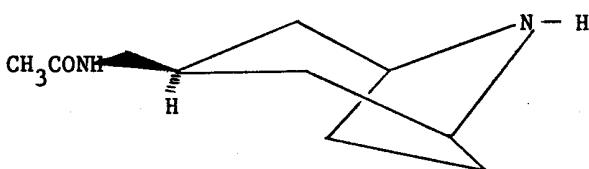
20 et les dérivés de formule :



(VIIIb)

où R_5 a la même signification que dans la formule (Ia), sur l'acétamido-3 nor-tropane de formule :

25



(IX)

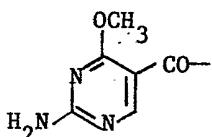
30 qui constitue l'un des dérivés de formule (I), cette condensation étant de préférence réalisée au reflux dans un solvant organique tel que l'acétone, l'acéto-nitrile ou le DMF en présence de carbonate de potassium ou de triéthylamine, puis à hydrolyser le groupe acétyle des composés obtenus, qui constituent une partie des composés de formule (I), de préférence à l'aide d'acide sulfurique à 10 %.

35 Le composé de formule (IX), nouveau, est pour sa part obtenu par une synthèse en deux étapes consistant à traiter le composé de formule (III) par le chlorure d'acétyle, en milieu THF et en présence d'une base organique telle que la pyridine ou la triéthylamine, puis à hydrogénolyser le produit obtenu qui constitue également l'un des composés de formule (I), par exemple en présence de palladium sur charbon à 10 % en milieu éthanolique par une température de 60° C

et sous une pression de 15 bars.

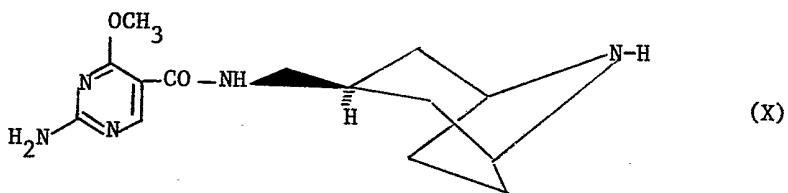
Les composés de formule (Io) où le motif A-CO-représente le groupement de formule :

5



et où R_o est différent du groupe benzyle, peuvent également être obtenus par condensation des composés de formules (VIIIA) et (VIIIB) avec le composé de formule :

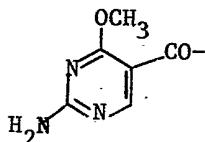
15



Cette condensation s'effectue de préférence selon un procédé identique à celui mis en oeuvre pour la synthèse des composés de formule (IIIA).

Enfin, le composé de formule (X), nouveau, est obtenu par hydrogénolyse, de préférence en milieu acide, en présence de palladium sur charbon à 10 %, à température ambiante, sous une pression de 90 mbars et en milieu alcoolique, du composé de formule (Io) où R_o représente un noyau benzyle et A-CO-est un groupement de formule :

25



Les préparations ci-après sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : /β-(amino-2 méthoxy-4 pyrimidine)-y1-5] carbonyl-amino-3 N-benzyl nor-tropane (Io)

Numéro de code : 780 106

A une solution de 102 g d'acide (amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carboxylique [(IIA), numéro de code 760 795, préparé à l'exemple 3], dans 2500 ml de diméthyl formamide, on ajoute 84,5 ml de triéthylamine, refroidit la solution de 0° C et ajoute 57,2 ml de chloroformiate d'éthyle. Après 20 minutes à 0° C, on ajoute 130 g de β-amino-3 N-benzyl nor-tropane [(III), numéro de code 771 202, préparé à l'exemple 5], et on laisse agiter pendant 3 heures. On éva-

pore le solvant, dilue le résidu dans l'eau, alcalinise à pH ≈ 9 à l'aide d'une solution saturée de carbonate de soude et extrait par un mélange de 2000 ml de chlorure de méthylène et 750 ml de diméthylformamide, on sèche sur sulfate de soude, évapore le solvant, cristallise le résidu dans l'éther, et 5 le recristallise dans l'alcool isopropylique. On isole ainsi 168 g du composé attendu.

- . Rendement : 76 %
- . Point de fusion : 185 ° C
- . Formule brute : $C_{20}H_{25}N_5O_2 + 1/6 H_2O$
- 10 . Poids moléculaire : 370,44
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
15 Calculé (%)	64,84	6,89	18,91
Trouvé (%)	64,62	6,86	19,35

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I_o) figurant dans le tableau A ci-après.

20 Exemple 2 : β -(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carbonyl-amino-3 N-métafluoro-benzyl nor-tropane, maléate (I_o)

Numéro de code : 781 343

1er stade : β -(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carbonylamino-3 nor-tropane, succinate (X)

25 Numéro de code : 781 435

On hydrogénolyse, en autoclave à température ambiante et sous une pression de 90 mbars, en présence de 25 g de palladium sur charbon à 10 %, une solution de 148,5 g de maléate de β -(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5)-carbonylamino-3 N-benzyl nor-tropane [I_o], numéro de code 780 106, obtenu à 30 l'exemple 1], dans 1500 ml d'alcool à 50 %. Puis, on filtre, évapore le solvant, cristallise le résidu dans l'acétone et le recristallise dans l'alcool à 90 %. On isole ainsi 120 g du produit désiré.

- . Rendement : 98 %
- . Point de fusion : 220 ° C
- 35 . Formule brute : $C_{17}H_{25}N_5O_6 + 7/5 H_2O$
- . Poids moléculaire : 412,41
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	48,69	6,01	16,98
Trouvé (%)	48,97	6,19	16,84

5

2ème stade : β -(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carbonyl amino-3 N-métafluorobenzyl nor-tropane, maléate (I)

Numéro de code : 781 343

On porte à reflux pendant 39 heures une suspension de 7 g de succinate de β -(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carbonylamino-3 nor-tropane [(X), numéro de code 781 435, obtenu au stade précédent], de 3,85 g de chlorure de méttafluorobenzyle (VIIb), et de 9,8 g de carbonate de potassium dans 100 ml d'acétone. Puis on filtre, évapore le solvant, dilue le résidu dans l'eau, extrait au chloroforme et lave à l'eau. On sèche sur sulfate de soude, évapore le solvant et cristallise le résidu dans l'éther isopropylique. On obtient 6,4 g de produit (94 % - Point de fusion : 189° C), que l'on dissout dans une solution de 2,1 g d'acide maléique dans 75 ml d'acétone. On glace, filtre et recristallise le précipité dans l'alcool à 96 %. On isole ainsi 5,1 g de produit.

20

- . Rendement : 61 %
- . Point de fusion : 220° C
- . Formule brute : $C_{24}H_{28}FN_5O_6$
- . Poids moléculaire : 501,50
- . Analyse élémentaire :

25

	C.	H	N
Calculé (%)	57,48	5,63	13,97
Trouvé (%)	57,47	5,37	13,85

30

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés (I) figurant dans le tableau A et portant les numéros de code 781 345, 781 164, 781 344, 781 204, 781 380, 781 381, 781 389 et 781 390.

35

Exemple 3 : acide (amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5) carboxylique (II)

Numéro de code : 760 795

1er stade : amino-2 méthoxy-4 méthoxy carbonyl-5 pyrimidine (IV)

Numéro de code : 760 286

50 g d'amino-2 hydroxy-4 éthoxy carbonyl-5 pyrimidine sont portés au

reflux avec 40 ml d'anhydride acétique dans 300 ml de pyridine anhydre pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite glacé, le précipité filtré, rincé à l'acétone et séché. 140 g de produit brut ainsi obtenu (rendement 62 %) sont portés à 60° C dans 900 ml d'oxychlorure de phosphore pendant 2 heures. Après 5 refroidissement, 200 ml d'éther éthylique sont ajoutés sous agitation ; le précipité formé est alors filtré, rincé à l'éther puis jeté sur 1 kg de glace, neutralisé avec une solution de bicarbonate de sodium sous agitation. Le précipité est filtré, rincé à l'eau et séché. 112 g de cet intermédiaire (rendement 81 %) sont agités 2 heures dans une solution de méthanolat de sodium à 10 0° C, préparée avec 46 g de sodium dans 800 ml de méthanol anhydre. Après retour à température ordinaire, le précipité est filtré, rincé à l'eau, séché. 80 g d'amino-2 méthoxy-4 méthoxycarbonyl-5 pyrimidine sont obtenus.

- . Rendement : 95 %
- . Point de fusion : 221° C (Bu OH)

15 Chlorhydrate

- . Formule brute : $C_7H_{10}ClN_3O_3$
- . Poids moléculaire : 219,631
- . Point de fusion : 260° C
- . Analyse élémentaire :

20

	C	H	N
Calculé (%)	38,28	4,59	19,13
Trouvé (%)	38,28	4,42	19,39

25

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on prépare les composés de formule (IV) portant le numéro de code suivant : 770 505: amino-2 éthoxy-4 éthoxy carbonyl-5 pyrimidine

30

- . Formule brute : $C_9H_{13}N_3O_3$
- . Poids moléculaire : 211,218
- . Point de fusion : 190° C (Bu OH)
- . RMN (DMSO) : δ ppm

2 triplets centrés à 1,3 ppm 6 H $OCH_2 - CH_3$

2 quadruplets 4,3 " 4 H " "

1 massif 7,2 " 2 H NH_2

1 singulet 8,5 " 1 H Ar - H

35

- . IR (KBr) : νcm^{-1} 3370 cm^{-1} NH_2
 $1680 cm^{-1}$ ester

2ème stade : acide (amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl)-5 carboxylique (II)

Numéro de code : 760 795

600 g d'amino-2 méthoxy-4 méthoxy carbonyl-5 pyrimidine préparés au stade précédent sont portés à 65° C sous agitation pendant 1 heure dans un mélange de 1,5 l de méthanol et 1,5 l de soude à 5 %. Une fois refroidi, le milieu réactionnel est versé sur 4 l d'eau glacée puis acidifié sous agitation avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 3. L'acide (amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl)-5 carboxylique précipité, essoré, lavé à l'acétone puis séché, est obtenu avec un rendement de 88,5 %.

Sel de sodium hydraté :

- 10 . Formule brute : $C_6H_6N_3O_3 Na, 1,25 H_2O$
 . Poids moléculaire : 213,810
 . Point de fusion : 260° C
 . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	33,73	4,01	19,67
Trouvé (%)	34,05	3,73	19,84

15 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé de formule (II) figurant dans le tableau B et portant le numéro de code 770 506.

20 Exemple 4 : acide (éthoxy-4 éthyl-2 pyrimidinyl-5) carboxylique (II)

Numéro de code : 781 020

1er stade : éthoxycarbonyl-5 éthyl-2 hydroxy-4 pyrimidine (VI)

Numéro de code : 780 557

A une solution de 35,5 g de sodium dans 3 l d'éthanol portée à 30° C, on ajoute 167 g de chlorhydrate de propionamidine. Puis, on agite à 40° C pendant 2 heures et filtre le chlorure de sodium formé. Au filtrat refroidi à 0° C par un bain de glace, on ajoute lentement 350 ml d'éthoxyméthylène malonate d'éthyle. Puis, on laisse agiter pendant 12 heures et on chauffe ensuite à 40° C pendant 2 heures. On évapore une partie du solvant (environ 2,5 l), puis on glace, filtre le précipité formé, le lave à l'éther, et le recristallise dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi 113,5 g du produit désiré.

- 25 . Rendement : 38 %
 . Point de fusion : 170° C
 . Formule brute : $C_9H_{12}N_2O_3$
 . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	55,09	6,16	14,28
Trouvé (%)	54,80	6,29	14,57

2ème stade : chloro-4 éthoxycarbonyl-5 éthyl-2 pyrimidine (V)Numéro de code : 780 556

On introduit lentement 7,5 ml de triéthylamine dans 300 ml d'oxychlorure de phosphore refroidi à 0° C, puis on ajoute 30 g d'éthoxycarbonyl-5 éthyl-2 hydroxy-5 pyrimidine [(VI), numéro de code 780 557, préparé au stade précédent], et on porte la suspension à 40° C sous balayage d'azote. Après dissolution, on évapore l'oxychlorure de phosphore, et dilue le résidu dans un mélange d'eau et de chloroforme. Puis, on décante, lave deux fois à l'eau la phase chloroformique, sèche sur sulfate de soude et évapore le solvant. Le produit brut obtenu, après 10 un contrôle de pureté sur chromatographie en couche mince, est mis en réaction au stade 3 suivant.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé (V) suivant : chloro-4 N,N-diméthylamino-2 éthoxycarbonyl-5 pyrimidine (brute), numéro de code 771 072, employé brut pour la synthèse du 15 composé (IV) correspondant : numéro de code 771 073 figurant dans le tableau C ci-après.

3ème stade : éthoxy-4 éthoxycarbonyl-5 éthyl-2 pyrimidine (IV)Numéro de code : 781 019

A une solution refroidie à 0° C de 64,5 g de chloro-4 éthoxycarbonyl-5 éthyl-2 pyrimidine [(V), numéro de code 780 556, préparé au stade précédent] dans 200 ml d'éthanol, on ajoute lentement une solution de 7,75 g de sodium dans 200 ml d'éthanol, et on laisse agiter pendant 15 minutes après la fin de l'addition. Puis, on acidifie la solution à un pH≈3 à l'aide d'éthanol chlorhydrique 6,5 N, et on évapore le solvant. On dilue le résidu dans l'eau, extrait au 25 chloroforme, sèche sur sulfate de soude et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 46,7 g de produit.

- . Rendement : 68 %
- . $E_b^1 = 102 \text{ à } 110^\circ \text{C}$
- . Spectre de RMN (CDCl_3) : δ ppm = 9,2, s, H en 6 pyrimidinique = 4,56, q, et 4,38, q, ($J = 7 \text{ Hz}$) 2 groupes $-\text{CH}_2-$
de $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ en 4 et de $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ en 5
= 2,90, q, ($J = 7 \text{ Hz}$), $-\text{CH}_2-$ du groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ en 2
= 2,25 (t) ; 2,19 (t) ; et 2,15 (t), ($J = 7 \text{ Hz}$) : 3 groupes $-\text{CH}_3$
- . Spectre IR : bandes esters à $1730-1700 \text{ cm}^{-1}$

35 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (IV) figurant dans le tableau C.

4ème stade : acide (éthoxy-4 éthyl-2 pyrimidinyl)-5 carboxylique (II)Numéro de code : 781 020

On agite à température ambiante pendant 45 minutes, une suspension de 46,2 g d'éthoxy-4 éthoxycarbonyl-5 éthyl-2 pyrimidine [(IV), numéro de code 781 019 obtenu au stade précédent], dans une solution de 9,2 g de soude dans 150 ml d'eau. Puis, on acidifie à un pH≈3 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et extrait au chloroforme. On sèche sur sulfate de soude et évapore le solvant le résidu est cristallisé dans l'hexane et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi 29,3 g du produit désiré.

5

- . Rendement : 72 %
- . Point de fusion : 123° C
- 10 . Formule brute : C₉H₁₂N₂O₃
- . Poids moléculaire : 196,20
- . Analyse élémentaire :

15

	C	H	N
Calculé (%)	55,09	6,17	14,28
Trouvé (%)	55,25	6,22	14,49

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (II) figurant dans le tableau B et portant les numéros de codes : 770 768 - 780 854 - 770 688 - 771 074 - 781 173 - 780 554 - 781 242.

Exemple 5 : β -amino-3 N-benzyl nor-tropane, dimaléate (III)

Numéro de code : 771 202

25 1er stade : oxime de la N-benzyle nor-tropinone-3 (VII)

Numéro de code : 771 201

A une solution de 150 g de N-benzyl nor-tropinone-3 dans 500 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 58 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 70 g de bicarbonate de soude dans 500 ml d'eau. On laisse agiter pendant 30 5 heures, puis concentre la solution, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de soude, évapore le solvant et recristallise le produit brut obtenu dans l'alcool. On obtient ainsi 122 g de produit.

35

- . Rendement : 81 %
- . Point de fusion : 132° C
- . Spectre de RMN (CDCl₃) δ ppm = 9,08, m, 1H échangeable } N≡O-H
= 7,38, m et 3,64, s, 7 protons benzyliques
entre 3,50 et 1,40, m, 10 protons tropaniques.

2ème stade : β -amino-3 N-benzyl nor-tropane, dimaléate (III)Numéro de code : 771 202

On porte à 40° C une suspension de 60 g d'oxime préédente [(VII),
 5 numéro de code 771 201] dans 750 ml d'alcool amylique et on introduit 50 g
 de sodium, à une vitesse telle que la température du mélange réactionnel soit
 portée à 135-140° C. Puis on dilue le milieu réactionnel par 300 ml d'eau,
 décante la phase organique, et extrait par 400 ml d'HCl 6N, et lave la phase
 aqueuse avec de l'éther isopropyle. Puis, on alcalinise la phase aqueuse à
 l'aide de potasse concentrée, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur
 10 sulfate de sodium, évapore le solvant et distille le résidu. On obtient 83 g,
 (rendement : 59 %) de liquide, $E_b^{0,15} = 109-111^\circ C$ que l'on ajoute à une solution acétonique d'acide maléique. On filtre et recristallise le précipité
 obtenu dans l'alcool absolu.

- . Point de fusion : 150° C
- 15 . Formule brute : $C_{22}H_{28}N_2O_8 + 4,5 H_2O$
- . Poids moléculaire : 462,87
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
20 Calculé (%)	57,08	6,45	6,05
Trouvé (%)	57,14	6,19	5,92

- . Spectre RMN de la base ($CDCl_3$) δ ppm =
 25 7,28, m, et 3,53, s, 7 H benzyliques
 centré sur 3,17, m, : 2 H tropaniques en 1 et 5
 centré sur 2,82, m, 1 H " en 3
 1,52, s, 2 protons NH_2
 entre 2,20 et 1,15, m, 8 protons tropaniques
 30 (le déplacement des protons tropaniques en présence de sel d'Euro-
 pium EU (FOD) 3 et, particulièrement du proton en position 3, ainsi
 que l'étude de la valeur de la somme des couplages du signal multi-
 plet du proton en 3, selon la loi de KARALUS, montrent que le
 proton -3 est en position axiale (ceci par analogie avec les
 35 spectres RMN (en présence d'Europium des dérivés α et β amino-3-
 tropane).

Exemple 6 : β -amino-3 N-parafluorobenzyl nor-tropane (IIIa)Numéro de code : 781 1311er stade : β -acétamido-3 nor-tropane (IX)

Numéro de code : 781 113

A une solution refroidie à 0° C de 96 g de β -amino-3 N-benzyl nor-tropane [(III), numéro de code 771 202, préparé à l'exemple 5] dans 70 ml de triéthylamine et 900 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 28 ml de chlorure d'acétyle lentement. Après 12 heures à température ambiante, on ajoute 50 ml d'eau, évapore le solvant, extrait la phase aqueuse restante avec 200 ml de chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de soude et évapore le solvant. On obtient 80 g de produit brut que l'on dissout dans 1000 ml d'alcool. On ajoute 1 ml d'alcool chlorhydrique 5 N et hydrogénolyse la solution en présence de 8 g de palladium sur charbon à 10 %, en autoclave, à une température de 60° C et sous une pression de 15 bars. Puis, on filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi 52 g du produit attendu.

- . Rendement : 77 %
- 15 . Spectre de RMN : (CDCl_3) δ ppm =
 - 6,38, d, ($J = 7$ Hz), protons amidiques $\text{CH}_3\text{-CO-NH-}$ (échangeable) centré sur 4,18, m, proton tropanique en 3
 - 3,60, m, protons tropaniques en 1 et 5
 - 2,70, s, proton N-H (échangeable)
- 20 1,96, s, 3 protons acétyl $\text{CH}_3\text{CO-}$
entre 2,20 et 1,15, m 8 protons tropaniques.

2ème stade : β -amino-3 N-p-fluorobenzyl nor-tropane (IIIa)Numéro de code : 781 131

On porte 12 heures au reflux une solution de 17 g de β -amino-3 nor-tropane [(IX), obtenu au stade précédent], de 21 ml de chlorure de p-fluorobenzyle et de 18 ml de triéthylamine dans 250 ml d'acétone. Puis, on filtre, évapore le filtrat, dissout le résidu dans 200 ml de chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de soude et évapore le solvant. On obtient 21 g de produit brut que l'on dissout dans 250 ml d'acide sulfurique à 10 %, et on porte à reflux la solution pendant 24 heures. On lave avec 100 ml de chlorure de méthylène, alcalinise la solution aqueuse par de la potasse concentrée, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de soude, et évapore le solvant. On obtient 17 g de produit brut, rendement : 96 %, qui est investi directement dans la synthèse du composé de formule (Ia) correspondant portant le numéro de code 781 343 et décrit à l'exemple 2.

- . Spectre de RMN (CDCl_3) δ ppm =
 - centré sur 7,08, m, et 3,52, s, 6 H benzyliques
 - centré sur 3,15, m, protons tropaniques en 1 et 5

centré sur 2,94, m, 1 proton tropanique en 3
entre 2,20 et 1,15, m, 8 protons tropaniques
1,11, s, NH₂ (échangeable)

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on
5 obtient le β -amino-3 N-p-nitrobenzyl nor-tropane (IIIa) numéro de code 781 142
(employé brut dans la synthèse du composé de formule (Ia) correspondant, portant
le numéro de code 781 204 et figurant dans le tableau A).

. Spectre de RMN (CDCl₃) δ ppm =
8,19, d, (J = 8 Hz) ; 7,57, d, (J = 8 Hz) et 3,62, s, 6 protons
10 benzyliques
centré sur 3,17, m, protons tropaniques en 1 et 5
centré sur 3,00, m, 1 proton tropanique en 3
entre 2,20 et 1,15, m, 8 protons tropaniques
1,59, s, -NH₂ (échangeable)

15 Exemple 7 : acide (hydroxy-1 éthyl)-5 méthoxy-2 benzoïque
Numéro de code : 790 029

A une solution de 21,4 g d'acétyl-5 méthoxy-2 benzoate de méthyle
dans 200 ml de méthanol, refroidie à 0° C, on ajoute lentement 3,85 g de boro-
hydrure de sodium. Puis, on évapore le solvant, reprend le résidu dans le chlo-
rure de méthylène, sèche sur sulfate de soude et évapore. On ajoute l'huile
brute ainsi obtenue (21,3 g) dans une solution de 5,7 g de potasse dans 200 ml
d'eau, et laisse agiter pendant 5 heures à température ambiante. Puis, on aci-
difie à pH \approx 3 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré, extrait au chlorure de
20 méthylène, sèche sur sulfate de soude, évapore le solvant, cristallise le
résidu dans l'éther isopropylique et recristallise dans l'acétate d'éthyle. On
isole ainsi 11,2 g du produit attendu.

- . Rendement : 55 %
- . Point de fusion : 105° C
- . Formule brute : C₁₀H₁₂O₄
- 30 . Poids moléculaire : 196,20
- . Analyse élémentaire :

	C	H
35 Calculé (%)	61,21	6,17
Trouvé (%)	61,43	5,90



TABLEAU A

Numéro de Code	A-CO-	R _o	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
781 205	OCH ₃	CO- CH ₂ - C ₆ H ₅	Base	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	352,42	126	73	Cal.	68,16	6,86	15,90
781 208	OEt	CO- CH ₂ - C ₆ H ₅	"	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	366,45	148	68	Tr.	67,86	6,79	15,93
780 558	OCH ₃	CO- CH ₂ - C ₆ H ₅	1,5 fumarate	C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₁₀	540,53	216	52	Cal.	68,83	7,15	15,29
781 271	OEt	CO- CH ₂ - C ₆ H ₅	fumarate + H ₂ O	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₇	520,37	160	60	Cal.	60,47	6,24	10,77



TABLEAU A (Suite)

Numéro de Code	A-CO-	Ro	Forme	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion °C	Rende- ment (Z)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
781 244	OCH ₃ -CO- Et	-CH ₂ - C ₆ H ₅	Base	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	380,48	133	72	Cal.	69,44	7,42	14,73
781 275	QEt Et	"	"	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂	394,50	68	59	Tr.	69,70	7,44	14,99
780 106	OCH ₃ H ₂ N	-CO- Et	Base + 1/6 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂ + 1/6 H ₂ O	370,443	185	76	Cal.	70,02	7,67	14,20
781 148	OEt H ₂ N	-CO- Et	Maléate	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₆	497,54	217	62	Cal.	64,62	6,86	19,35



TABLEAU A (suite)

Numéro de Code	A-CO-	R _o	Forme	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion °C	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
781 197	OCH ₃ 	"	Maléate	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₆	511,56	214	51	Cal.	61,04	6,50	13,69
781 198	OEt 	"	"	C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₆	525,59	177	4,8	Tr.	61,19	6,76	13,96
781 243	OCH ₃ 	"	Base	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	398,52	124	7,8	Cal.	61,70	6,71	13,33
781 240	OEt 	"	"	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	412,54	105	7,5	Tr.	61,95	6,93	13,56
								Cal.	64,05	6,84	13,58
								Tr.	63,84	6,59	13,81



TABLEAU A (Suite)

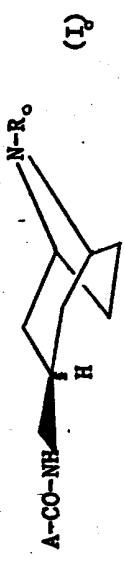
Numéro de Code	A-CO-	R _o	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								Z	C	H	N
781 304	OMe MeO	-CH ₂ -	Maléate	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₇	498,52	188	57	Cal.	60,23	6,07	11,24
780 110	OMe	-CH ₂ -	Base	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	429,53	218	82	Tr.	59,91	6,10	11,35
780 168	OMe	"	"	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃	392,48	170	75	Cal.	73,44	7,19	7,14
781 147	OMe	"	"	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃	394,50	136	86	Cal.	73,07	7,67	7,10
		(DL)						Tr.	73,22	7,89	7,11
		HO-CH ₃									



TABLEAU A (Suite)

Numéro de Code	A-CO-	R ₆	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								%	C	H
771 221		Base	"	C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	399,91	180 67	Cal.	66,07	6,55	10,51
780 542		"	"	C ₂₂ H ₂₆ BrN ₃ O ₂	444,36	209 65	Tr.	66,08	6,51	10,53
781 345		Maléate	"	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₆	501,50	230 54	Cal.	59,46	5,90	9,46
781 343	"		"	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₆	501,50	220 61	Tr.	59,37	6,00	9,66

TABLEAU A (Suite)



Numéro de Code	A-CO-	R _o	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Z	C	H
781 164	OMe	-CH ₂ -CO-	Malléate	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₆	501,50	230 68	Cal.	57,48	5,63	13,97
781 344	"	-CH ₂ -CO-	"	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₈	528,51	225 49	Tr.	57,33	5,57	14,17
781 204	"	-CH ₂ -NO ₂	"	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₈	528,51	250 52	Cal.	54,54	5,34	15,90
781 380	"	-CH ₂ -NO ₂	Base	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂	381,47	204 55	Tr.	54,52	5,32	16,13



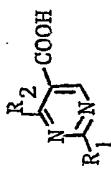
TABLEAU A (suite)

Numéro de Code	A-CO-	R_o	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE		
								Cal.	Tr.	C
781 381			Base	$C_{20}H_{24}ClN_5O_2$	401,89	185	62	59,97	59,69	6,02
781 389	"		"	$C_{21}H_{27}N_5O_3$	397,47	180	65	63,45	63,66	6,85
781 390	"		"	$C_{20}H_{31}N_5O_2$	373,49	207	58	64,31	64,24	7,10
781 358	"		"	$C_{20}H_{24}ClN_5O_2$	401,89	189	54	59,77	59,73	6,02
								5,87	5,87	17,59



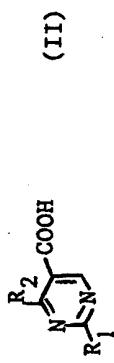
TABLEAU A (Suite)

Numéro de Code	A-CO-	R _o	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
781 348			Base	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂	381,47	166	57	Cal.	66,12	7,13	18,36
781 349	"		"	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂	381,47	178	71	Tr.	66,41	7,31	18,27
								Cal.	66,12	7,13	18,36
								Tr.	66,20	7,15	78,31
								Cal.			
								Tr.			
								Cal.			
								Tr.			

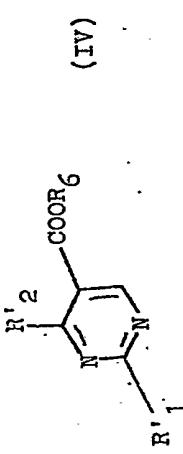


6

Numéro de Code	R ₁	R ₂	Formule brute	Poids molé- culaire	Point de fusion °C.	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE OU SPECTRES DE RMN OU SPECTRES IR			
							%	C	H	N
770 768	CH ₃	OCH ₃	C ₇ H ₈ N ₂ O ₃	168,15	189	78	Spectre de RMN : (DMSO)			
780 854	CH ₃	OEt	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	182,18	150	59	Cal.	52,74	5,53	15,38
781 173	CH ₃ CH ₃ —N	OEt	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃	211,22	211	65	Tr.	52,73	5,38	15,50
770 688	H	OCH ₃	C ₆ H ₆ N ₂ O ₃	154,12	210	71	Spectre de RMN : (DMSO)			
							Σ ppm =	2,6, s, : OCH ₃		
								4,00, s, : OCH ₃		
								8,70, s, H pyrimidinique en 6		

**TABLEAU B (Suite)**

Numéro de Code	R ₁	R ₂	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE OU SPECTRES DE RMN OU SPECTRES IR			
							%	C	H	N
771 074		OCH ₃	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃	197,19	215	67	Cal.	48,72	5,62	21,31
780 554	Et	"	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	182,176	136	62	Tr.	48,86	5,69	21,10
781 242	CH ₃	OEt	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	214,242	166	55	Cal.	44,85	4,70	13,08
770 506	NH ₂	"	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃	183,17	280	76	Spectre de RMN : (CF ₃ COOH) δ ppm = 4,75, q, et 1,50, (t), : OCH ₂ -CH ₃ 7,52, m, NH ₂ 8,8, s, H pyrimidinique en 6			

TABLEAU C

Numéro de code	R'1	R'2	R6	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Analyse élémentaire - Spectre RMN, CCM ou Spectre IR	
780 853	CH ₃	OEt		C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃	210,23	(Bruit) <50°C	63	C.C.M.
771 073	CH ₃ —N—CH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃	211,22	126	48	Spectre de RMN (CF ₃ COOH), δ ppm = 4 et 4,2, s, 2 OCH ₃ 3,4,d, —N<CH ₃ 8,9,s, H pyrimidinique en 6 ⁻¹ IR : bande COOCH ₃ à 1730 cm ⁻¹

TABLEAU C (suite)

Numéro de code	R' ₁	R' ₂	R ₆	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement %	Analyse élémentaire - Spectre RMN, CCM ou Spectre IR	
								(brut)	
781 172	<chem>CH3</chem> N <chem>CH3</chem>	OEt		<chem>C11H17N3O3</chem>	239,27	350	59	Spectre de RMN : (CDCl ₃) 9,15 ; H pyrimidinique en 6 4,28, q, et 1, h0,t, (J=6Hz) OEt et COOEt 3,2C,s, -N<chem>CH2-CH3	
780 555		<chem>CH3</chem>	OCH ₃	<chem>C9H12N2O3</chem>	196,202	<50°C	65	Spectre de RMN : (CDCl ₃) 8,9, H pyrimidinique en 6 4,1,s, et 3,9, s OCH ₃ et COOCH ₃ 2,9;q; et 1,35;t; CH ₂ -CH ₃ en 2	
781 241	<chem>CH3</chem>	S	OEt	<chem>C10H14N2O3S</chem>	242,294	<50°C	brut	Spectre de RMN : (CDCl ₃) 8,8,s, H pyrimidinique en 6 4,55,q, 4,35,q, (J=7Hz), OCH ₂ -CH ₃ , COOCH ₂ -CH ₃ 2,52,s, S-CH ₃ , 1,45,t, et 1,35,t (J=7Hz) OCH ₂ -CH ₃ et COOCH ₂ -CH ₃	55

Comme indiqué précédemment, les composés de formule (Io) sont des médicaments. En effet, leur étude chez l'animal de laboratoire a montré qu'ils possédaient des propriétés neuroleptiques.

Ces propriétés ont été mises en évidence chez la souris notamment
5 par le test de l'antagonisme aux redressements à l'apomorphine, réalisé d'après le protocole décrit par G. GOURET et coll. dans J. Pharmacol. (Paris) 1973, 4, 341.

Les doses efficaces 50 obtenues en administrant par voie intrapérito-néale, suivant le test précité, les composés de formule (Io) et le SULPIRIDE
10 choisi comme composé témoin, sont indiquées dans le tableau D suivant.

La toxicité aiguë a été étudiée chez la souris par voie intrapérito-néale, et les doses léthales estimées selon la méthode décrite par Miller et Thinter Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1944, 57, 261, sont également répertoriées dans le tableau D.

TABLEAU D

	Composés testés	Toxicité aiguë (souris DL 50 mg/kg/i.p.)	Redressements apomorphine DE 50 (mg/kg/i.p.)
5	SULPIRIDE	170	37
	780 106	160	0,06
	780 558	77	0,31
10	781 148	300	0,04
	781 164	130	0,07
	781 197	62,5	0,23
	781 198	100	0,12
	781 204	275	3,9
15	781 205	160	5,8
	781 208	140	4,6
	781 240	100	0,80
	781 243	67,5	0,64
	781 244	41	2
20	781 271	75	0,47
	781 275	70	0,40
	781 304	95	1
	781 343	160	1
	781 344	170	8,5
25	781 345	300	1
	771 221	75	0,37
	780 110	400 (0 %)	50
	780 168	160	0,35
	780 542	240	0,01
30	781 147	160	0,90
	781 380	135	0,35
	781 381	220	0,035
	781 389	240	0,01
	781 390	75	0,2
35	781 348	160	1,3
	781 349	325	0,035

Comme il ressort des résultats exprimés dans ce tableau, l'écart entre les doses efficaces et les doses léthales 50 est suffisant pour permettre l'emploi en thérapeutique des dérivés de formule (I₀).

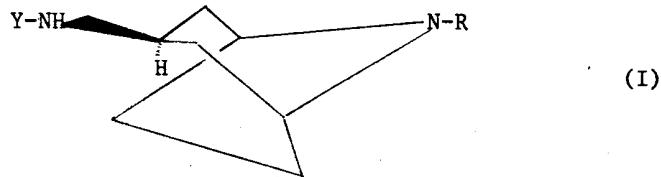
Ces derniers sont notamment indiqués dans le traitement des troubles
5 du psychisme.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dra-
gées ou gélules contenant de 50 à 300 mg de principe actif (3 à 8 par jour)
sous forme de solution contenant 0,1 à 1 % de principe actif (10 à 60 gouttes,
une à trois fois par jour), par voie parentérale sous forme d'ampoules injec-
10 tables contenant 5 à 100 mg de principe actif (3 à 8 ampoules par jour).

REVENDICATION

Nouveaux dérivés du β -amino-3 nor-tropane répondant à la formule :

5



(I)

dans laquelle R représente :

- 10 - soit un atome d'hydrogène, Y représentant alors un groupe acétyle,
 - soit un groupe benzyle, fluoro-2 benzyle, chloro-3 benzyle, fluoro-3
 benzyle, fluoro-4 benzyle, nitro-3 benzyle, nitro-4 benzyle, méthyl-2
 benzyle, chloro-4 benzyle, méthoxy-4 benzyle, méthyl-3 benzyle, méthyl-4
 benzyle ou cyclohexylméthyle, Y étant alors un atome d'hydrogène ou un
15 groupe acétyle.