

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 617 480

(21) N° d'enregistrement national :

87 09450

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 295/00, 295/02; C 07 C 103/22; A 61 K 31/505, 31/40, 31/165.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 3 juillet 1987.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 1 du 6 janvier 1989.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les Sociétés Commerciales. — FR.

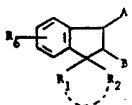
(72) Inventeur(s) : François Clémence ; Odile Le Martret ; Françoise Delevallée ; Michel Fortin.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : André Bourguoin, Roussel-Uclaf.

(54) Nouveaux dérivés de l'indane, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(57) L'invention concerne de nouveaux composés de formule I et leurs sels :

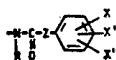


(1)

dans laquelle R₆ est H, halogène, alkyle (1 à 5 C), alkoxy (1 à 5 C), R₁ et R₂ sont H ou alkyle (1 à 5 C) ou forment un radical cycloalkyle (3 à 6 C) renfermant un O, S ou N;

A et B représentent :

— soit



R = H ou alkyle (1 à 5 C), Z est —CH₂—O— ou une chaîne alkylène linéaire —CH₂—_n— (n = 0 à 5) ou ramifiée (2 à 8 C),

X, X' et X'' sont H, alkyle (1 à 4 C), alkoxy (1 à 4 C), halogène, OF, CF₃, NO₂, NHAlc₁,



— soit



R₃ et R₄ sont H ou alkyle (1 à 5 C) ou forment avec l'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant O, N ou S;

A et B ne peuvent être choisis à la fois dans l'un de ces 2 groupes aminés, leur préparation, leur application comme médicaments notamment analgésiques centraux, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

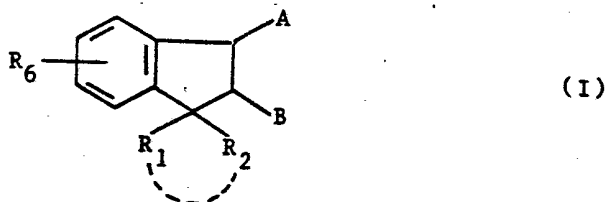
FR 2 617 480 - A1

D

L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'indane, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires ainsi obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

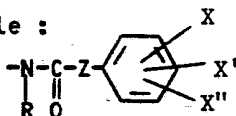
5



- 10 dans laquelle R_6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés
- 15 un cycle cycloalkyle renfermant entre 3 et 6 atomes de carbone et pouvant contenir éventuellement un hétéroatome tel qu'un atome d'oxygène ou de soufre ou d'azote et dans laquelle A et B sont tels que l'un des substituants A ou B est choisi dans

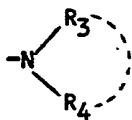
- le groupe de formule :

20



- R étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, Z une chaîne alkylène linéaire $-(CH_2)_n-$, n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5 ou une chaîne alkylène ramifiée
- 25 renfermant de 2 à 8 atomes de carbone ou un groupement $-CH_2-O-$, X, X' et X'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, amino, monoalkyl ou dialkylamino ou sulfoanimo et l'autre des substituants A ou B est choisi
- 30 dans

- le groupe de formule :



- 35 R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un autre hétéroatome tel que l'oxygène, l'azote ou le soufre, l'atome d'azote étant éventuellement
- 40 substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

lesdits composés de formule (I) pouvant être dans toutes les formes énantiomères et diastéréisomères possibles et sous forme de sels d'addition avec les acides.

Lorsque R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R , X , X' et X'' représentent un radical alkyle, il s'agit de préférence des radicaux méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle mais ces substituants peuvent également représenter un radical n-butyle, isobutyle, n-pentyle.

Lorsque R_1 et R_2 forment ensemble un radical cycloalkyle, il s'agit d'un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

10 Lorsque R_1 et R_2 forment ensemble un radical cycloalkyle contenant un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, il s'agit respectivement d'un radical tétrahydropyranne, tétrahydrothiapyranne, pipéridinyle.

Lorsque Z représente un groupe $-(CH_2)_n-$, n est de préférence égal à 0 ou à 1.

15 Lorsque Z est une chaîne alkylène ramifiée, il s'agit de préférence d'une chaîne substituée par un ou plusieurs radicaux méthyle ou éthyle. Il s'agit par exemple de la chaîne 1,1-éthanediyl; méthyl-1 éthanediyl-1,2; méthyl-1 ou 2 propanediyl-1,2; éthyl-1 éthanediyl-1,2.

Lorsque R_6 , X , X' et X'' représentent un radical alkoxy, il s'agit de 20 de préférence d'un radical méthoxy ou éthoxy mais X , X' et X'' peuvent également représenter un radical propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire.

Lorsque R_6 , X , X' et X'' sont des atomes d'halogène, il s'agit de préférence de l'atome de chlore mais X , X' et X'' peuvent également 25 représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode.

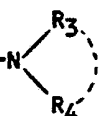
Dans les valeurs monoalkyl et dialkylamino de X , X' et X'' , les radicaux alkyles sont préférentiellement les radicaux méthyle ou éthyle.

R_3 et R_4 forment de préférence avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyridinyle, pipérazinyle, méthyl pipérazinyle, éthyl 30 pipérazinyle ou propyl pipérazinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, propionique, 35 formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que l'acide méthanesulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I), 40 caractérisés en ce que les groupements A et B sont en configuration trans

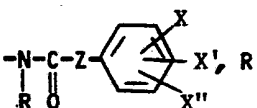
ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et ceux caractérisés en ce

que dans le groupe  R₃ et R₄ représentent tous deux un radical

5 méthyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés l'hétérocycle pyrrolidine, pipéridine, ou pipérazine éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a aussi particulièrement pour objet les composés de

10

formule (I), caractérisés en ce que dans groupe  R

représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, Z un groupe (CH₂)_n dans lequel n est 0 ou 1, -CH- ou -CH₂-O-, ainsi que leurs

15



sels d'addition avec les acides et ceux caractérisés en ce que R₁ et R₂ représentent tous deux un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés le cycle tétrahydropyranne ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

20

L'invention concerne aussi particulièrement les composés de formule (I), caractérisés en ce que X, X' et X'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, méthoxy ou éthoxy, nitro, sulfoamino, trifluorométhyle, un atome de chlore ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et tout particulièrement :

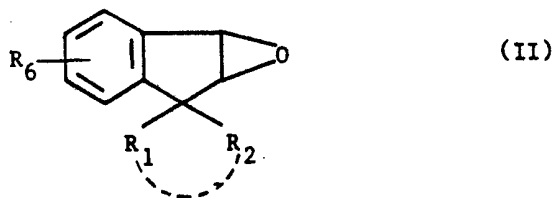
- 25 - le [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide,
- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 3-nitro benzène acétamide,
- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl
- 30 4-nitro benzène acétamide,
- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl (4-trifluorométhyl) benzène acétamide,
- le [trans (+)] 2-(3,4-dichlorophénoxy) N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl acétamide,
- 35 - le [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(diméthylamino) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl acétamide,
- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide (isomère A) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

40

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits

de formule (I) dont les groupements A et B sont en configuration trans, caractérisé en ce que l'on condense le produit de formule (II) :

5

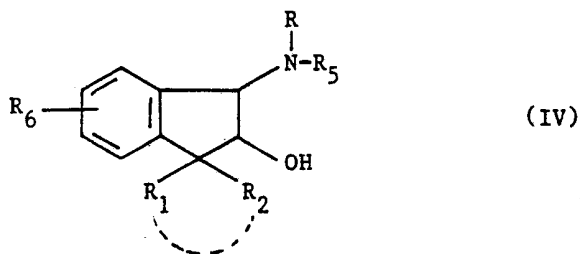


R_6 , R_1 et R_2 ayant toutes les significations données précédemment, 10 - soit avec une amine de formule (III) :



15 R ayant toutes les significations données précédemment et R_5 étant un groupement protecteur de la fonction amine et notamment un groupement benzyle, pour obtenir un produit de formule (IV) :

20



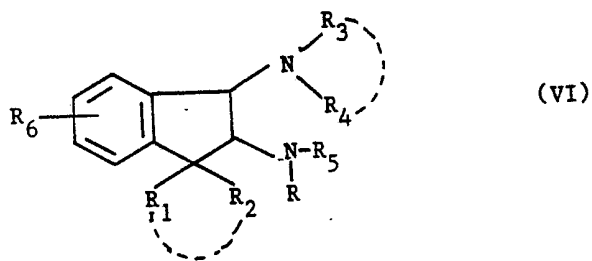
25 dont on active la fonction hydroxyle et que l'on condense avec une amine de formule (V) :



30

dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations données précédemment pour obtenir un produit de formule (VI) :

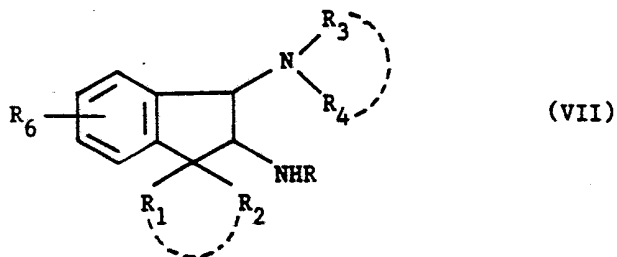
35



40

dont on élimine le groupement protecteur R_5 de la fonction amine pour obtenir un produit de formule (VII) :

5



10

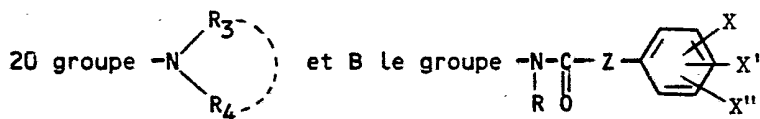
que l'on traite avec un acide de formule (VIII) ou un dérivé fonctionnel de cet acide :

15



dans laquelle Z, X, X' et X'' ont toutes les significations précédentes pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle A représente le

20



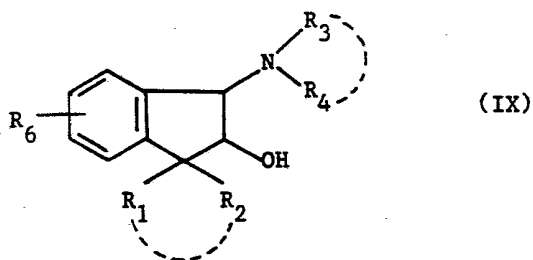
- soit avec une amine de formule (V) :

25



pour obtenir un produit de formule (IX) :

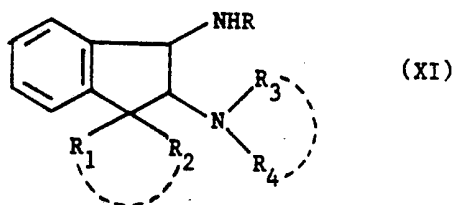
30



35 dont on active la fonction hydroxyle et que l'on traite avec une amine de formule (X) :

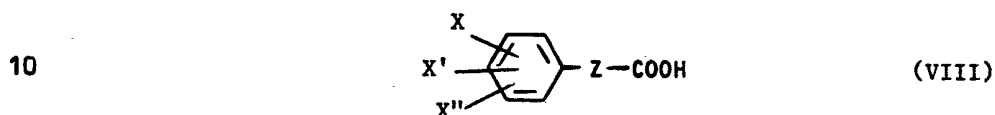


dans laquelle R a la signification précédente pour obtenir un produit de
40 formule (XI) :



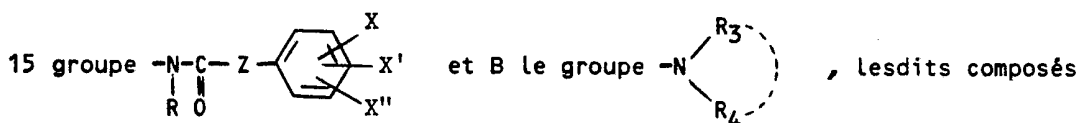
5

que l'on condense avec un acide de formule (VIII) ou un dérivé fonctionnel de cet acide :



10

dans laquelle Z, X, X' et X'' ont les significations précédentes pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle A représente le



de formule (I) pouvant être dédoublés pour obtenir les formes optiquement actives et que l'on traite, si désiré, avec un acide minéral ou organique, pour obtenir un sel.

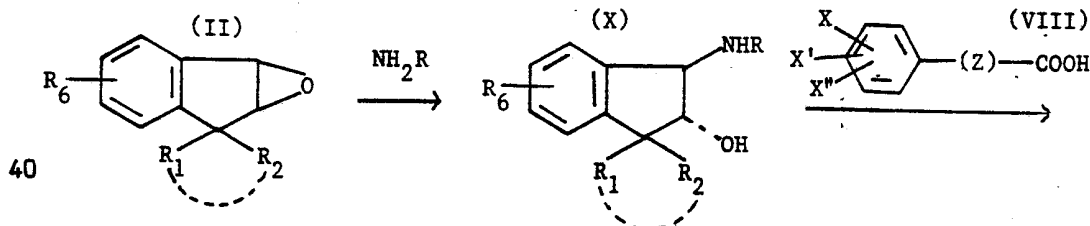
20 Dans les conditions préférentielles du procédé de l'invention :

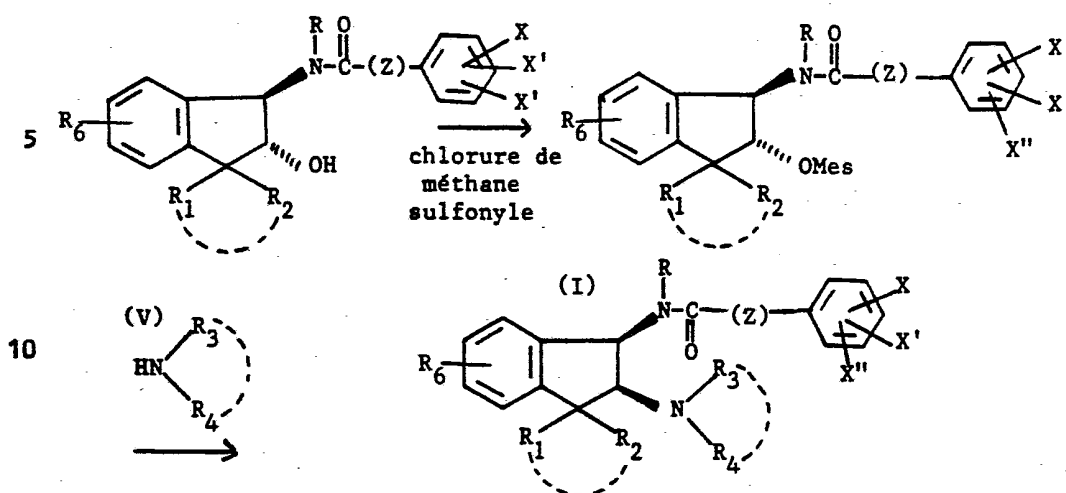
- Le chlorure de méthanesulfonyle est utilisé pour activer la fonction hydroxyle des produits de formule (IV) et des produits de formule (IX).
- Dans les produits de formule (VI), le groupement de protection R_5 est un radical benzyle qui peut être éliminé par hydrogénation catalytique. Le
- 25 catalyseur que l'on utilise est de préférence le palladium.
- L'activation de la fonction hydroxyle des composés de formule (VIII) pour réaliser la condensation avec le composé de formule (VII) ou (XI) s'effectue en présence de carbonyldiimidazole. On peut également activer les acides de formule (VIII) sous la forme d'un chlorure d'acide ou
- 30 d'anhydride mixte.

- Les produits de formule (I) peuvent être dédoublés par les méthodes usuelles.

Les produits de formule (I) pour lesquels les groupements A et B sont en configuration cis peuvent être préparés notamment selon le schéma

35 suivant :





15

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils présentent en particulier une forte affinité pour les récepteurs opiacés et notamment pour les récepteurs K et 20 sont doués de propriétés analgésiques centrales.

Ils sont doués également de propriétés diurétiques, de propriétés anti-arythmiques, anti-ischémiques cérébrales et hypotensives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits 25 tels que définis par la formule (I) ci-dessus ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicament :

- le [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny] 1H-indèn-30 1-yl] N-méthyl benzène acétamide,
- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 3-nitro benzène acétamide,
- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide,
- 35 - le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl (4-trifluorométhyl) benzène acétamide,
- le [trans (+)] 2-(3,4-dichlorophénoxy) N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl acétamide,
- le [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(diméthylamino) 1H-indèn-1-40 yl] N-méthyl acétamide,

- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide (isomère A) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Les médicaments, objet de l'invention, permettent notamment de
5 soulager une douleur quelle qu'en soit l'origine, par exemple une douleur de nature musculaire, articulaire ou nerveuse.

Ils peuvent être aussi utilisés dans le traitement des douleurs dentaires, des migraines, du zona, dans le traitement des douleurs intenses, en particulier rebelles aux antalgiques périphériques, par
10 exemple au cours du processus néoplasique, dans le traitement des pancréatites, coliques néphrétiques ou biliaires, dans le traitement des douleurs post-opératoires et post-traumatiques.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

15 Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 et 400 mg de principe actif par jour, par voie orale et entre 5 et 100 mg par jour, par voie parentérale.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent aussi leur emploi dans le traitement des arythmies.

20 La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le sujet et l'affection en cause, peut être par exemple de 50 mg à 1 g par jour.

Par voie orale, le principe actif peut être administré à la dose quotidienne de 200 mg à 800 mg, par exemple pour le traitement des
25 arythmies ventriculaires, supraventriculaires et jonctionnelles, soit environ de 3 mg à 12 mg par kilogramme de poids corporel.

Les médicaments, objet de l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement des syndromes oedémateux, de l'insuffisance cardiaque, de certaines obésités, des cirrhoses, dans le traitement des oedèmes sévères
30 et réfractaires, en particulier ceux de l'insuffisance cardiaque congestive et dans le traitement au long cours de l'hypertension artérielle.

La dose quotidienne de principe actif est variable. Elle peut être par exemple de 60 à 100 mg/jour par voie orale.

35 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif les médicament définis ci-dessus.

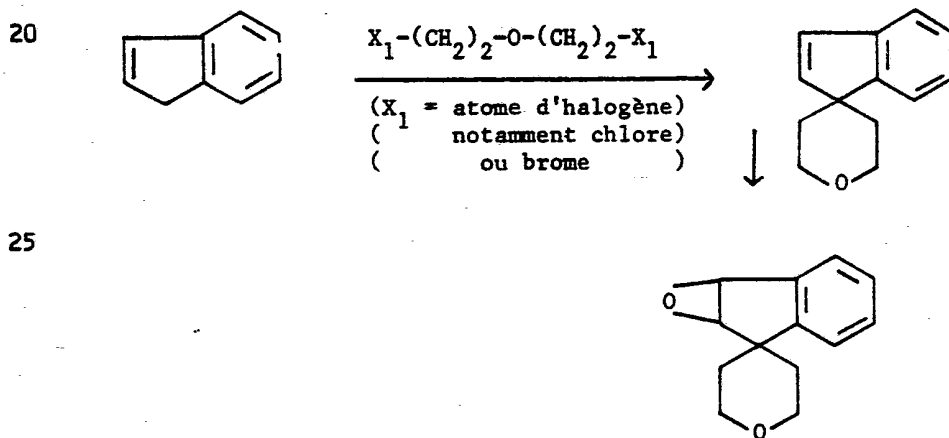
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

40 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter

sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont
 5 préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés
 10 paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Par ailleurs, le produit de départ de formule (II) pour lequel R_1 et R_2 sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyles renfermant de 1 à 5 atomes de carbone sont préparés par oxydation de l'indène
 15 correspondant.

Les autres produits de formule (II), et notamment ceux pour lesquels R_1 et R_2 forment un tétrahydropyranne, sont préparés selon le schéma suivant :



L'invention concerne aussi, à titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV), (VI), (VII), (IX), (XI) dans laquelle R_6 ne représente pas un atome d'hydrogène.

35 Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

Stade A : [Trans (+)] 2,3-dihydro 1-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-2-ol.

40 On ajoute lentement 10,8 cm³ de pyrrolidine dans 6,75 g de 2,3-époxy

indane (décrit par Mousseron et coll., Bulletin de la Société Chimique de France, 1946, p. 629-630) dans 10,8 cm³ d'eau déminéralisée. La température augmente à 65°C et on agite la solution 1 heure 30 minutes à cette température. On ajoute 20 cm³ d'eau déminéralisée en fin de
5 réaction, distille l'excès de pyrrolidine sous pression réduite, obtient une phase huileuse et une phase aqueuse, sature au chlorure de sodium à 20°C, ajoute 1 cm³ de lessive de soude à 32% et extrait à l'éther. On sèche, concentre par distillation sous pression réduite, purifie l'huile obtenue par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle à 5% de
10 triéthylamine) et obtient 8,81 g de produit attendu.

Stade B : [Trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidiny) 1H-indèn-1-amine.

On refroidit à -20°C un mélange renfermant 8,71 g de produit obtenu au stade A, 87 cm³ de chlorure de méthylène et 13,8 cm³ de triéthylamine et y
15 introduit à cette température une solution renfermant 6,6 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle et 8,7 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 20 minutes à -20°C, laisse revenir à 0°C, lave à l'eau glacée, extrait les lavages par du chlorure de méthylène. On sèche les phases organiques, concentre à sec sous pression réduite et obtient 13,36 g d'une résine
20 correspondant au Trans (+) méthane sulfonate de 2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny) 1H-indèn-2-ol. Le résidu est traité dans un autoclave par une solution aqueuse à 35-40% de monométhylamine. On chauffe à 80°C durant 20 heures (pression stabilisée à 3 bars). On refroidit à 20°C, reprend par 100 cm³ d'éther, sature au chlorure de sodium, décante, lave la phase
25 organique à l'eau salée saturée. On sèche, traite au charbon actif, filtre, rince, concentre à sec sous pression réduite. On obtient 6,98 g d'une résine que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-méthanol-triéthylamine 85-10-5). On obtient 3,71 g de produit attendu.

30 **Stade C :** [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

On agite pendant 1 heure 2,66 g d'acide 3,4-dichlorophénylacétique, 2,11 g de carbonyldiimidazole et 20 cm³ de tétrahydrofurane puis ajoute lentement une solution de 2,16 g de produit obtenu au stade B dans 5 cm³
35 de tétrahydrofurane. On agite pendant 3 heures 30 minutes, distille le tétrahydrofurane sous pression réduite, reprend le résidu par 100 cm³ d'éther, lave par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis par de l'eau salée saturée, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 4,68 g de produit attendu sous forme de base.

40 Préparation du chlorhydrate.

On dissout à 50°C le produit obtenu précédemment dans 10 cm³ d'éthanol 99, ajoute à chaud 3 cm³ d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique anhydre (titre = 5,75 N). On filtre aussitôt à chaud, rince à l'éthanol à 50°C, amorce la cristallisation à 30°C, laisse cristalliser au repos à 20°C durant 2 heures. On essore, rince à l'éthanol et à l'éther, sèche sous pression réduite et obtient 3,815 g du chlorhydrate attendu.
F = 242°C.

Exemple 2 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 1-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-2-yl] N-méthyl benzène acétanide et son fumarate.

10 Stade A : [Trans (+)] 2,3-dihydro 1-[méthyl (phénylméthyl) amino] 1H-indèn-2-ol.

On agite à 95°C pendant 1 heure 10,06 g de 2,3-époxy indane, 50 cm³ d'eau déminéralisée et 15 cm³ de N-méthyl benzylamine. On refroidit à 20°C, ajoute 50 g de glace, filtre à 0°C, +5°C la gomme obtenue, rince à l'eau, redissout par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On extrait successivement par 70 cm³, 50 cm³ et 30 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N, lave les phases aqueuses par de l'acétate d'éthyle, ajoute 150 cm³ d'acétate d'éthyle aux extractions chlorhydriques, amène le pH à 9-10 par 25 g de bicarbonate de sodium, agite, puis ajoute 0,5 cm³ de lessive de soude. On décante, réextrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, traite au charbon actif, rince, concentre à sec sous pression réduite. On obtient 17,29 g de résine que l'on reprend par 60 cm³ de n-hexane, amorce la cristallisation à 20°C, triture, essore, rince au n-hexane, sèche et obtient 15,95 g de produit attendu fondant à 64°C.

25 Stade B : [Trans (+)] 1-[2,3-dihydro 2-[méthyl (phénylméthyl) amino] 1H-indèn-1-yl] pyrrolidine.

a) On refroidit à -20°C une solution renfermant 13,95 g de produit obtenu au stade A, 98 cm³ de chlorure de méthylène et 23 cm³ de triéthylamine et introduit une solution de 8,5 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle et de 21 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 30 minutes à -20°C, ramène à 0°C en 5 minutes, lave à l'eau glacée, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 20,48 g d'une huile correspondant au méthane sulfonate de [trans (+)] 2,3-dihydro 1-[méthyl (phénylméthyl) amino] 1H-indèn-2-ol.

b) On agite à 85°C, 20,48 g de produit précédent dans 60 cm³ de pyrrolidine et 60 cm³ d'eau déminéralisée. On agite l'émulsion à 65°C pendant 1 heure 30 minutes, distille l'excès de pyrrolidine sous pression réduite, reprend le résidu par un mélange eau-glace. On filtre la gomme obtenue, la rince à l'eau, la dissout avec de l'éther, décante l'eau, sèche la solution étherée et concentre à sec sous pression réduite. On

obtient 15,39 g d'une résine.

Stade C : [Trans (+)] 1-[2,3-dihydro 2-(méthylamino) 1H-indèn-1-yl] pyrrolidine.

On mélange 15,39 g de produit obtenu au stade B, 230 cm³ de méthanol, 5 15,5 cm³ d'acide chlorhydrique, 9,25 g de palladium à 10% sur charbon actif. On met 2 heures 30 minutes en hydrogénation sous agitation et 1800 mbars de pression d'hydrogène. On filtre le catalyseur et le charbon actif. On rince au méthanol, concentre le filtrat sous pression réduite et obtient une huile. On ajoute de l'éther, agite, alcalinise par 15 cm³ de 10 lessive de soude à 32% en maintenant à 20°C, agite, décante, réextrait la phase aqueuse à l'éther, sèche les phases organiques et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 9,85 g de produit attendu.

Stade D : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 1-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-2-yl] N-méthyl benzène acétamide et son fumarate.

15 On agite 1 heure à 20-25°C, 2,66 g d'acide 3,4-dichlorophénylacétique, 2,10 g de carbonyldiimidazole et 25 cm³ de tétrahydrofurane puis ajoute 2,16 g de produit obtenu au stade B dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, agite 3 heures 30 minutes à 20-25°C, distille le tétrahydrofurane sous pression réduite. On reprend le résidu à l'éther, lave par une solution 20 saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau saturée au chlorure de sodium. On sèche, concentre à sec sous pression réduite. On obtient 5,048 g de résine fluide correspondant au produit attendu brut sous forme de base.

Préparation du fumarate.

25 On dissout la base brute dans 50 cm³ d'éthanol 99, filtre, rince à l'éthanol, ajoute 1,25 g d'acide fumarique, chauffe pour le dissoudre. Le sel cristallise en refroidissant, on essore, rince à l'éthanol 99 et à l'éther, sèche à 65°C sous pression réduite et obtient 4,908 g de produit que l'on recristallise d'abord dans l'isopropanol à 5% d'eau, puis dans 30 l'éthanol 99 et obtient 4,038 g de produit attendu. F = 140°C.

Exemple 3 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,2',3,3',5',6'-hexahydro 2-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran] 3-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

Stade A : 2,3,5,6-tétrahydro spiro pyran 4-(4H)-1'-indène.

35 On ajoute 250 cm³ de tétrahydrofurane et 250 cm³ d'hexaméthylphosphorotriamide dans 53 g d'hydruure de sodium à 50% dans l'huile préalablement lavé à l'éther de pétrole puis introduit, sans dépasser 0°C, 58 g d'indène dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. On laisse remonter la température à 15°C et ajoute en 30 minutes à 16°C $\pm$ 1°C en agitant 71,5 g 40 de bêta-chloroéthyléther dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, agite encore

1 heure 30 minutes puis verse prudemment dans 1 litre d'acide chlorhydrique 2 N contenant environ 500 g de glace. On extrait à l'éther isopropylique, lave à l'eau. On sèche, agite avec du noir animal et de l'alumine, essore, concentre à sec sous pression réduite et obtient 100 g
 5 d'huile que l'on reprend par 200 cm³ d'éther de pétrole, amorce la cristallisation, glace 3 heures, essore, lave par de l'éther de pétrole glacé et obtient 55 g de produit. On amène les liqueurs mères à sec, reprend par 40 cm³ de chlorure de méthylène, chromatographie sur silice et obtient 25 g de produit que l'on recristallise dans l'éther de pétrole
 10 pour obtenir 14 g de produit attendu. F = 83°C.

Stade B : 2',3'-époxy 2,3,5,6-tétrahydro spiro [pyran 4-(4H)-1'-indane].

On ajoute à 15°C, 6,3 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 5,58 g de produit obtenu au stade A dans 60 cm³ de chlorure de méthylène. On
 15 refroidit un peu pour ne pas dépasser 30°C, après une demi-heure, l'acide m-chlorobenzoïque cristallise. On laisse 1 heure, verse dans un mélange d'eau-bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche, concentre à sec. Le résidu obtenu est cristallisé dans le chlorure de méthylène et l'éther
 20 isopropylique. On essore, lave à l'éther isopropylique, sèche à 80°C et obtient 4,23 g de produit attendu. F = 157°C.

Stade C : Chlorhydrate de [trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro 3-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-2-ol.

On chauffe à 60-70°C, 11,66 g de produit obtenu au stade B dans 10 cm³
 25 d'eau déminéralisée et 12,6 cm³ de pyrrolidine puis à 50°C en agitant pendant 15 minutes, refroidit à 30°C, dilue par 100 cm³ d'eau glacée, filtre, rince la gomme obtenue, rince à l'eau. On reprend la gomme par de l'éther, décante l'eau, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 12,8 g de produit attendu. On extrait les eaux mères aqueuses à
 30 l'éther, sèche, concentre à sec sous pression réduite et récupère 3,63 g de produit attendu.

Préparation du chlorhydrate.

On dissout les 16,43 g de produit obtenu dans 15 cm³ d'éthanol puis ajoute 11 cm³ d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique (5,75 N).
 35 Le chlorhydrate cristallise et on dilue lentement sous agitation la suspension par 55 cm³ d'éther, on essore, rince par un mélange éthanol-éther puis par de l'éther, sèche sous pression réduite à 60-65°C et obtient 13,65 g de produit attendu. F = 183°C.

Stade D : Méthane sulfonate de [trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro
 40 3-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran] 2-ol.

On introduit 9,25 cm³ de triéthylamine dans une solution de 6,19 g de produit obtenu au stade C dans 40 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à -15°C et ajoute une solution de 3,1 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle (0,04 M) dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, agite 30 minutes 5 à -15°C ± 2°, ramène à 0°C la température, verse sur 100 cm³ d'eau à +10°C, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, ajoute de la silice, agite 5 minutes, filtre, rince, concentre à sec sous pression réduite et obtient 7,45 g d'une huile. On la dissout dans 30 cm³ d'éther à 20°C, amorce la cristallisation, essore, rince à l'éther, sèche 10 sous pression réduite et obtient 5,15 g de produit attendu.

F = 136-137°C.

Stade E : Dichlorhydrate de [trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidiny) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-3-amine.

On agite à 70°C pendant 18 heures 30 minutes dans un autoclave 4,65 g 15 de produit obtenu au stade D, 9,3 cm³ d'une solution aqueuse de méthylamine à 35-40%. La pression se stabilise à 1,2-1,4 bar. On refroidit, reprend le mélange obtenu par 20 cm³ d'eau salée saturée et 100 cm³ d'éther. On agite à 20°C pour dissoudre la gomme, décante, extrait à l'éther, lave à l'eau salée, sèche, concentre à sec sous pression 20 réduite. L'huile épaisse obtenue est dissoute dans 10 cm³ de n-hexane à 40°C. On amorce la cristallisation, essore à 0°C, +5°C, rince au n-hexane, sèche sous pression réduite et obtient 3,26 g de produit attendu.

F = 88°C.

Préparation du chlorhydrate.

25 On met 2,18 g de base en suspension dans 7 cm³ d'éthanol, ajoute 3,5 cm³ d'éthanol renfermant de l'acide chlorhydrique (5,75 N) anhydre à 20°C, filtre, ajoute lentement 10 cm³ d'éther au filtrat. On essore les cristaux obtenus, rince par un mélange éthanol-éther et par de l'éther, sèche sous pression réduite à 60-65°C et obtient 2,74 g de produit 30 attendu. F = 270°C.

Stade F : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,2',3,3',5',6'-hexahydro 2-(1-pyrrolidiny) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran] 3-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

On opère comme au stade C de l'exemple 1 à partir de 789 mg d'acide 35 3,4-dichlorophénylacétique dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, de 624 mg de carbonyldiimidazole, de 1 g de produit obtenu au stade E (base). On obtient 1,443 g de produit attendu. F = 131°C après purification par le n-hexane.

Préparation du chlorhydrate.

40 On dissout 0,5 g de base dans 3 cm³ d'éthanol au reflux, filtre à

chaud, rince à l'éthanol bouillant, ajoute au filtrat 0,4 cm³ de solution éthanolique d'acide chlorhydrique anhydre (5,75 N). On essore, rince à l'éthanol 100 et à l'éther, sèche sous pression réduite à 60-65°C et obtient 504 mg de produit attendu. F = 230°C.

5 **Exemple 4 : (E) butènedioate de [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,2',3,3',5',6'-hexahydro 3-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-2-yl] N-méthyl benzène acétamide.**

Stade A : [Trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro 3-[méthyl (phénylméthyl) amino] spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-2-ol.

- 10 On opère comme au stade A de l'exemple 2 à partir de 10,1 g de 2,3'-époxy 2,3,5,6-tétrahydro spiro /pyran/ 4-(4H)-1'-indane dans 10 cm³ de méthylbenzylamine et 50 cm³ d'eau déminéralisée. On obtient 12,79 g de produit attendu utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

Préparation du chlorhydrate.

- 15 On dissout 4,40 g de base brute dans 15 cm³ d'éthanol 100 à 20°C, filtre et ajoute 4 cm³ de solution éthanolique d'acide chlorhydrique (5,75 N) anhydre, dilue par 24 cm³ d'éther à 20°C. On amorce la cristallisation à 20°C, ajoute 24 cm³ d'éther, essore à 20°C, rince par un mélange éthanol-éther puis par de l'éther, sèche sous pression réduite à 60-65°C et obtient 4,2 g de produit attendu. F = 192°C.

Stade B : Méthane sulfonate de [trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro 3-[méthyl (phénylméthyl) amino] spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-2-ol.

- On opère comme en a) du stade B de l'exemple 2 à partir de 12,79 g de produit obtenu au stade A ci-dessus dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, 25 de 16,5 cm³ de triéthylamine, de 6,1 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle dans 30 cm³ de chlorure de méthylamine. On obtient 16,07 g de produit attendu.

Stade C : [Trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro N-méthyl N-(phényl méthyl) 3-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-2-amine.

- 30 On opère comme en b) du stade B de l'exemple 2 à partir des 16,07 g de produit obtenu précédemment, de 37 cm³ de pyrrolidine et de 37 cm³ d'eau déminéralisée. On obtient 14,16 g de produit attendu utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

Préparation du chlorhydrate.

- 35 On dissout en tiédissant 2,60 g de base brute dans 6,5 cm³ d'isopropanol et ajoute à 20°C, 4 cm³ d'acide chlorhydrique anhydre (4,4 N) dans l'isopropanol, filtre, rince à l'isopropanol, ajoute au filtrat 42 cm³ d'éther. On essore la gomme obtenue, rince par l'éther, sèche sous pression réduite à 62-65°C et obtient 2,82 g de produit attendu. F = 150°C.

- 40 **Stade D :** Dichlorhydrate de [trans (+)] 2,2',3,3',5',6'-hexahydro N-

méthyl 3-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-pyran]-2-amine.

On opère comme au stade C de l'exemple 2 à partir de 12,35 g de base brute obtenue au stade C, de 247 cm³ de méthanol et de 17,3 cm³ d'acide chlorhydrique. On utilise 7,4 g de palladium à 10% sur charbon actif pour
5 une hydrogénation à 24-26°C sous 1800 mbars durant 1 heure environ. En fin de réaction, on filtre le charbon actif et le catalyseur sous azote, rince par du méthanol et concentre le filtrat sous pression réduite. On dissout le résidu à 20°C dans 60 cm³ d'isopropanol, amorce la cristallisation à 20°C, laisse 2 heures à température ambiante. On essore, rince par de
10 l'isopropanol puis par de l'éther, sèche sous pression réduite à 65°C et obtient 8,80 g de produit brut. On dissout 5,48 g de ce produit dans 20 cm³ de méthanol, filtre, rince par du méthanol, concentre sous pression réduite, reprend par de l'isopropanol, dissout en tiédissant. On filtre à chaud, rince par de l'isopropanol bouillant, amorce la cristallisation,
15 essore, rince par de l'isopropanol et de l'éther, sèche sous pression réduite et obtient 5,16 g de produit attendu anhydre sous forme de dichlorhydrate. F = 235°C du chlorhydrate hydraté.

Stade E : (E) butènedioate de [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,2',3,3',5',6'-hexahydro 3-(1-pyrrolidinyl) spiro [1H-indèn-1,4'-(4H)-
20 pyran]-2-yl] N-méthyl benzène acétamide.

On opère comme au stade D de l'exemple 2 à partir de 2,05 g d'acide 3,4-dichlorophénylacétique, de 30 cm³ de tétrahydrofuranne, de 1,62 g de carbonyldiimidazole, de 2,6 cm³ de triéthylamine et de 3,27 g de produit obtenu au stade précédent. On obtient 4,61 g de produit attendu. On en
25 purifie 4,546 g par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 1-1). On élimine le solvant et obtient 3,71 g de produit attendu.

Obtention du fumarate.

On dissout 3,474 g de base purifiée dans 15 cm³ d'éthanol, ajoute
30 941 mg d'acide fumarique, chauffe pour obtenir une solution. On filtre à chaud, rince à l'éthanol bouillant. Le filtrat cristallise à chaud, on essore les cristaux à 20°C, rince à l'éthanol et à l'éther, sèche sous pression réduite à 60-65°C et obtient 3,631 g de fumarate attendu.
F = 152°C.

35 On opère comme au stade C de l'exemple 1 en utilisant au départ la [trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-amine obtenue au stade B de l'exemple 1 et l'acide correspondant et obtient les produits des exemples 5 à 14.

Exemple 5 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl]
40 N-méthyl 4-(trifluorométhyl) benzène acétamide et son chlorhydrate.

En utilisant 0,650 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,796 g d'acide 4-trifluorométhyl phényl acétique, on obtient 0,673 g du chlorhydrate attendu. F = 245°C.

Analyse : $C_{23}H_{25}F_3N_2O$, HCl : 438,923

5 Calculé : C% 62,94 H% 5,97 N% 6,38 F% 12,99 Cl% 8,08

Trouvé : 62,7 6,2 6,1 12,9 7,2

Exemple 6 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 3-(trifluorométhyl) benzène acétamide et son chlorhydrate.

En utilisant 0,432 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 10 0,530 g d'acide m-trifluorométhyl phényl acétique, on obtient 0,786 g de base puis 0,606 g de chlorhydrate attendu. F = 211°C (décomposition).

Analyse : $C_{23}H_{25}F_3N_2O$, HCl : 438,923

Calculé : C% 62,94 H% 5,97 N% 6,38 F% 12,99 Cl% 8,08

Trouvé : 62,8 6,1 6,3 13,0 8,2

15 Exemple 7 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 2-(trifluorométhyl) benzène acétamide et son chlorhydrate.

En utilisant 0,432 g du produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,530 g d'acide o-trifluorométhyl phényl acétique, on obtient 0,945 g de base puis 0,751 g du chlorhydrate attendu. F = 260°C (décomposition).

20 Analyse : $C_{23}H_{25}F_3N_2O$, HCl : 438,923

Calculé : C% 62,94 H% 5,97 N% 6,38 F% 12,99 Cl% 8,08

Trouvé : 62,6 6,0 6,1 13,3 8,4

Exemple 8 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide et son chlorhydrate.

25 En utilisant 1,73 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 1,88 g d'acide para-nitrophényl acétique, on obtient 3,7 g de base puis 0,33 g de chlorhydrate attendu. F = 236°C.

Analyse : $C_{22}H_{25}N_3O_3$, HCl : 415,923

Calculé : C% 63,53 H% 6,30 N% 10,10 Cl% 8,53

30 Trouvé : 63,4 6,2 9,9 8,6

Exemple 9 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 3-nitro benzène acétamide et son chlorhydrate.

En utilisant 0,432 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,471 g d'acide m-nitrophényl acétique, on obtient 0,838 g de base puis 35 0,58 g de chlorhydrate attendu. F = 160°C.

Analyse : $C_{22}H_{25}N_3O_3$, HCl : 415,923

Calculé : C% 63,53 H% 6,30 N% 10,10 Cl% 8,53

Trouvé : 63,6 6,4 10,1 8,5

Exemple 10 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 2-nitro benzène acétamide et son chlorhydrate.

40

En utilisant 0,432 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,471 g d'acide 0-nitrophényl acétique, on obtient 0,492 g du chlorhydrate attendu. F # 215°C.

Analyse : $C_{22}H_{25}N_3O_3$, HCl : 415,923

5 Calculé : C% 63,53 H% 6,30 N% 10,10 Cl% 8,53

Trouvé : 63,6 6,4 10,1 8,5

Exemple 11 : [Trans (±)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 3,4,5-triméthoxy benzène acétamide et son chlorhydrate.

En utilisant 0,432 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 10 0,588 g d'acide 3,4,5-triméthoxyphényl acétique, on obtient 1,070 g de base puis 0,789 g de chlorhydrate attendu. F = 217°C.

Analyse : $C_{25}H_{32}N_2O_4$, HCl : 461,006

Calculé : C% 65,13 H% 7,21 N% 6,08 Cl% 7,69

Trouvé : 65,0 7,3 5,9 7,4

15 Exemple 12 : [Trans (±)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] 4-N-diméthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

En utilisant 0,650 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,586 g d'acide para-tolyl acétique, on obtient 1,10 g de base puis 0,665 g du chlorhydrate attendu. F = 212°C.

20 Analyse : $C_{23}H_{28}N_2O$, HCl : 384,948

Calculé : C% 71,76 H% 7,59 N% 7,28 Cl% 9,21

Trouvé : 71,8 7,6 7,1 9,3

Exemple 13 : [Trans (±)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] 3,4-diméthoxy N-méthyl benzène acétamide et son trans butène

25 dioate.

En utilisant 0,650 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,765 g d'acide 3,4-diméthoxy phényl acétique, on obtient 1,14 g de base. A 1 g de ce produit, on ajoute 0,35 g d'acide fumarique dans 7 cm³ d'éthanol et obtient après filtration 0,886 g du sel attendu. F = 186°C.

30 Analyse : $C_{24}H_{30}N_2O_3$, $C_4H_4O_4$: 510,583

Calculé : C% 65,87 H% 6,71 N% 5,49

Trouvé : 66,1 6,4 5,3

Exemple 14 : [Trans (±)] 2-(3,4-dichlorophénoxy) N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl acétamide et son chlorhydrate.

35 En utilisant 0,432 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et 0,575 g d'acide 3,4-dichlorophénoxy acétique, on obtient 0,790 g de base puis 0,687 g de chlorhydrate attendu. F = 196°C.

Analyse : $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_2$, HCl : 455,815

Calculé : C% 57,97 H% 5,53 N% 6,14 Cl% 23,33

40 Trouvé : 58,0 5,5 6,2 23,0

Exemple 15 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzamide et son chlorhydrate.

On ajoute 0,670 g de chlorure d'acide 3,4-dichlorobenzoïque dans l'éther à 0,650 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 1 dans l'éther 5 et agite 16 heures à température ambiante. On verse sur de l'eau glacée, sépare par décantation la phase étherée, la lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis à l'eau salée, extrait à l'éther, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 1,2 g de produit attendu sous forme de base. On dissout 1,1 g de la base dans 10 25 cm³ d'éthanol, ajoute 0,8 cm³ d'une solution éthanolique de chlorure d'hydrogène (5,75 N) et recueille 1,05 g du chlorhydrate attendu.
F = 260°C.

Analyse : C₂₁H₂₂Cl₂N₂O, HCl : 425,789

Calculé : C% 59,24 H% 5,44 N% 6,58 Cl% 24,98

15 Trouvé : 59,0 5,5 6,6 24,7

Exemple 16 : Trans N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide (isomère A) et son chlorhydrate.

Stade A : Dédoublément de la trans (+) 2,3-dihydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-amine.

20 . Isomère A :

On ajoute 12,1 g d'acide D (+) di-p-tolyl tartrique en solution dans 22,5 cm³ de méthanol dans une solution de 6,48 g de produit obtenu comme au stade B de l'exemple 1 dans 7,5 cm³ de méthanol et maintient en contact pendant 4 heures à +4°C. On essore et recueille 5,293 g de sel isomère A 25 après une nouvelle recristallisation dans le méthanol. F ≈ 170-178°C.

$\alpha_D = + 97,5^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,26% H₂O).

On reprend le sel isomère A dans 40 cm³ d'eau et 150 cm³ d'éther et ajoute 40 cm³ de lessive de soude ; on sépare par décantation la phase aqueuse, sature en chlorure de sodium et extrait à l'éther. On sèche, 30 élimine le solvant sous pression réduite et obtient 1,852 g de l'isomère A sous forme de base. F < 50°C.

$\alpha_D = - 10,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% CH₃OH).

. Isomère B :

On concentre à sec le méthanol recueilli après filtration du sel 35 isomère A ci-dessus, reprend le résidu dans l'eau, l'éther et la lessive de soude comme ci-dessus et obtient après extraction à l'éther et élimination du solvant 4,1 g de base que l'on dissout dans 6 cm³ de méthanol et ajoute une solution de 7,68 g d'acide L(-) di-p-tolyl tartrique dans 20 cm³ de méthanol. On amorce la cristallisation, abandonne

4 heures, essore et obtient après recristallisation dans le méthanol 3,208 g de sel isomère B. $F \approx 170^\circ\text{C}$.

$\alpha_D = -19,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,5\%$ DMF).

On reprend le sel isomère B dans l'eau et l'éther puis ajoute de la lessive de soude comme ci-dessus. Après extraction à l'éther et élimination du solvant sous pression réduite, on obtient 1,117 g de l'isomère B sous forme de base. $F < 50^\circ\text{C}$.

$\alpha_D = +10,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH).

Stade B :

10 On opère comme au stade C de l'exemple 1 en utilisant au départ 0,649 g de l'isomère A sous forme de base préparé au stade précédent et 0,707 g d'acide p-nitrophényl acétique et obtient 1,361 g de produit attendu sous forme de base puis 0,957 g de chlorhydrate. $F \# 238^\circ\text{C}$.
 $\alpha_D = +85^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$ H_2O).

15 Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, HCl : 415,923

Calculé : C% 63,53 H% 6,30 N% 10,10 Cl% 8,53

Trouvé : 63,4 6,3 10,1 8,5

Exemple 17 : N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide (isomère B) et son chlorhydrate.

20 On opère comme au stade C de l'exemple 1 en utilisant au départ 0,649 g de l'isomère B sous forme de base préparé à l'exemple 16 stade A et 0,707 g de l'acide p-nitrophényl acétique et obtient 1,369 g de produit attendu sous forme de base puis 0,982 g de chlorhydrate. $F \# 238^\circ\text{C}$.
 $\alpha_D = -80^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$ H_2O).

25 Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, HCl : 415,923

Calculé : C% 63,53 H% 6,30 N% 10,10 Cl% 8,53

Trouvé : 63,5 6,3 10,2 8,7

Exemple 18 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] 2,4-dinitro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

30 Stade A : Oxalate du [trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-amine.

On dissout 1,94 g du produit obtenu au stade B de l'exemple 1 dans 2 cm³ d'éthanol, ajoute à 60°C 1,35 g d'acide oxalique, dihydraté, refroidit, essore et rince à l'éthanol puis à l'éther. On obtient 2,3 g de produit brut que l'on recristallise dans le méthanol à 5% d'eau.
 $F = 215^\circ\text{C}$.

Analyse :

Calculé : C% 58,11 H% 6,60 N% 7,97

Trouvé : 58,0 6,7 7,7

40 Stade B : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-

yl] 2,4-dinitro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

On opère comme au stade C de l'exemple 1 au départ de 0,703 g de l'oxalate préparé au stade A ci-dessus et 0,588 g d'acide 2,4-dinitrophényl acétique. On obtient 0,81 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle à 5% de triéthylamine). On obtient 0,359 g de produit attendu sous forme de base puis 0,332 g de chlorhydrate.

F > 260°C (décomposition).

Analyse : $C_{22}H_{24}N_4O_5$, HCl : 460,92

10 Calculé : C% 57,32 H% 5,47 N% 12,16 Cl% 7,69

Trouvé : 57,4 5,5 12,0 8,0

Exemple 19 : [Trans (±)] 3,5-bis-(trifluorométhyl) N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

15 On opère comme au stade C de l'exemple 1 en utilisant 0,432 g de produit préparé au stade B de l'exemple 1 et l'acide 3,5-bis-trifluorométhyl phényl acétique et obtient le chlorhydrate attendu avec un rendement de 68%. F # 226°C (décomposition).

Analyse :

20 Calculé : C% 58,86 H% 4,97 N% 5,52 F% 22,49 Cl% 6,99

Trouvé : 57,0 5,0 5,5 22,8 7,2

Exemple 20 : [Trans (±)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 3,4,5-triméthoxy benzamide et son chlorhydrate.

On mélange à température ambiante 1 g de l'oxalate préparé au stade A de l'exemple 18 et 0,9 cm³ de triéthylamine dans le tétrahydrofurane et ajoute 0,515 g de chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque dans 5 cm³ de tétrahydrofurane. On agite 16 heures, verse dans 30 cm³ d'eau glacée, décante, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de soude puis à l'eau salée, extrait à l'éther, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 0,457 g de produit attendu sous forme de base F = 174°C que l'on dissout dans 1 cm³ d'une solution éthanolique de chlorure d'hydrogène ($\approx 1,68$ N) et élimine les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu dans 5 cm³ d'éther, amorce la cristallisation, essore et sèche à 80°C sous pression réduite le chlorhydrate attendu. F # 210°C.

Analyse : $C_{24}H_{30}N_2O_4$, HCl : 446,979

Calculé : C% 64,49 H% 6,99 N% 6,27 Cl% 7,93

Trouvé : 64,7 7,0 6,2 8,2

Exemple 21 : [Trans (±)] 3-(aminosulfonyl) 4-chloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzamide et son chlorhydrate.

40

On opère comme à l'exemple 20 au départ de 0,907 g du produit obtenu au stade B de l'exemple 1 et du chlorure de l'acide 4-chloro 3-aminosulfonyl benzoïque. On obtient le chlorhydrate attendu avec un rendement de 66%. F > 260°C.

5 Analyse :

Calculé : C% 53,62 H% 5,35 N% 8,93 S% 6,82 Cl% 15,07

Trouvé : 53,4 5,6 8,6 6,7 14,8

Le chlorure de l'acide 4-chloro 3-aminosulfonyl benzoïque utilisé au départ de l'exemple a été préparé comme suit :

- 10 On porte au reflux sous agitation pendant 2 heures, 1 g d'acide 3-sulfonyl 4-chloro benzoïque dans 5 cm³ de chlorure de thionyle. On élimine sous pression réduite l'excès de chlorure de thionyle et obtient 1,098 g de produit attendu. F = 158°C.

Exemple 22 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl)

- 15 1H-indèn-1-yl] N, alpha-diméthyl benzène acétamide isomère A et isomère B et leurs chlorhydrates.

- On agite pendant 5 heures à température ambiante 2,30 g d'acide alpha-méthyl 3,4-dichlorophényl acétique, 1,73 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1, 0,08 g de diméthylamino pyridine et 2,55 g de
20 dicyclohexylcarbodiimide dans du chlorure de méthylène. On filtre l'urée formée, concentre à sec le filtrat sous pression réduite, reprend le résidu dans l'éther, lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis à l'eau salée, réextrait à l'éther, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 4 g de produit brut sous forme
25 de base que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 98-2) et recueille 1,05 g d'isomère A et 1,0 g d'isomère B.
. Isomère A : Préparation du chlorhydrate.

- On ajoute 0,6 cm³ d'une solution éthanolique de chlorure d'hydrogène (5,75 N) à 0,90 g d'isomère A sous forme de base dans 8 cm³ d'éthanol. On
30 recueille 0,7 g de chlorhydrate attendu après recristallisation dans l'isopropanol. F = 174°C.

Analyse : C₂₃H₂₆Cl₂N₂O, HCl : 453,839

Calculé : C% 60,87 H% 6,00 N% 6,17 Cl% 23,43

Trouvé : 60,9 6,4 6,1 23,0

- 35 . Isomère B : Préparation du chlorhydrate.

On opère comme pour l'isomère A en partant de 0,90 g d'isomère B sous forme de base et obtient 0,55 g de chlorhydrate attendu. F = 176°C.

Exemple 23 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pipéridinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

- 40 Stade A : [Trans (+)] 2,3-dihydro 1-pipéridinyl 1H-indèn-2-ol.

On ajoute à 50°C en 5 minutes 50 cm³ de pipéridine et 50 cm³ d'eau dans 21,25 g de 2,3-époxy indane et maintient 2 heures sous agitation à cette température. On refroidit la solution à 20°C, sature en chlorure de sodium, ajoute 5 cm³ de lessive de soude puis extrait à l'éther. On concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle à 40°C, filtre, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu dans l'éther isopropylique, filtre et amène à sec. On obtient 26,82 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle à 1% de triéthylamine). F # 82°C.

Stade B : [Trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-pipéridinyl 1H-indèn-1-amine.

On refroidit à -20°C une solution comprenant 4,34 g de produit obtenu au stade A, 3,7 cm³ de triéthylamine dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute en 7 minutes 1,9 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle en solution dans 4 cm³ de tétrahydrofurane, maintient sous agitation pendant 15 minutes puis laisse revenir à 0°C. On ajoute 17 cm³ de méthylamine en solution éthanolique à 33%, agite en laissant revenir à température ambiante le mélange réactionnel. Après 25 heures d'agitation, on élimine le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans 10 cm³ d'eau salée, ajoute 5 cm³ de lessive de soude et extrait à l'acétate d'éthyle. On concentre à sec et obtient 4,743 g de produit brut que l'on dissout dans 23 cm³ de solution éthanolique de chlorure d'hydrogène (1,68 N), amorce la cristallisation, essore, sèche à 70°C et recueille 5,12 g de produit attendu. F > 260°C.

Analyse :

Calculé : C% 59,4 H% 7,98 N% 9,24 Cl% 23,38

Trouvé : 59,3 8,0 9,2 22,8

Stade C : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pipéridinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

On agite pendant 1 heure 0,533 g d'acide 3,4-dichlorophényl acétique 0,422 g de carbonyldiimidazole dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute 0,6 cm³ de triéthylamine puis 0,606 g du produit obtenu au stade B ci-dessus. On agite 16 heures, élimine le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 0,981 g de produit brut.

Préparation du chlorhydrate.

On dissout la base obtenue ci-dessus dans 5 cm³ d'éthanol, ajoute

1,5 cm³ de solution éthanolique de chlorure d'hydrogène (1,68 N) et amorce la cristallisation. On essore, rince à l'éthanol puis à l'éther, sèche à 80°C sous pression réduite et recueille 0,656 g de produit attendu.

F # 217°C.

5 Analyse :

Calculé : C% 60,87 H% 6,00 N% 6,17 Cl% 23,43

Trouvé : 60,7 6,0 6,0 23,3

Exemple 24 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(4-méthyl 1-pipérazinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide.

10 Stade A : [Trans (+)] 2,3-dihydro 1-(4-méthyl 1-pipérazinyl) 1H-indèn-2-ol.

On opère comme à l'exemple 23 stade A à partir de 14,57 g de 2,3-époxy indant et 12,4 cm³ de N-méthyl pipérazine. On obtient 6,447 g de produit attendu. F = 132°C.

15 Stade B : [Trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(4-méthyl 1-pipérazinyl) 1H-indèn-1-amine et son chlorhydrate.

On opère comme à l'exemple 23 stade B à partir de 4,64 g de produit obtenu au stade A ci-dessus et obtient 5,58 g de produit attendu sous forme de base puis 6,79 g de chlorhydrate. F > 260°C.

20 Analyse :

Calculé : C% 50,79 H% 7,39 N% 11,84 Cl% 29,98

Trouvé : 51,3 7,4 11,8 28,5

Stade C : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(4-méthyl 1-pipérazinyl) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide.

25 On opère comme au stade C de l'exemple 23 à partir de 0,720 g de chlorhydrate obtenu au stade B ci-dessus et 0,533 g d'acide 3,4-dichlorophényl acétique. On obtient 1,070 g de produit attendu sous forme de base puis 0,886 g de chlorhydrate. F = 223°C.

Analyse : C₂₃H₂₇Cl₂N₃O, 2HCl : 505,318

30 Calculé : C% 54,67 H% 5,78 N% 8,31 Cl% 28,06

Trouvé : 54,5 5,9 8,2 27,5

Exemple 25 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(diméthylamino) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

35 Stade A : [Trans (+)] 2,3-dihydro 1-(diméthylamino) 1H-indèn-2-ol et son chlorhydrate.

On opère comme au stade A de l'exemple 23 mais après l'extraction à l'éther et l'élimination des solvants sous pression réduite, on reprend le résidu dans l'éther, ajoute 70 cm³ d'une solution éthanolique de chlorure d'hydrogène (1,68 N), amorce la cristallisation, abandonne 2 heures, essore et rince le produit à l'éthanol puis à l'éther. On obtient 15,15 g

de produit attendu que l'on recristallise dans l'isopropanol. $F = 184^{\circ}\text{C}$.

Stade B : [Trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(diméthylamino)1H-indèn-1-amine et son oxalate.

On opère comme au stade B de l'exemple 23 au départ de 4,27 g du chlorhydrate obtenu au stade A ci-dessus et obtient 3,87 g de produit attendu sous forme de base.

Formation de l'oxalate.

On dissout 3,82 g de base dans 2 cm³ d'éthanol, ajoute à chaud 2,67 g d'acide oxalique, essore, rince à l'éthanol puis à l'éther et recueille 3,22 g d'oxalate attendu. $F = 170^{\circ}\text{C}$.

Analyse :

Calculé : C% 55,37 H% 6,50 N% 8,61

Trouvé : 55,2 6,5 8,7

Stade C : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(diméthylamino) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate.

On opère comme au stade C de l'exemple 23 au départ de 0,650 g de l'oxalate obtenu au stade B ci-dessus et 0,533 g d'acide 3,4-dichloro-phényl acétique. On obtient 0,834 g de produit attendu sous forme de base puis 0,683 g de chlorhydrate. $F \# 233^{\circ}\text{C}$ (décomposition).

Analyse : C₂₀H₂₂Cl₂N₂O, HCl : 413,777

Calculé : C% 58,06 H% 5,60 N% 6,77 Cl% 25,70

Trouvé : 58,2 5,6 6,7 25,9

Exemple 26 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 1,1-diméthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-3-yl] N-méthyl benzène acétamide et son trans butène dioate.

Stade A : Oxyde de diméthyl 1,1-indène.

On refroidit à 7°C , 5 g de 1,1-diméthyl indène préparé comme dans "Boschond and R.K. Brown, Canadian J. of Chem. 42, 1718 (1964), dans 40 cm³ de chlorure de méthylène, 75 cm³ d'une solution aqueuse à 10% de bicarbonate de soude et 5,45 g de bicarbonate de soude et ajoute 11,57 g d'acide métachloroperbenzoïque en maintenant la température inférieure à 10°C . On agite ensuite 22 heures à température ambiante, filtre, décante, lave la phase aqueuse au chlorure de méthylène, réunit les phases organiques, les lave avec une solution aqueuse à 10% de thiosulfate de sodium puis avec une solution aqueuse à 10% de bicarbonate de soude puis à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite et obtient 9,2 g de produit attendu que l'on utilise tel quel dans le stade suivant.

Stade B : [Trans (+)] 1,1-diméthyl 3-pyrrolidine 2-indanol.

On ajoute le mélange de 7 cm³ de pyrrolidine et 7 cm³ d'eau à 9 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, puis chauffe à 65°C pendant 2 heures

le milieu réactionnel. On refroidit, dilue par 10 cm³ d'eau, élimine l'excès de pyrrolidine sous pression réduite, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 10 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : 5 n-hexane-acétate d'éthyle-triéthylamine (27-70-3). F = 86°C.

Stade C : Mésylate de [trans (+)] 1,1-diméthyl 3-pyrrolidine 2-indanol.

On refroidit à -20°C, 4,8 g de produit préparé au stade ci-dessus, 50 cm³ de tétrahydrofurane et 3,86 cm³ de triéthylamine et ajoute goutte à 10 goutte 1,8 g de chlorure de thionyle en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofurane. On laisse revenir à température ambiante et maintient 64 heures sous agitation. On dilue à l'eau glacée, ajoute 2 cm³ de soude 0,1 N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 15 6,9 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade D : [Trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 3,3-diméthyl 1H-indèn-1-amine.

On chauffe pendant 18 heures à 70°C (P = 1,5 barr) dans un autoclave, 6,9 g du produit obtenu au stade précédent dans 15 cm³ d'une solution 20 aqueuse de méthylamine à 35-40%. Après refroidissement, on dilue à l'eau salée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, sèche et concentre sous pression réduite. On obtient 6 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-n-hexane-triéthylamine 60-37-3).

25 **Stade E :** [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 1,1-diméthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-3-yl] N-méthyl benzène acétamide et son trans butène dioate.

On opère comme au stade D de l'exemple 2 au départ de 0,570 g du produit préparé au stade C ci-dessus et 0,668 g d'acide 3,4-dichlorophényl 30 acétique. On obtient 1,232 g de produit attendu sous forme de base. 1,064 g de cette base sont transformés en fumarate. F = 170°C.

Analyse : C₂₄H₂₈Cl₂N₂O, C₄H₄O₄ : 547,483

Calculé : C% 61,43 H% 5,89 N% 5,12 Cl% 12,95

Trouvé : 61,3 6,0 5,1 12,9

35 **Exemple 27 :** [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 1,1-diméthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-3-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide et son trans butène dioate.

On opère comme au stade D de l'exemple 2 au départ de 0,489 g de [trans (+)] 2,3-dihydro N-méthyl 2-(1-pyrrolidinyl) 3,3-diméthyl 1H-indèn- 40 1-amine préparé à l'exemple précédent stade D et 0,471 g d'acide p-nitro-

phényl acétique. On obtient 0,888 g de produit attendu sous forme de base puis 0,433 g de fumarate. F = 161°C.

Analyse : $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 1,25 $C_4H_4O_4$: 552,602

Calculé : C% 63,03 H% 6,20 N% 7,60

5 Trouvé : 62,8 6,3 7,5

Exemple 28 : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 1,1-diméthyl 3-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-2-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide et son chlorhydrate.

Stade A : [Trans (+)] 2,3-dihydro 1-[méthyl (phénylméthyl) amino] 3,3-diméthyl 1H-indèn-2-ol.

10 On ajoute 10,4 cm³ de N-benzylméthylamine dans 50 cm³ d'eau et 12,4 g d'oxyde de 1,1-diméthyl indène obtenu comme au stade A de l'exemple 26, et chauffe le mélange 3 heures à 90°C/95°C. On refroidit à +5°C, élimine par décantation la phase aqueuse, reprend la phase organique à l'acétate d'éthyle et extrait avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N.

15 On neutralise avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de soude, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 10 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : n-hexane-acétate d'éthyle 8-2) et recueille 8,86 g de produit attendu.

20 Stade B : Mésylate de [trans (+)] 1,1-diméthyl 3-benzylméthylamino 2-indanol.

On refroidit à -20°C, 8,7 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 80 cm³ de chlorure de méthylène et 13 cm³ de triéthylamine et ajoute goutte à goutte 4,85 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle dans 24 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 30 minutes à -20°C, laisse remonter la température à +3°C, ajoute de l'eau froide, sépare la phase organique, la lave à l'eau, la sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 13 g de produit attendu que l'on utilise tel quel dans le stade suivant.

30 Stade C : [Trans (+)] 1,1-diméthyl 2-benzylméthylamino 3-pyrrolidino indane.

On ajoute à température ambiante 30 cm³ de pyrrolidine dans 30 cm³ d'eau distillée à 13 g de produit obtenu au stade B ci-dessus. On chauffe 17 heures à 75°C, refroidit à température ambiante, évapore l'excès de pyrrolidine sous pression réduite, sature le milieu réactionnel en chlorure de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 13,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : n-hexane-acétate d'éthyle 8-2). On recueille 8,7 g de produit attendu.

40 Stade D : [Trans (+)] 1,1-diméthyl 2-méthylamino 3-pyrrolidino

indane.

On hydrogène pendant 14 heures ($p = 185$ mbar) 2,5 g de produit obtenu au stade précédent dans 56,5 cm³ de méthanol, 4 cm³ d'acide chlorhydrique à 37% en présence de 1,7 g de charbon actif à 10% de palladium. On évapore le méthanol sous pression réduite, reprend à l'eau, neutralise avec de la triéthylamine, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On reprend 0,7 g de résidu dans 5 cm³ d'eau, ajoute 6 cm³ de lessive de soude à 32%, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 0,64 g de produit attendu que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Stade E : [Trans (+)] N-[2,3-dihydro 1,1-diméthyl 3-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-2-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide et son chlorhydrate.

On opère comme au stade C de l'exemple 1 à partir de 0,386 g de produit obtenu au stade D ci-dessus et 0,371 g d'acide p-nitrophényl acétique. On obtient après chromatographie du produit brut sur silice (éluant : acétate d'éthyle à 1% de triéthylamine) 0,585 g de produit attendu sous forme de base puis 0,483 g de chlorhydrate. $F = 209^{\circ}\text{C}$.

Analyse : $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, HCl : 443,97

Calculé : C% 64,92 H% 6,81 N% 9,46 Cl% 7,98

Trouvé : 64,9 6,9 9,5 7,8

Exemple 29 : [Trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 1,1-diméthyl 3-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-2-yl] N-méthyl benzène acétamide et son trans butène dioate.

On opère comme au stade D de l'exemple 2 à partir de 0,570 g de produit obtenu au stade D de l'exemple 28 et 0,668 g d'acide 3,4-dichloro phényl acétique et obtient 1,232 g de produit attendu sous forme de base puis 0,502 g de fumarate. $F = 170^{\circ}\text{C}$.

Analyse : $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 547,483

Calculé : C% 61,43 H% 5,89 N% 5,12 Cl% 12,95

Trouvé : 61,3 6,0 5,0 12,9

En opérant selon un mode opératoire indiqué ci-dessus, on a préparé les produits des exemples 30 et 31 suivants.

Exemple 30 :

- [Trans (+)] N-[4-bromo 2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate. $F = 208^{\circ}\text{C}$.

Exemple 31 :

- [Trans (+)] N-[5-chloro 2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidinyl) 1H-indèn-1-yl] 3,4-dichloro N-méthyl benzène acétamide et son chlorhydrate. $F = 228^{\circ}\text{C}$.

Exemples de composition pharmaceutique.

Exemple 32 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 1 200 mg
- excipient q.s.p. 800 mg.

5 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 33 :

On a préparé un soluté injectable (voie intra-musculaire) répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 25 50 mg
- 10 - solvant stérile q.s.p. 5 cm³.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU PRODUIT**1) Liaison au récepteur opiacé K in vitro.**

15 On utilise des culots membranaires conservés à -30°C (éventuellement pendant environ 30 jours) et préparés à partir de cervelets de cobayes.

Ces culots sont remis en suspension dans le tampon Tris pH 7,7. On répartit les fractions de 2 cm³ dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ³H éthylkétocyclazocine 1nM et le produit à étudier. (Le produit est
20 d'abord testé à 5X10⁻⁶M (en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 doses afin de déterminer la dose qui inhibe de 50% la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50%).

25 La liaison non spécifique est déterminée par addition de produit connu sous le nom U-50488 H (Lahti et al. 1982, Life Sci. 31, 2257) à 10⁻⁵M (en triple). On incube à 25°C pendant 40 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,7 et compte la radioactivité en présence de scintillant Triton.

30 Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50% (CI₅₀), (c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50% de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultats :

5	Produit de l'exemple		!	CI ₅₀ en nM
			!	
10	1	!	1,8	
	5	!	3	
	6	!	7,5	
	8	!	7,1	
	9	!	2,7	
	14	!	3,8	
15	16	!	5	
	22	!	7,1	
	25	!	2,2	
	29	!	5,6	

20 2) Activité analgésique.

- Test de la plaque chaude.

Des souris femelles pesant 22 à 24 g sont placées une par une sur une plaque de cuivre maintenue à 56°C : la réaction à la douleur se manifeste par le léchage des pattes avant de l'animal ; le temps de cette réaction est noté et l'on ne retient que les souris réagissant en moins de 8 secondes.

Les animaux sont répartis par groupes homogènes et traités par le produit à étudier administré par voie buccale, un groupe ne recevant que le véhicule. Le temps de réaction à la douleur est de nouveau mesuré 30 à 60 minutes après le traitement. La dose active ou DA₁₀₀ est la dose qui augmente le temps de réaction de 100%, 30 minutes après le traitement compte tenu des variations du temps de réaction des animaux témoins.

Pour le produit de l'exemple 1, la DA₁₀₀ est de 50 mg/kg.

3) Etude de l'activité hypotensive sur le rat normotendu anesthésié.

Des rats mâles Sprague Dawley (CR) sont anesthésiés par voie intrapéritonéale au pentobarbital sodique (60 mg/kg).

Une veine jugulaire est cathétérisée pour l'injection du produit, et une artère carotide est cathétérisée pour l'enregistrement de la pression artérielle.

Le produit à tester est mis en solution dans 10% d'éthanol puis

injecté sous un volume de 1 cm³/kg.

La pression est notée aux temps 5 minutes et 30 minutes après l'injection du produit.

Le tableau ci-après indique les variations exprimées en pourcentage de la pression artérielle après administration du produit testé par rapport à la pression artérielle témoin initiale.

Résultats :

10	Produit de l'exemple	dose mg/kg	5 mn après administration	30 mn après administration
15	1	10	- 13	- 19
		1	- 19	- 23
	4	10	- 26	- 14
20	5	10	- 25	- 10
		1	- 20	- 20
	8	1	- 25	- 27
25	14	1	- 22	- 26
	9	10	- 32	- 31

30 4) Mesure de l'activité diurétique.

Des rats mâles, de souche Sprague Dawley et de poids 180-200 g, sont mis à jeun 17 heures avant l'essai, tout en recevant de l'eau ad libitum.

Des lots de 8 animaux sont constitués par dose testée. Les rats reçoivent le produit à tester ou son véhicule par voie orale.

35 Le volume urinaire est mesuré toutes les heures pendant les 5 heures qui suivent l'administration du produit. A la fin de cette période, les urines sont recueillies et l'activité du produit est exprimée en pourcentage de variation calculé sur le volume urinaire correspondant à la période $t_{1h}-t_{5h}$.

40 Les résultats obtenus sont les suivants :

	Produit de l'exemple	dose mg/kg	pourcentage de variation du volume urinaire
5	1	5	+ 188
	5	5	+ 190
10	8	5	+ 130
		2,5	+ 124
	14	5	+ 68
15	9	10	+ 74

5) Action antiarythmique chez le rat.

20 On trachéotomise des rats mâles pesant 300-350 g anesthésiés par voie intrapéritonéale à l'aide de 1,20g/kg d'uréthane et les soumet à une respiration artificielle (40-50 insufflations de 3 ml/minute).

On implante des aiguilles en sous cutané de manière à enregistrer l'électrocardiogramme des rats sur le signal en dérivation DII.

25 On administre le produit à tester par voie intraveineuse.

Cinq minutes après l'administration du produit, on perfuse la veine jugulaire des rats avec 10 µg/nm sous 0,2 ml d'une solution d'aconitine et on note le temps d'apparition des troubles du rythme cardiaque.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'allongement du temps d'apparition des troubles du rythme cardiaque par rapport aux témoins et en fonction de la dose du produit testé.

Les résultats figurant sur le tableau ci-après montrent que certains des produits de la présente demande sont doués de bonnes propriétés antiarythmiques.

35

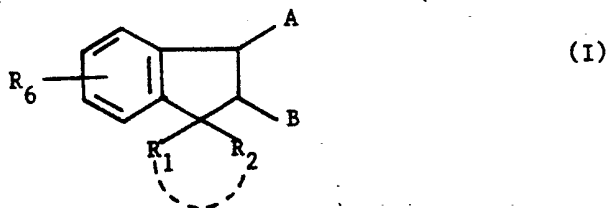
40

	Produit de l'exemple	Dose mg/kg	Pourcentage d'allongement du temps
5			
	1	10	+ 31,4
		5	+ 20,6
10	5	10	+ 15,6
	8	5	+ 23
	9	10	+ 34,6
15		5	+ 32

REVENDICATIONS

1.- Composés de formule (I) :

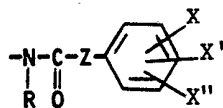
5



dans laquelle R_6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène,
 10 un radical alkyle ou alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et dans
 laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou
 R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés
 un cycle cycloalkyle renfermant entre 3 et 6 atomes de carbone et pouvant
 15 contenir éventuellement un hétéroatome tel qu'un atome d'oxygène ou de
 soufre ou d'azote et dans laquelle A et B sont tels que l'un des
 substituants A ou B est choisi dans

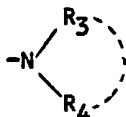
- le groupe de formule :

20



R étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5
 atomes de carbone, Z une chaîne alkylène linéaire $-(CH_2)_n-$, n étant un
 nombre entier pouvant varier entre 0 et 5 ou une chaîne alkylène ramifiée
 renfermant de 2 à 8 atomes de carbone ou un groupement $-CH_2-O-$, X, X' et
 25 X'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radi-
 cal alkyle ou alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome
 d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, amino,
 monoalkyl ou dialkyl-amino ou sulfoamino et l'autre des substituants A ou
 B est choisi dans

30 - le groupe de formule :



R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène
 35 ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R_3 et R_4
 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle
 à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un autre hétéroatome tel que
 l'oxygène, l'azote ou le soufre, l'atome d'azote étant éventuellement
 substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
 40 lesdits composés de formule (I) pouvant être dans toutes les formes

énantiomères et diastéréoisomères possibles et sous forme de sels d'addition avec les acides.

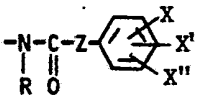
2.- Composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisés en ce que les groupements A et B sont en configuration trans 5 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

3.- Composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 et 2,

caractérisés en ce que dans le groupe , R₃ et R₄ représentent

10 tous deux un radical méthyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés l'hétérocycle pyrrolidine, pipéridine, ou pipérazine éventuellement substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

4.- Composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 3,

15 caractérisés en ce que dans le groupe , R représente un atome

d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, Z un groupe $-(CH_2)_n-$ dans lequel n est 0 ou 1, $-CH-$ ou $-CH_2-O-$, ainsi que leurs sels d'addition

20 

avec les acides.

5.- Composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R₁ et R₂ représentent tous deux un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou forment ensemble avec l'atome de 25 carbone auquel ils sont liés le cycle tétrahydropyranne ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

6.- Composés de formule (I), tels que définis aux revendications 1 à 5, caractérisés en ce que X, X' et X'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, méthoxy ou éthoxy, 30 nitro, sulfoamino, trifluorométhyle, un atome de chlore ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

7.- le [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl benzène acétamide,

- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl

35 3-nitro benzène acétamide,

- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl 4-nitro benzène acétamide,

- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)] 1H-indèn-1-yl] N-méthyl (4-trifluorométhyl) benzène acétamide,

40 - le [trans (+)] 2-(3,4-dichlorophénoxy) N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny)]

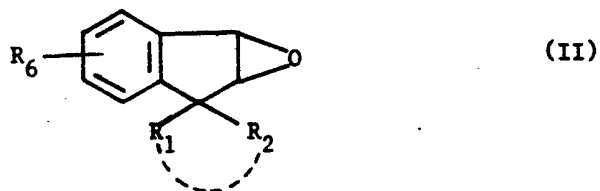
1H-indèn-1-yl] N-méthyl acétamide,

- le [trans (+)] 3,4-dichloro N-[2,3-dihydro 2-(diméthylamino) 1H-indèn-1-yl] N-méthyl acétamide,

- le [trans (+)] N-[2,3-dihydro 2-(1-pyrrolidiny) 1H-inden-1-yl] N-méthyl 5 4-nitro benzène acétamide (isomère A) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

8.- Procédé de préparation des produits de formule (I) dont les groupements A et B sont en configuration trans, caractérisé en ce que l'on condense le produit de formule (II) :

10



15

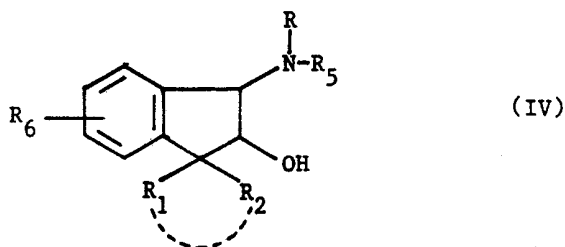
R_6 , R_1 et R_2 ayant toutes les significations données précédemment,
- soit avec une amine de formule (III) :

20



R ayant toutes les significations données précédemment et R_5 étant un groupement protecteur de la fonction amine et notamment un groupement benzyle, pour obtenir un produit de formule (IV) :

25



30

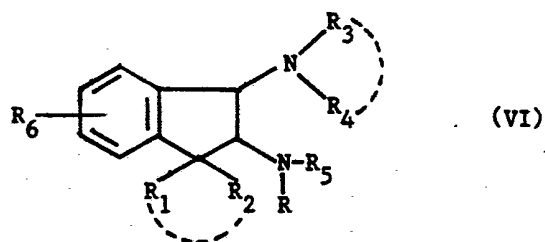
dont on active la fonction hydroxyle et que l'on condense avec une amine de formule (V) :

35

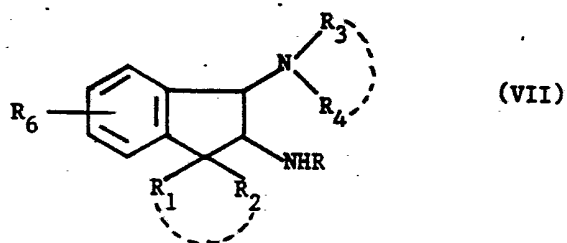


dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations données précédemment pour obtenir un produit de formule (VI) :

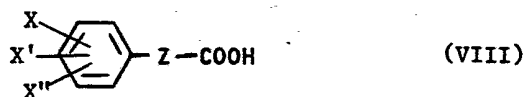
40



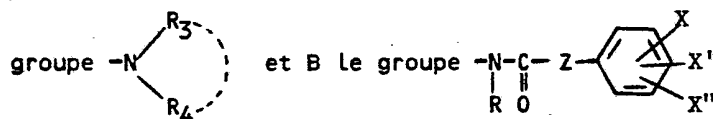
dont on élimine le groupement protecteur R₅ de la fonction amine pour obtenir un produit de formule (VII) :



que l'on traite avec un acide de formule (VIII) ou un dérivé fonctionnel de cet acide :



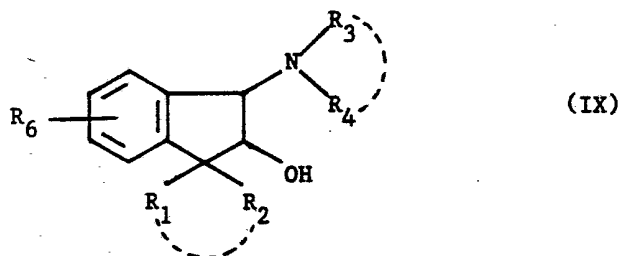
dans laquelle Z, X, X' et X'' ont toutes les significations précédentes pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle A représente le



30 - soit avec une amine de formule (V) :



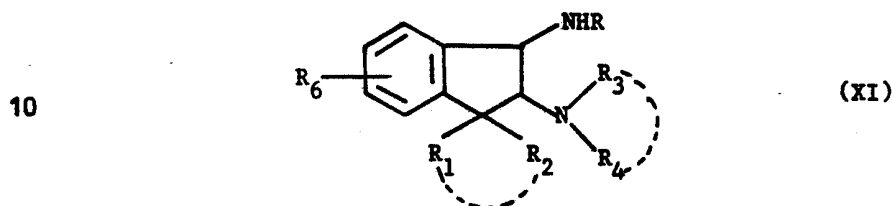
pour obtenir un produit de formule (IX) :



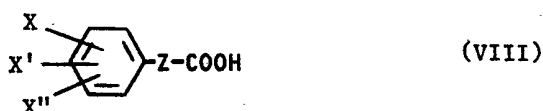
dont on active la fonction hydroxyle et que l'on traite avec une amine de formule (X) :



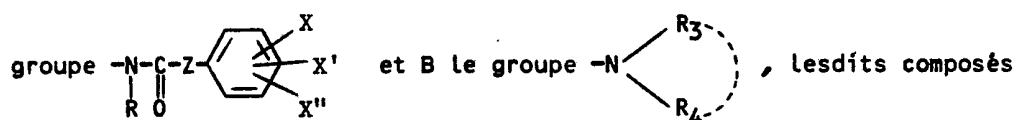
5 dans laquelle R a la signification précédente pour obtenir un produit de formule (XI) :



15 que l'on condense avec un acide de formule (VIII) ou un dérivé fonctionnel de cet acide :



20 dans laquelle Z, X, X' et X'' ont les significations précédentes pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle A représente le



25 de formule (I) pouvant être dédoublés pour obtenir les formes optiquement actives et que l'on traite, si désiré, avec un acide minéral ou organique, pour obtenir un sel.

9.- A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, ainsi que leurs sels

30 d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

10.- A titre de médicaments, les produits de la revendication 7, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

11.- Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis par la revendication 9 ou

35 10.

12.- A titre de produits intermédiaires, les produits de formule (IV), (VI), (VII), (IX), (XI) dans laquelle R_6 ne représente pas un atome d'hydrogène.