

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 81 02928

Se référant : au brevet d'invention n° 81 02714 du 11 février 1981.

(54)

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

(51)

Classification internationale (Int. Cl.⁸). C 07 D 451/04.

(22)

Date de dépôt..... 13 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° 33 du 20-8-1982.

(71)

Déposant : DELALANDE S.A., société anonyme, résidant en France.

(72)

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

(73)

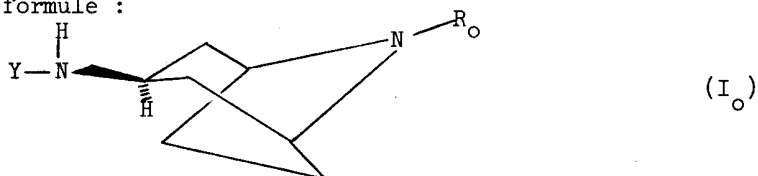
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

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

2^e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 26 décembre 1979, de la
demande de 1^{er} certificat d'addition n° 79 31656 (art. 14 de la loi du 20 janvier 1968
modifiée).

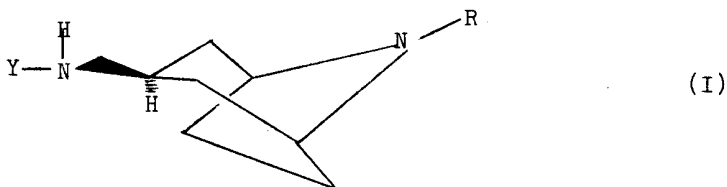
La demande de brevet principal n° 81.02714 qui résulte de la division de la demande de brevet n° 79.00971 a pour objet de nouveaux dérivés du nor-tropane répondant à la formule :



ainsi que leur procédé de préparation, ces nouveaux dérivés étant utiles comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de médicaments.

La présente demande de certificat d'addition concerne des composés ayant la même structure de base que les dérivés de formule (I₀) et trouvent également leur application comme intermédiaires de synthèses pour la préparation de médicaments.

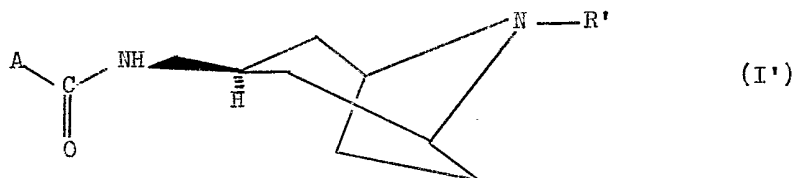
15 Plus précisément, la présente demande concerne de nouveaux dérivés du β -amino-3 nor-tropane qui répondent à la formule :



dans laquelle R représente :

- soit un atome d'hydrogène ou un groupe benzyle, méthyl-3 benzyle, chloro-3 benzyle, fluoro-3 benzyle, méthyl-4 benzyle, fluoro-4 benzyle, chloro-4 benzyle ou cyclohexylméthyle, Y représentant alors un groupement éthoxycarbonyl ;
- soit un groupe chloro-2 benzyle, méthoxy-2 benzyle, méthoxy-3 benzyle, trifluorométhyl-3 benzyle, bromo-3 benzyle, cyano-4 benzyle, bromo-4 benzyle, alkyl inférieur-4 benzyle dont le groupe alkyle comporte au moins deux atomes de carbone, trifluorométhyl-4 benzyle, dichloro-3,4 benzyle, méthyl-2 thiophène (CH_2 -) , méthyl-3 thiophène (CH_2 -) ou méthyl-2 furane (CH_2 -) , Y représentant alors un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ou éthoxycarbonyl.

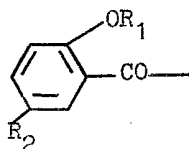
35 Quant aux médicaments pouvant être obtenus à partir des dérivés de formule (I), ils répondent à la formule :



dans laquelle R' représente :

- soit un noyau benzyle, auquel cas A-CO- désigne :

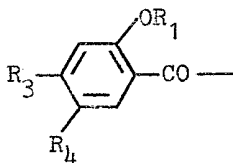
10 . un noyau aroyle de formule :



15 dans laquelle le couple (R₁, R₂) prend l'une quelconque des valeurs suivantes : (C₂H₅, H), (CH₃, H), (CH₃, Br), (CH₃, Cl), (CH₃, F), (CH₃, I), (CH₃, NO₂), (CH₃, NH₂), (CH₃, OH), (CH₃, C₆H₅CH₂O), (CH₃, CH₃O), (CH₃, CN), (CH₃, CH₃SO₂), (CH₃, C₂H₅SO₂), (CH₃, CHO), (CH₃, C₃H₇(n)CO), (CH₃, C₃H₇(n)-CH), (CH₃, C₃H₇(iso)-CH) ;

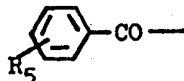
20

. un noyau aroyle de formule :



dans laquelle l'ensemble (R_1, R_3, R_4) prend l'une quelconque des valeurs suivantes : ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CONH}, \text{Br}$), ($\text{CH}_3, \text{CF}_3\text{CONH}, \text{Br}$), ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CONH}, \text{Cl}$), ($\text{CH}_3, \text{CF}_3\text{CONH}, \text{Cl}$), ($\text{C}_2\text{H}_5, \text{NH}_2, \text{Br}$), ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CONH}, \text{H}$), ($\text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{H}$), ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{CH}_3\text{O}$), ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{H}$) ;

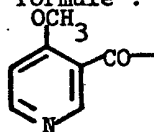
5 . un noyau aroyle de formule :



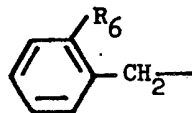
dans laquelle R_5 représente un élément choisi dans le groupe comprenant : méthoxy-3, méthoxy-4, fluoro-4, chloro-4, méthyl-4, chloro-3, nitro-3 ;

10 . un groupement choisi parmi les suivants : triméthoxy-2,3,4 benzoyl ; diméthoxy-2,3 benzoyl ; diméthoxy-2,6 benzoyl ; méthoxy-2 nitro-3 bromo-5 benzoyl ; méthoxy-2 dibromo-3,5 amino-4 benzoyl ; diméthoxy-3,5 benzoyl ; méthylènedioxy-3,4 benzoyl ; dinitro-3,5 benzoyl ; triméthoxy-3,4,5 benzoyl ; ou

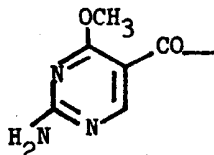
15 . un noyau nicotinoyl de formule :



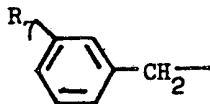
20 - soit un noyau benzyle monosubstitué en position ortho de formule :



25 dans laquelle R_6 représente un atome de chlore ou un groupe méthoxy, auquel cas A-CO- désigne le noyau amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5 carbonyle de formule :



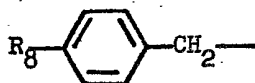
30 - soit un noyau benzyle monosubstitué en position méta de formule :



35 dans laquelle R_7 représente :

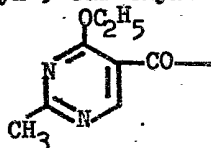
. un groupe méthoxy, auquel cas A-CO- désigne le groupe amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5 carbonyle, ou

- . un groupe méthyle ou trifluorométhyle ou un atome d'halogène, auquel cas A-CO- désigne le noyau méthoxy-2 amino-4 bromo-5 benzoyle,
- soit un noyau benzyle monosubstitué en position para de formule :



dans laquelle R_8 représente :

- . un groupe cyano ou un atome de brome, auquel cas A-CO- représente le noyau amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl-5 carbonyle,
- . un groupe alkyle inférieur, trifluorométhyle ou cyano ou un atome d'halogène, auquel cas A-CO- représente un noyau méthoxy-2 amino-4 bromo-5 benzoyle, ou
- . un atome de fluor, auquel cas A-CO- représente un noyau méthyl-2 éthoxy-4 pyrimidinyl-5 carbonyle de formule :



- soit un groupement dichloro-3,4 benzyle, méthyl-2 thiophène (CH₂-) , méthyl-3 thiophène (CH₂-) ou méthyl-2 furane (-CH₂-))

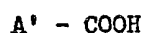
auquel cas A-CO- représente un noyau méthoxy-2 amino-4 bromo-5 benzoyle ou méthoxy-2 amino-4 chloro-5 benzoyle,

- soit un groupement cyclohexylméthyle, auquel cas A-CO- représente un noyau méthoxy-2 amino-4 bromo-5 benzoyle.

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

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

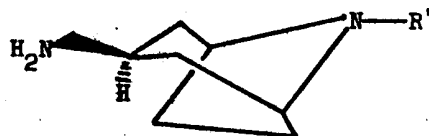
Les composés de formule (I'), à l'exception de ceux où A-CO- représente les groupes [(hydroxy-1 butyl)-5 méthoxy-2] benzoyle et [(hydroxy-1 méthyl-2 propyl)-5 méthoxy-2] benzoyle, sont obtenus en condensant, par la méthode des anhydrides mixtes, les acides de formule :



(II)

dans laquelle A'-CO- a les mêmes significations que A-CO- dans la formule (I'), à l'exception des significations suivantes : [(hydroxy-1 butyl)-5 méthoxy-2] benzoyle, [(hydroxy-1 méthyl-2 propyl)-5 méthoxy-2] benzoyle, avec les β -amino-3-nor-tropanes correspondants de formule :

5

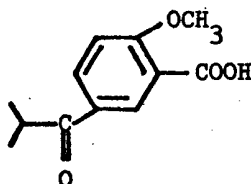


(III)

dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (I') et dont une partie constitue certains des dérivés de formule (I).

Les composés de formule (I') pour lesquels A-CO- représente les groupes [(hydroxy-1 butyl)-5 méthoxy-2] benzoyle et [(hydroxy-1 méthyl-2 propyl)-5 méthoxy-2] benzoyle sont, quant à eux, obtenus par réduction, de préférence par le borohydrure de sodium en milieu méthanolique, respectivement du composé de formule (I') pour lequel A-CO- représente le groupe [(oxo-1 butyl)-5 méthoxy-2] benzoyle et du β - {[(oxo-1 méthyl-2 propyl)-5 méthoxy-2] benzoyle} amino-3 N-benzyl nor-tropane. Ce dernier est obtenu en condensant, par la méthode des anhydrides mixtes, l'acide de formule :

20



avec le composé de formule (III) où R' représente le groupe benzyle.

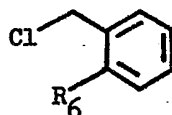
Le composé de formule (III) dans lequel R' représente le groupe benzyle est nouveau et résulte de la réduction par le sodium dans l'alcool amylique, de l'oxime de la N-benzyl nor-tropinone-3 de formule :

30

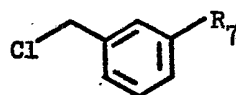


(IV)

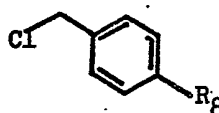
Les composés de formule (III) dans laquelle R' a les mêmes significations que dans la formule (I'), à l'exception du groupe benzyle, sont eux aussi nouveaux et sont obtenus par une synthèse en deux étapes qui consiste à condenser le chlorure de cyclohexylméthyle, le chlorure de dichloro-3,4 benzyle les chlorométhyl-2 thiophène, chlorométhyl-3 thiophène, chlorométhyl-2 furane ou les chlorures de formules :



(v)



(Va)



(Vb)

dans lesquelles R_6 , R_7 et R_8 ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur les composés de formule :

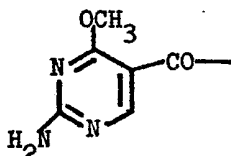


(VI)

dans laquelle R_9 représente les groupes méthyle ou éthoxy, cette condensation étant de préférence réalisée au reflux dans un solvant organique tel que l'acétone, l'acétonitrile ou le DMF en présence de carbonate de potassium ou de triéthylamine, puis à hydrolyser le groupe acétyle ou carbéthoxy des composés obtenus constituant certains des dérivés de formule (I).

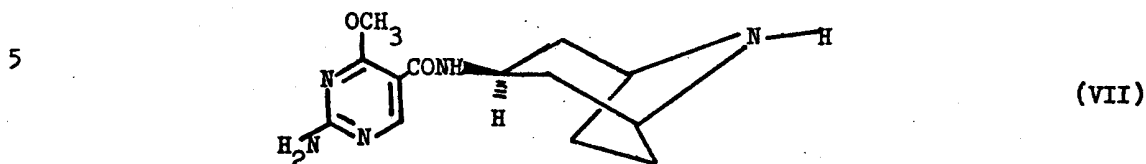
Les composés de formule (VI), nouveaux, sont obtenus par une synthèse en deux étapes consistant à traiter le composé de formule (III) dans lequel R' représente le groupe benzyle par le chlorure d'acétyle ou le chloroformiate d'éthyle, en milieu tétrahydrofurannique et en présence d'une base organique telle que la pyridine ou la triéthylamine, puis à hydrogénéoliser le produit obtenu, qui est l'un des dérivés de formule (I), par exemple en présence de palladium sur charbon à 10 % en milieu éthanolique, à une température de 60°C et sous une pression de 15 bars.

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



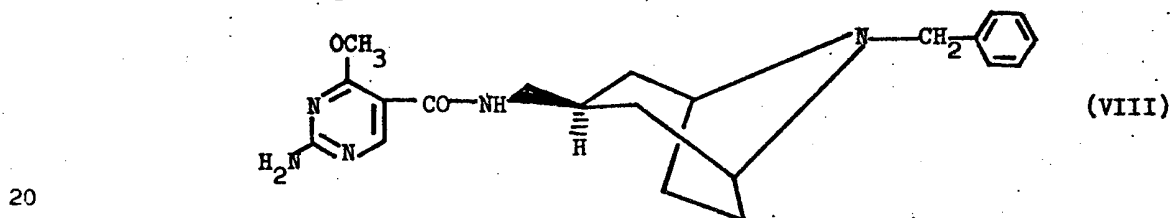
et où R' est différent du groupe benzyle, peuvent également être obtenus par

condensation des composés de formules (V), (Va) où $R_7 = OCH_3$ et (Vb) où $R_8 = CN, Br$,
avec le composé de formule :

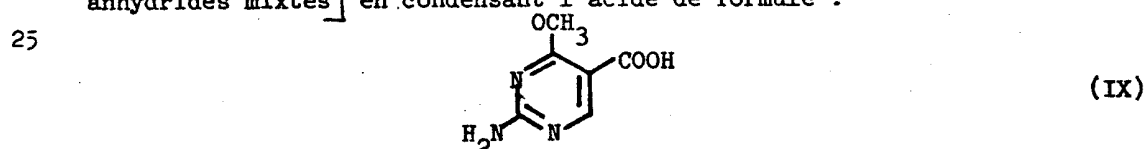


10 Cette condensation s'effectue de préférence selon un procédé identique à celui mis en oeuvre pour la synthèse des composés de formule (III) où R' est différent du groupe benzyle.

Enfin, le composé de formule (VII) lui aussi nouveau, est obtenu par hydrogénéolyse - de préférence en milieu acide, en présence de palladium sur charbon à 10 %, à température ambiante, sous une pression de 90 mbars et
15 en milieu alcoolique - du composé de formule :



25 Ce dernier composé est préparé conformément au procédé décrit ci-dessus pour la préparation des composés de formule (I') [méthode des anhydrides mixtes] en condensant l'acide de formule :



avec le composé de formule (III) où R' est un groupe benzyle.

30 Les sels d'addition d'acides des composés de formule (I) peuvent être obtenus selon les méthodes usuelles. Par exemple l'acide, tel que l'acide chlorhydrique, oxalique, maléique ou fumarique, est ajouté aux composés de formule (I') sous forme base, en présence d'un solvant approprié tel que l'éthanol par exemple.

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

Exemple 1 : β - [(amino-4 bromo-5 méthoxy-2) benzoyl] amino-3 N-parafluorobenzyl nor-tropane, chlorhydrate (I')

Numéro de code 19

A une solution de 8,35 g d'acide amino-4 bromo-5 méthoxy-2 benzoïque (II) dans 200 ml de tétrahydrofurane refroidie à 0° C, on ajoute 5,18 ml de triéthylamine, puis 3,5 ml de chloroformiate d'éthyle. Après 45 minutes à 0° C, on ajoute 8,6 g de β -amino-3 N-parafluorobenzyl nor-tropane [(III), préparé selon l'exemple 3, numéro de code : 103] et on laisse agiter pendant 3 heures. On évapore le solvant, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau carbonatée, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant. Le résidu est cristallisé dans l'éther isopropylique. On filtre, dissout le précipité obtenu (12,9 g) dans 150 ml d'éthanol, ajoute de l'éthanol chlorhydrique 6,5 N, filtre le précipité obtenu, le rince à l'éther sur le filtre et le recristallise dans l'alcool absolu. On obtient ainsi 5 g du produit attendu.

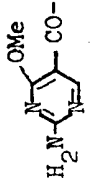
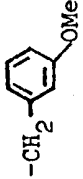
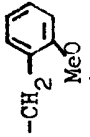
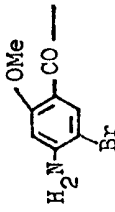
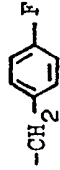
- . Rendement : 36 %
- . Point de fusion : >265° C
- . Poids moléculaire : 498,82
- . Formule brute : $C_{22}H_{26}BrClFN_3O_2$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	52,97	5,25	8,42
Trouvé (%)	52,91	4,93	8,26

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I') figurant dans le tableau I ci-après, à l'exception des composés de numéros de code 46 et 52.



TABLEAU I

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
17			Base	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$	397,47	147	80	Cal.	63,45	6,85	17,62
								Tr.	63,51	6,60	17,85
18	"		"	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$	397,47	215	70	Cal.	63,45	6,85	17,62
								Tr.	63,20	6,90	17,52
19			HCl	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrClFN}_3\text{O}_2$	498,82	>260	36	Cal.	52,97	5,25	8,42
								Tr.	52,91	4,93	8,26
20	"		Base	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2$	523,26	223	67	Cal.	50,49	4,82	8,03
								Tr.	50,68	4,67	7,86

21 99992



TABLEAU I (Suite)

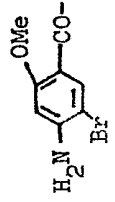
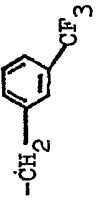
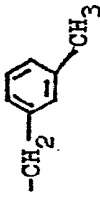
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
21			Base	$C_{23}H_{25}BrFN_3O_2$	529,36	165	72	Cal.	53,91	4,92	8,20
								Tr.	53,85	4,68	8,05
22	"		"	$C_{22}H_{25}BrClN_3O_2$	478,81	216	70	Cal.	55,18	5,26	8,78
								Tr.	55,12	5,24	8,86
23	"		"	$C_{23}H_{28}BrN_3O_2$	458,39	217	71	Cal.	60,26	6,16	9,17
								Tr.	60,44	6,13	9,27
24	"		"	$C_{23}H_{28}BrN_3O_2$	"	192	64	Cal.	60,26	6,16	9,17
								Tr.	60,28	6,41	9,23



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
25			Base	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrClN}_3\text{O}_2$	478,81	189	58	Cal.	55,18	5,26	8,78
								Tr.	55,48	5,11	8,77
26	"		"	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrFN}_3\text{O}_2$	462,35	167	55	Cal.	57,15	5,45	9,09
								Tr.	57,43	5,29	9,01
27	"		"	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$	523,26	204	78	Cal.	50,49	4,82	8,03
								Tr.	50,58	4,79	8,27
28	"		"	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_2$	513,26	193	76	Cal.	51,48	4,71	8,19
								Tr.	51,67	4,77	8,40



TABLEAU I (Suite)

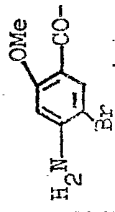
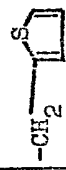
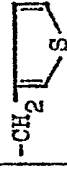
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
29			Base	$C_{20}H_{24}BrN_3O_2S$	450,39	213	54	Cal.	53,33	5,37	9,33
								Tr.	53,15	5,26	9,40
30	"		"	$C_{24}H_{30}BrN_3O_2$	472,41	182	81	Cal.	61,01	6,40	8,90
								Tr.	60,92	6,45	8,98
31	"		"	$C_{20}H_{24}BrN_3O_3$	434,32	210	76	Cal.	55,30	5,57	9,68
								Tr.	55,10	5,46	9,70
32	"		"	$C_{20}H_{24}BrN_3O_2S$	450,39	220	67	Cal.	53,33	5,37	9,33
								Tr.	53,40	5,44	9,31



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
33			Base	$C_{23}H_{25}BrF_3N_3O_2$	512,36	201	58	Cal. 53,92	4,92	8,20	
								Tr. 53,74	4,93	8,33	
34	"		Oxalate	$C_{25}H_{27}BrN_4O_6$	559,41	232	45	Cal. 53,67	4,87	10,02	
								Tr. 53,39	4,98	9,72	
35	"		Maléate + 4/5 H ₂ O	$C_{26}H_{36}BrN_3O_6 + 4/5 H_2O$	566,48	160	48	Cal. 53,76	6,52	7,23	
								Tr. 53,50	6,16	7,33	
36			Base	$C_{21}H_{24}N_6O_2$	392,45	160	62	Cal. 64,27	6,16	21,42	
								Tr. 64,02	6,11	21,23	



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
37			HCl	$C_{20}H_{25}BrClN_5O_2$	482,81	230	51	Cal.	49,75	5,22	14,51
								Tr.	49,56	5,15	14,58
38	"		"	$C_{20}H_{24}ClN_5O_2$	401,89	120	59	Cal.	59,77	6,02	17,43
								Tr.	60,03	6,14	17,63
39			1,35 fuma- rate + 2/5 H ₂ O	$C_{22}H_{27}FN_4O_2$ + 1,35 fumarate + 2/5 H ₂ O	562,37	124	45	Cal.	58,52	5,95	9,96
								Tr.	58,29	5,79	9,59
40			HCl + 1/6 H ₂ O	$C_{24}H_{29}BrClN_3O_3$ + 1/6 H ₂ O	543,88	217	54	Cal.	52,99	5,81	7,73
								Tr.	53,25	5,61	7,76



TABLEAU I (Suite)

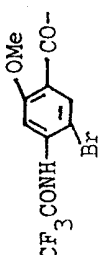
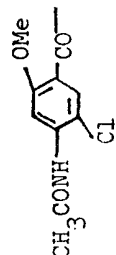
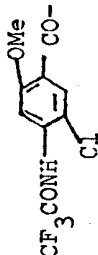
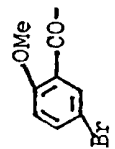
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
41			Base	$C_{24}H_{25}BrF_3N_3O_3$	540,37	191	90	Cal. 53,34	4,66		7,78
								Tr. 53,64	4,92		7,92
42		"	"	$C_{24}H_{28}ClN_3O_3$	441,94	180	63	Cal. 65,22	6,34		9,51
								Tr. 64,99	6,69		9,34
43		"	"	$C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$	495,92	181	63	Cal. 58,12	5,08		8,47
								Tr. 58,35	5,35		8,60
44		"	"	$C_{22}H_{25}BrN_2O_2$	429,34	146	87	Cal. 61,54	5,87		6,53
								Tr. 61,48	5,97		6,27



TABLEAU I (suite)

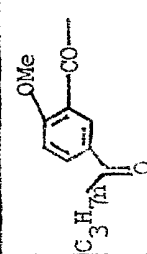
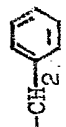
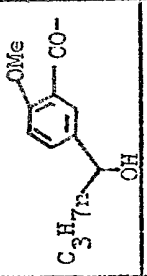
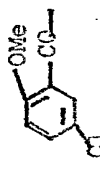
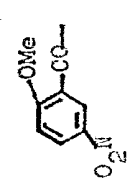
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
45			Base	$C_{26}H_{32}N_2O_3$	420,53	142	74	Cal.	74,25	7,67	6,66
46		"	"	$C_{26}H_{34}N_2O_3$	422,55	150	59	Cal.	73,90	8,11	6,63
47		"	"	$C_{22}H_{25}ClN_2O_2$	384,89	132	82	Cal.	68,65	6,55	7,28
48		"	"	$C_{22}H_{25}N_3O_4$	395,44	138	77	Cal.	66,82	6,37	10,63
								Tr.	68,50	6,46	7,01
								Cal.	66,82	6,37	10,63
								Tr.	66,59	6,55	10,79



TABLEAU I (suite)

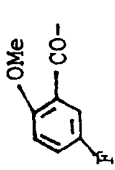
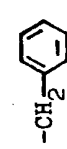
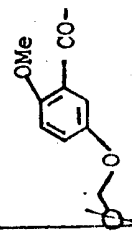
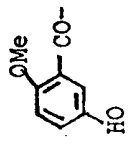
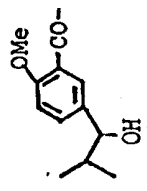
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
49			Base	$C_{22}H_{25}N_2O_2$	368,44	96	81	Cal.	71,71	6,84	7,60
50		"	"	$C_{29}H_{32}N_2O_3$	456,56	130	75	Cal.	76,29	7,06	6,14
51		"	"	$C_{22}H_{26}N_2O_3$	366,44	195	57	Cal.	72,10	7,15	7,65
52		"	"	$C_{26}H_{34}N_2O_3$	422,55	180	62	Cal.	73,90	8,11	6,63
								Tr.	74,06	8,24	6,61



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
53			Base	$C_{24}H_{30}N_2O_4S$	442,56	200	45	Cal.	65,13	6,83	6,33
								Tr.	65,08	6,93	6,31
54		"	"	$C_{23}H_{26}N_2O_3$	378,45	128	48	Cal.	72,99	6,93	7,40
								Tr.	72,87	7,37	7,25
55		"	"	$C_{22}H_{25}N_2IO_2$	476,34	153	69	Cal.	55,47	5,29	5,88
								Tr.	55,56	5,28	6,05
56		"	"	$C_{22}H_{27}N_2O_2$	365,45	140	38	Cal.	72,30	7,45	11,50
								Tr.	72,02	7,69	11,47



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
57			Base	$C_{23}H_{28}N_3O_2$	380,47	134	82	Cal.	72,60	7,42	7,36
								Tr.	72,75	7,15	7,51
58		"	"	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	375,45	127	76	Cal.	73,57	6,71	11,19
								Tr.	71,41	6,71	10,64
59		"	"	$C_{23}H_{28}N_3O_4S$	428,54	186	68	Cal.	64,46	6,59	6,54
								Tr.	64,27	6,56	6,59
60		"	"	$C_{24}H_{30}N_3O_4$	410,49	130	73	Cal.	70,22	7,37	6,82
								Tr.	70,07	7,18	6,72



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
61			HCl + 3/5 H ₂ O	$C_{24}H_{31}ClN_4O_2$ + 3/5 H ₂ O	457,77	220	57	Cal.	62,97	7,09	6,12
								Tr.	63,26	7,11	6,08
62		"	HCl + 1/5 H ₂ O	$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$ + 1/5 H ₂ O	390,51	>260	61	Cal.	66,29	7,03	7,24
								Tr.	67,78	7,36	7,46
63		"	HCl	$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$	400,93	>260	68	Cal.	68,90	7,29	6,99
								Tr.	68,61	7,63	6,84
64		"	Base + 2/3 H ₂ O	$C_{23}H_{28}N_2O_3$ + 2/3 H ₂ O	392,48	78	85	Cal.	70,38	7,50	7,14
								Tr.	70,23	7,39	7,04



TABLEAU I (Suite)

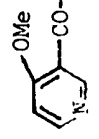
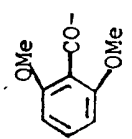
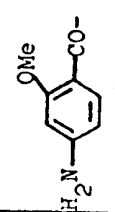
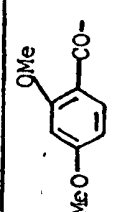
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
65			Base	$C_{21}H_{25}N_3O_2$	351,45	142	62	Cal.	71,76	7,17	11,96
								Tr.	71,36	7,30	11,90
66		"	"	$C_{23}H_{28}N_3O_3$	385,47	154	87	Cal.	72,60	7,42	7,36
								Tr.	72,59	7,67	7,14
67		"	"	$C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,46	145	47	Cal.	72,30	7,45	11,50
								Tr.	72,40	7,78	11,37
68		"	HCl	$C_{23}H_{29}ClN_3O_3$	416,93	209	53	Cal.	66,25	7,01	6,72
								Tr.	66,18	7,11	6,85



TABLEAU I (Suite)

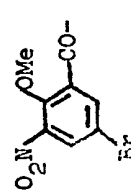
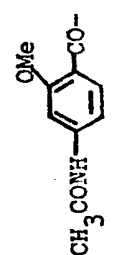
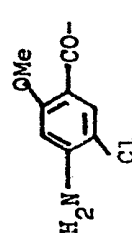
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
69			Base	$C_{22}H_{24}BrN_3O_4$	474,34	142	73	Cal.	55,70	5,10	8,86
								Tr.	55,46	5,13	8,92
70		"	Base + $1/4 H_2O$	$C_{24}H_{29}N_3O_3 + 1/4 H_2O$	412,00	206	49	Cal.	69,96	7,22	10,20
								Tr.	70,29	7,50	10,40
71			Base	$C_{20}H_{24}ClN_3O_3$	389,87	220	51	Cal.	61,61	6,21	10,78
								Tr.	61,92	6,34	11,02
72	"		"	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$	405,94	227	58	Cal.	59,17	5,96	10,35
								Tr.	59,15	5,91	10,12



TABLEAU I (Suite)

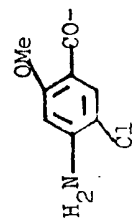
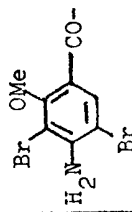
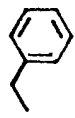
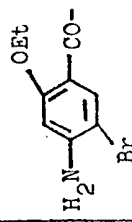
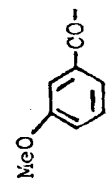
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
73			Base	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$	405,94	215	47	Cal.	59,17	5,96	10,35
								Tr.	59,13	5,64	10,37
74			HCl + 1,2 H ₂ O	$C_{22}H_{26}Br_2ClN_3O_2$ + 1,2 H ₂ O	581,35	208	36	Cal.	45,45	4,92	7,23
								Tr.	45,69	4,77	7,11
75		"	fumarate	$C_{27}H_{32}BrN_3O_6$	574,46	212	45	Cal.	56,45	5,62	7,32
								Tr.	56,45	5,74	7,33
76		"	maléate	$C_{26}H_{30}N_3O_6$	466,52	198	53	Cal.	66,93	6,48	6,01
								Tr.	66,84	6,58	5,98



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
77			HCl	$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$	386,91	222	65	Cal.	68,29	7,03	7,24
								Tr.	68,01	7,15	7,25
78		"	"	$C_{21}H_{24}ClFN_2O_2$	374,87	> 260	58	Cal.	67,28	6,18	7,47
								Tr.	67,50	6,56	7,47
79		"	"	$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$	391,33	> 260	65	Cal.	64,45	6,18	7,16
								Tr.	64,33	6,43	7,07
80		"	"	$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$	370,91	> 260	64	Cal.	71,24	7,34	7,55
								Tr.	71,49	7,59	7,29



TABLEAU I (Suite)

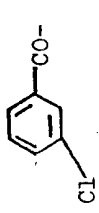
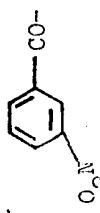
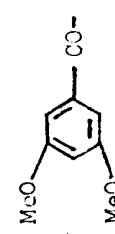
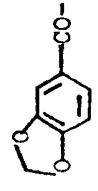
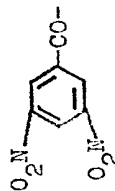
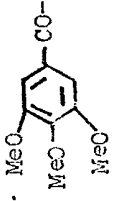
No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
81			HCl	$C_{21}H_{24}ClN_2O$	391,33	240	55	Cal.	64,45	6,18	7,16
								Tr.	64,14	6,34	7,16
82		"	Base	$C_{21}H_{23}N_3O_3$	365,42	140	81	Cal.	69,02	6,34	11,50
								Tr.	69,04	6,43	11,60
83			"	$C_{23}H_{28}N_2O_3$	380,47	182	91	Cal.	72,60	7,42	7,36
								Tr.	72,52	7,41	7,25
84		"	HCl + 1 H ₂ O	$C_{22}H_{27}ClN_2O_4$	418,91	168	56	Cal.	63,07	6,50	6,69
								Tr.	63,04	6,80	6,63



TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A-CO-	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
85			Base	$C_{21}H_{22}N_2O_5$	410,42	169	82	Cal.	61,45	5,40	13,65
								Tr.	61,38	5,26	13,84
86		"	"	$C_{24}H_{30}N_2O_4$	410,49	188	79	Cal.	70,22	7,37	6,82
								Tr.	70,30	7,48	6,83
								Cal.			
								Tr.			
								Cal.			
								Tr.			

Exemple 2 : β -[(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl)-5 carbonyl] amino-3 N-para-bromobenzyl nor-tropane (I')

Numéro de code : 37

1er stade : β -[(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl)-5 carbonyl] amino-3 nor-tropane (VII)

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 carbonyl] amino-3 N-benzyl nor-tropane (I'), obtenu selon l'exemple 1,

Point de fusion : 185° C, formule brute : $C_{20}H_{25}N_5O_2 + 1/6 H_2O$,
Analyse élémentaire : Calculé (%) : C : 64,84 ; H : 6,89 ; N : 18,91
Trouvé (%) : C : 64,62 ; H : 6,86 ; N : 19,35 }

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
- . Poids moléculaire : 412,41
- . Formule brute : $C_{17}H_{25}N_5O_6 + 7/5 H_2O$
- . Analyse élémentaire :

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

2ème stade : β -[(amino-2 méthoxy-4 pyrimidinyl)-5 carbonyl]

amino-3 N-para bromobenzyl nor-tropane chlorhydrate (I')

Numéro de code : 37

A une solution de 7 g de succinate du composé (VII) obtenu précédemment dans 100 ml d'acétone, on ajoute 9,8 g de carbonate de potassium puis 5,3 g de chlorure de para-bromobenzyle. Puis on porte le mélange 39 heures au reflux, évapore le solvant, dilue le résidu dans l'eau et extrait au chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant, cristallise le résidu dans l'éther isopropylique, et le recristallise dans l'alcool butylique normal. On dissout le produit obtenu dans l'alcool et ajoute l'éthanol chlorhydrique $\approx 6,5$ N, et filtre le précipité obtenu.

- . Rendement : 51 %
- . Point de fusion : 230° C
- . Poids moléculaire : 482,81
- . Formule brute : $C_{20}H_{25}BrClN_5O_2$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	49,75	5,22	14,51
Trouvé (%)	49,56	5,15	14,58

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I et portant les numéros de code : 17, 18, 36 et 38.

Exemple 3 : β -amino-3 N-parafluorobenzyl-nor-tropane (III)

Numéro de code : 103

1er stade : β -acétamido-3 nor-tropane (VI)

A une solution refroidie à 0° C de 96 g de β -amino-3 N-benzyl nor-tropane (III) dans 70 ml de triéthylamine et 900 ml de tétrahydrofurane, on ajoute lentement 28 ml de chlorure d'acétyle. 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 sodium 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 5N 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 %

. Spectre de RMN : $CDCl_3$;

$\delta_{ppm} = 6,38$, d, (J = 7 Hz) -CONH- (échangeable); centré sur 4,18,

m, 1H tropanique en 3;

3,60, m, protons tropaniques en 1 et 5;

2,70, s, 1 H - NH -, échangeable;

1,96, s, 3 H(CH_3CO)

Par le même procédé, mais par mise en oeuvre de chloroformiate d'éthyle en lieu et place de chlorure d'acétyle, on obtient le β -éthoxycarbonyl amino-3 nor-tropane (VI).

. Point de fusion : 252° C

. Poids moléculaire : 234,72

. Formule brute : $C_{10}H_{19}ClN_2O_2$

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	51,17	8,16	11,94
Trouvé (%)	50,98	8,05	11,98

. Spectre de RMN (CDCl_3)

δ ppm : 5,55, d, -NH-COO-

4,08, q, et 1,18, t ($J = 7$ Hz) - $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$

1,96, s, NH-

3,51, m, protons tropaniques en 1 et 5

3,91, m, 1 proton tropanique en 3

centré sur 1,72, m, protons tropaniques en 2, 4, 6 et 7

2ème stade : β -amino-3 N-parafluorobenzyl nor-tropane (III)

Numéro de code : 103

On porte 12 heures au reflux une solution de 17g de β -acétamido-3 nor-tropane VI (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 sodium 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 sodium et évapore le solvant. On obtient 17 g de produit brut (rendement : 96 %) qui est utilisé directement dans la synthèse du composé de formule (I) correspondant (numéro de code 19) décrite à l'exemple 1.

. Spectre de RMN du composé de numéro de code 103 (CDCl_3)

δ mmp = centré sur 7,08, m, et 3,52, s, : 6H 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, NH_2 , échangeable

Par le même procédé, mais à partir du β -éthoxycarbonyl amino-3-nor-tropane VI décrit au stade précédent, on obtient également le β -amino-3-N para-fluorobenzyl nor-tropane (III) de numéro de code 103.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les β -amino-3 N-nor tropanes(III). Excepté les quelques composés de structure (III) rassemblés dans le tableau II ci-après, la majorité des

composés (III) ont été utilisés bruts (après contrôle par chromatographie sur couche mince) dans la synthèse des composés (I') correspondants.

Exemple 4 : β { [(hydroxy-1 butyl)-5 méthoxy-2] benzoyl } amino-3 N-benzyl nor-tropane (I')

Numéro de code : 46

A une suspension de 8,5 g de β { [(oxo-1 butyl)-5 méthoxy-2] benzoyl } amino-3 N-benzyl nor-tropane [(I'), numéro de code 45, obtenu selon l'exemple 1] dans 200 ml de méthanol refroidi à 5° C, on ajoute 2,7 g de borohydrure de sodium. Puis on laisse revenir à température ambiante pendant 1 heure,

évapore le méthanol, reprend le résidu dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, acidifie par de l'HCl à 5 %, alcalinise par NaOH diluée, décante la phase organique, la lave à l'eau et la sèche sur sulfate de sodium. On filtre, évapore le filtrat et cristallise et recristallise le résidu dans l'alcool absolu (5g).

- . Rendement : 59 %
- . Point de fusion : 150° C
- . Poids moléculaire : 422,59
- . Formule brute : $C_{26}H_{34}N_2O_3$
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	73,90	8,11	6,63
Trouvé (%)	73,92	8,37	6,54

Par le même procédé, mais à partir du β { [(oxo-1 méthyl-2 propyl)-5 méthoxy-2] benzoyl } amino-3 N-benzyl nor-tropane [préparé selon le protocole décrit dans l'exemple 1, point de fusion : 198° C ; formule brute $C_{26}H_{32}N_2O_3$; poids moléculaire : 420,53 ; analyse élémentaire - Calculé (%) C : 74,25 ; H : 7,67 ; N : 6,66 - Trouvé (%) C : 74,54 ; H : 7,80 ; N : 6,90], on obtient le composé de formule (I') de numéro de code 52 figurant dans le tableau I.



TABLEAU II

No. de Code	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire ou spectre RMN			
							C	H	N	
98	-CH ₂	dimaléate	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₈ + 4,5 H ₂ O	462,87	150	59	57,08	6,45	6,05	
							57,14	6,19	5,92	
99	-CH ₂ -Br	base	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₂	295,22	(huile)	63	RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,32, m, et 3,48, s 6H CH ₂ --Br = 3,15, m : H en 1 et 5 = 2,94, m : H en 3 entre 2,20 et 1,25, m : H en 2,4,6 et 7 = 1,10, s : NH ₂			
100	-CH ₂	base	C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₂	284,32	(huile)	71	RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,51, m et 3,59, s 6H CH ₂ --CF ₃ = 3,15, m : H en 1 et 5 = 2,92 : H en 3 entre 2,20 et 1,15, m : H en 2,4,6 et 7 = 1,17, s : NH ₂			
101	-CH ₂	base	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₂	295,22	(huile)	52	RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,47, m et 3,58, s 6H CH ₂ --Br = 3,15, m et 2,95, m : H en 1,3 et 5 entre 2,20 et 1,50, m : H en 2,4,6 et 7 = 1,42, s : NH ₂			



TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R'	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire ou spectre RMN
102		base	C ₁₄ H ₁₉ FN ₂	234,31	(huile)	66	RMN (CDCl ₃) δ ppm=7,10, m et 3,55, s, 6H CH ₂ -C ₆ H ₄ -F =3,15, m et 2,94, m : H en 1, 3 et 5 entre 2,20 et 1,18, m, : H en 2, 4, 6 et 7 =1,14, s, NH ₂
103		base	C ₁₄ H ₁₉ FN ₂	234,31	(huile)	96	RMN (CDCl ₃) δ ppm=7,08, m et 3,52, s 6H CH ₂ -C ₆ H ₄ -F =3,15, m : H en 1 et 5 =2,94, m : H en 3 entre 2,20 et 1,15, m : H en 2, 4, 6 et 7 =1,11, s, : NH ₂

Les dérivés de formule (I') ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés neuroleptiques.

Ces propriétés ont été mises en évidence chez la souris notamment par le test de l'antagonisme aux redressements à l'apomorphine, réalisé
5 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 intrapéritonéale, suivant le test précité, les dérivés de formule (I') et le SULPIRIDE choisi comme composé témoin, sont indiqués dans le tableau III ci-après.

10 La toxicité aiguë a été étudiée chez la souris par voie intrapéritonéale, 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 III.

34
TABLEAU III

	Composés testés	Toxicité aiguë (souris DL 50 mg/kg/i.p.)	Redressement apomorphine DE 50 (mg/kg/i.p.)
5	SULPIRIDE	170	37
	17	150	6,2
	18	155	3,60
10	19	90	0,010
	20	> 400	0,034
	21	85	0,07
	22	140	0,021
	23	> 400	0,07
15	24	160	0,05
	25	100	0,03
	26	140	0,011
	27	> 400	0,034
	28	> 400	0,12
20	29	180	0,012
	30	230	0,3
	31	150	0,17
	32	140	0,05
	33	> 400	0,19
	34	50	0,06
25	35	80	0,07
	36	275	0,9
	37	170	0,16
	38	150	0,17
	39	140	0,18
30	40	130	0,05
	41	225	0,03
	42	61	0,05
	43	120	0,03
	44	140	0,25
35	45	55	2,5
	46	125	3
	47	100	0,16

TABLEAU III (Suite)

	Composés testés	Toxicité aiguë (souris DL 50 mg/kg/i.p.)	Redressement apomorphine DE 50 (mg/kg/i.p.)
5	48	310	0,21
	49	120	0,08
	50	300	0,32
	51	140	0,03
	52	140	0,95
10	53	350	12,5
	54	330	8,8
	55	85	0,48
	56	80	0,84
	57	105	0,09
15	58	85	0,96
	59	325	1,6
	60	75	0,027
	61	80	0,02
	62	60	0,04
20	63	65	0,12
	64	83	0,008
	65	180	3,1
	66	160	0,11
	67	100	0,038
25	68	47	0,02
	69	85	0,36
	70	190	0,3
	71	120	0,11
	72	110	0,04
30	73	170	0,02
	74	250	0,035
	75	> 400	0,021
	76	110	1,40
	77	85	3
35	78	24	0,85
	79	87	0,34
	80	77	2,3

TABLEAU III (Suite)

5	Composés testés	Toxicité aiguë (souris DL 50 mg/kg/i.p.)	Redressement apomorphine DE 50 (mg/kg/i.p.)
10	81 82 83 84 85 86	60 80 140 82 325 200	1,6 2,7 0,031 0,9 2,2 3,8

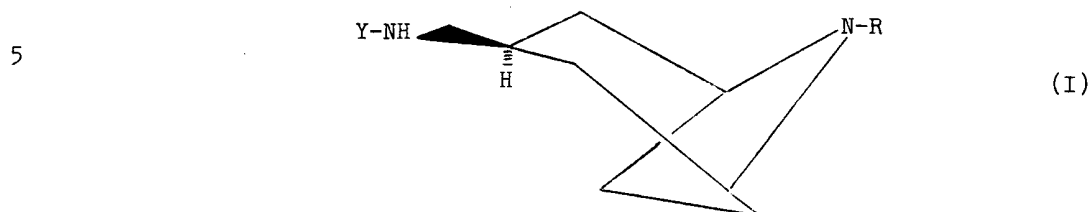
Comme il ressort des résultats exprimés dans ce tableau, l'écart
15 entre les doses efficaces et les doses léthales 50 est suffisant pour permettre l'emploi en thérapeutique des dérivés de formule (I).

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

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés,
20 dragées 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 injectables contenant 5 à 100 mg de principe actif (3 à 8 ampoules par jour)

REVENDICATION

Nouveaux dérivés du β -amino-3 nor-tropane, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



10 dans laquelle R représente :

- soit un atome d'hydrogène ou un groupe benzyle, méthyl-3 benzyle, chloro-3 benzyle, fluoro-3 benzyle, méthyl-4 benzyle, fluoro-4 benzyle, chloro-4 benzyle ou cyclohexylméthyle, Y représentant alors un groupe-ment éthoxycarbonyle ;

15 - soit un groupe chloro-2 benzyle, méthoxy-2 benzyle, méthoxy-3 benzyle, trifluorométhyl-3 benzyle, bromo-3 benzyle, cyano-4 benzyle, bromo-4 benzyle, alkyl inférieur-4 benzyle dont le groupe alkyle comporte au moins deux atomes de carbone, trifluorométhyl-4 benzyle, dichloro-3,4 benzyle, méthyl-2 thiophène (CH_2 ) , méthyl-3 thiophène (CH_2 ) ou méthyl-2 furane (CH_2 ) , Y représentant alors un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ou éthoxycarbonyle.

20