

Brevet N°

84638

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 24 février 1983

Titre délivré : - 8 NOV 1984



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

la société dite: DELALANDE S.A., 32, rue Henri Regnault, à (1)
92400 COURBEVOIE, France, représentée par Monsieur Jacques de
Muyser, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce vingt-quatre février 1983 quatre-vingt-trois (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Nouveaux dérivés aryliques de la pipérazine, leur procédé (4)
de préparation et leur application en thérapeutique".

2. la délégation de pouvoir, datée de COURBEVOIE le 15 février 1983

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires:

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 24 février 1983

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) brevet déposée(s) en (7) France

le 26 février 1982 (No. 82 03256) (8)

au nom de la déposante (9)

domicile élu(e) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

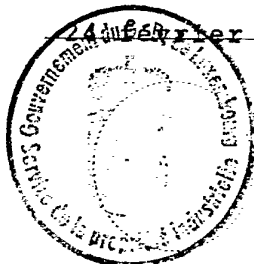
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à 18 mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. a.

- Alain PLATEL, 18, boulevard Foch, à 92500 RUEIL-MALMAISON, France
- Alain LACOUR, 28, avenue du Clos, à 92410 LA VARENNE, France
- Guy BOURGERY, 29, rue Denis Papin, à 92700 COLOMBES, France

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet //du rhodol /d'origine/

En FRANCE

Du 26 février 1982

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

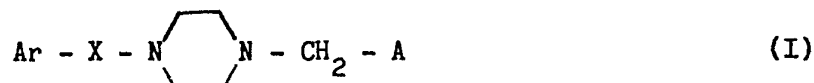
Luxembourg

au nom de : DELALANDE S.A.

pour : "Nouveaux dérivés aryliques de la pipérazine, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique".

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés aryliques de la pipérazine, leurs sels, ainsi que le procédé de préparation et l'application en thérapeutique de ces dérivés et de ces sels.

Les nouveaux dérivés selon l'invention répondent plus précisément à la formule générale :



dans laquelle X représente :

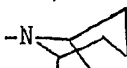
- soit l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans
 $\begin{array}{ccc} 3 & 2 & 1 \\ (-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-) \end{array}$ ou propylène one-1 $\begin{array}{ccc} 3 & 2 & 1 \\ (-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-) \end{array}$ relié à Ar par son atome de carbone 3, auquel cas A représente :

* un groupe carbohydroxamique ($-\text{CONHOH}$) ou hydroxyméthyle ($-\text{CH}_2\text{OH}$),
 Ar représentant alors le noyau (triméthoxy-3,4,5) phényle,

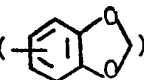
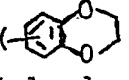
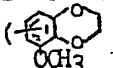
* un groupe éthoxycarbonyl (COOEt), Ar représentant alors le noyau para-fluorophényle, (dichloro-3,4) phényle, (triméthoxy-2,3,4) phényle ou (triméthoxy-2,4,6) phényle,

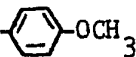
* un groupe carboxyle (COOH), Ar représentant alors le noyau para-chlorophényle, para-hydroxyphényle, (méthylènedioxy-3,4) phényle ou (diméthoxy-3,5 hydroxy-4) phényle, ou

* un groupe amido de structure $\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{array}$ où le couple (R_2, R_3) prend l'une quelconque des significations suivantes : (H,H), (H, alkyle en C_{1-4}), (alkyle en C_{1-4} , alkyle en C_{1-4}), (H, cycloalkyle en C_{3-6}), (H, cycloalkyl en C_{3-6} méthyle), (H, phényle), (H, phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), (H, phényle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle ou méthoxy), (H, benzyle), (H, benzyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), (H, benzyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle ou méthoxy), (CH_3 , benzyle), (CH_3 , benzyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), (CH_3 , benzyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle ou méthoxy), (H, allyle), (H, propargyle), R_2, R_3 pouvant également former conjointement avec l'atome

d'azote auquel ils sont liés, un radical pyrrolidino, pipéridino, tropanique de structure  -N

ou morpholino ; Ar représentant alors un noyau phényle, un noyau phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes méthoxy, par un groupe méthyle, par un groupe trifluorométhyle ou par un ou deux radicaux hydroxyle, un groupe

1,3-benzodioxolyle () , un groupe 1,4-benzodioxannyle () , un groupe (méthoxy-5) 1,4-benzodioxannyle () , un groupe naphthyle, le groupe (méthoxy-3 hydroxy-4) phényle ou (hydroxy-3-méthoxy-4) phényle, le groupe (diméthoxy-3,5 hydroxy-4) phényle ou un groupe (alkoxy (en C₂₋₄)-4 diméthoxy-3,5) phényle ;

A ne pouvant toutefois prendre les valeurs suivantes : CONHCH_3 , CONHC_2H_5 , $\text{CONHC}_3\text{H}_7\text{n}$, $\text{CONHC}_3\text{H}_7\text{iso}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7\text{n})_2$, $\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7\text{iso})_2$, CON , CON , CON , CONHC_6H_5 , CONH , CONH , quand Ar représente le groupe (triméthoxy-3,4,5) phényle ou (diméthoxy-3,5 hydroxy-4) phényle ;

- soit l'enchaînement propène-1 ylène de configuration trans ($^1\text{-CH=CH-CH}_2^3$ -), relié à Ar par son atome de carbone 1 ou propylène ($^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2^3$ -), auquel cas A représente un groupe carboxamido, N-isopropylcarboxamido, pyrrolidinocarbonyl ou pipéridinocarbonyl, Ar représentant alors un groupe (triméthoxy-3,4,5) phényle ou (méthylènedioxy-3,4) phényle.

Parmi les dérivés de formule (I), on peut citer comme particulièrement intéressants les composés pour lesquels X représente l'enchaînement trans $^3\text{-CH=CH-CO-}^1$ et A représente un groupe COOH ou un groupe de formule CONR_2R_3 et notamment le groupe CONH_2 , CONH , CON  ou CON .

La présente invention concerne également les sels d'addition d'acide minéral ou organique (tel que l'acide chlorhydrique et l'acide maléique ou oxalique par exemple) des dérivés de formule (I), ainsi que les hydrates de ces sels et dérivés.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans ($^3\text{-CH=CH-CO-}^1$) ou propylène one-1 ($^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}^1$) et Ar a les mêmes significations que dans la formule (I) excepté les valeurs p-hydroxyphényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, (dihydroxy-3,4) phényle et (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle,

consiste :

A) dans le cas où A représente un groupe éthoxycarbonyle ou amido de structure

$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{smallmatrix}$ où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) :

- à former le chlorure des acides de formule :



ou



dans lesquelles Ar_1 a les mêmes significations que Ar dans la formule (I) à l'exception des valeurs p-hydroxyphényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle et (dihydroxy-3,4) phényle, de préférence par action du chlorure de thionyle, en solution dans le toluène, le benzène, le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le T.H.F. sur ces acides, puis à condenser les chlorures d'acide intermédiaires ainsi obtenus, avec les composés appropriés de formule :

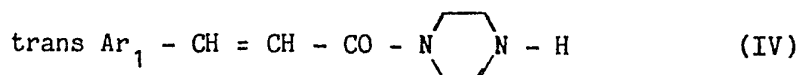


où A_1 représente un groupe éthoxycarbonyle ou amido de structure

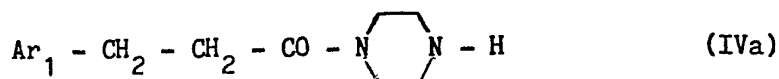
$\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{smallmatrix}$ où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I),

- à condenser les acides de formule (II) ou (IIa) et les composés appropriés de formule (III) selon la réaction dite de "BOISSONNAS", ou
- à traiter les acides de formule (II) ou (IIa) par le complexe triphénylphosphine-tétrachlorure de carbone, de préférence en solution dans le dioxanne, puis à condenser sur les intermédiaires obtenus les amines de formule (III) ;

B) dans le cas où A représente un groupe éthoxycarbonyle, carboxyle ou amido de structure $\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{smallmatrix}$ où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I), à condenser les composés de formule :



ou



dans lesquelles Ar_1 a les mêmes significations que dans la formule (II),
avec les composés appropriés de formule :

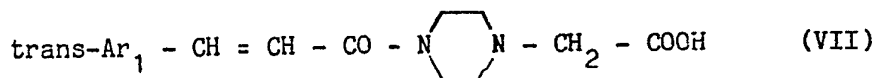


dans laquelle A_2 représente un groupe carboxyle, éthoxycarboxyle ou amido
de structure $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array}$ où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans
la formule (I), cette condensation étant de préférence effectuée en
milieu aprotique (acétonitrile, acétone, T.H.F., D.M.F. ou toluène par
exemple) et en présence de carbonate de potassium. Quant aux composés
de formule (IV) et de formule (IVa), ils sont respectivement obtenus
par condensation en milieu acide acétique des chlorures d'acide des
composés de formule (II) et de formule (IIa) avec le chlorhydrate
de pipérazine:

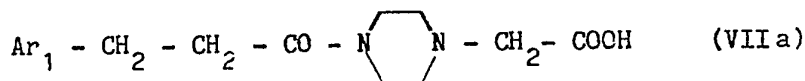


C) dans le cas où A représente un groupe amido de structure $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{array}$ où R_2 et
 R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) :

- soit à condenser par la méthode de "BOISSONNAS" les acides de formule :



ou

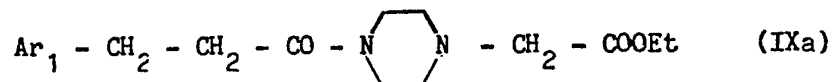
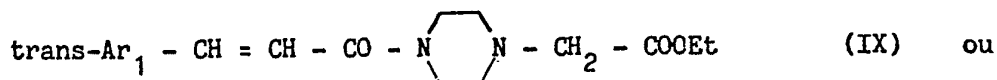


dans lesquelles Ar_1 a les mêmes significations que dans la formule (II)
avec les amines appropriées de formula :



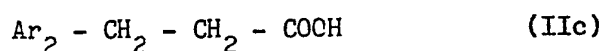
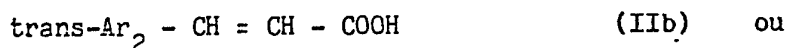
dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I), les composés de formule (VII) et de formule (VIIa) étant quant à eux obtenus selon le protocole opératoire décrit au point B précédent,

- soit à condenser les composés de formule :



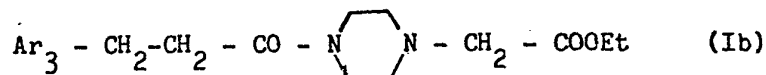
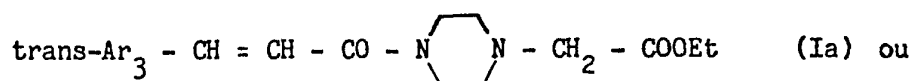
dans lesquelles Ar_1 a les mêmes significations que dans la formule (II), avec les composés appropriés de formule (VIII), en présence de chlorure d'ammonium, les composés de formule (IX) ou (IXa) étant quant à eux préparés selon les protocoles opératoires décrits aux points A/ et B/ précédents.

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente l'enchaînement trans-propène-2 ylène one-1 ou propylène one-1, A représente un groupe éthoxycarbonyl ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ar représente un noyau para-hydroxyphényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, ou (dihydroxy-3,4) phényle, consiste à condenser en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) et de préférence en solution dans le chloroforme, les acides de formule :



dans lesquelles Ar_2 représente un noyau hydroxy-4 phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, ou (dihydroxy-3,4) phényle, avec les composés de formule (III).

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente l'enchaînement trans propène-2 ylène one-1 ou propylène one-1, A représente le groupe carboxyle et Ar représente un noyau hydroxy-4 phényle ou (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, consiste à hydrolyser, de préférence par la soude aqueuse, les composés de formule (I) de structure particulière :



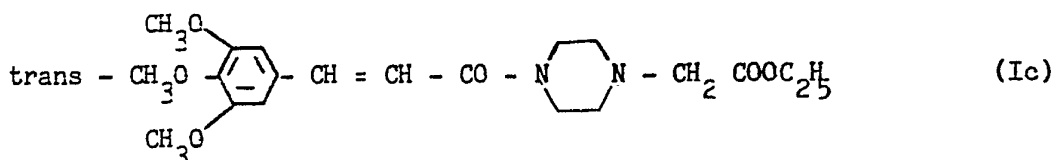
5

dans lesquelles Ar_3 représente un groupe parahydroxyphényle ou (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle.

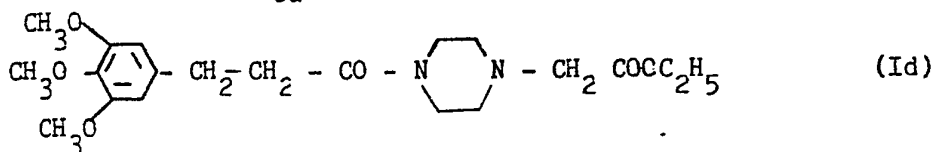
Les composés de formules (Ia) et (Ib) sont quant à eux préparés conformément au procédé exposé ci-dessus à partir des composés de formule (IIb) ou de formule (IIc) et des composés de formule (III).

Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels A représente la chaîne hydroxyméthyle consiste à condenser les composés de formule (IV) ou (IVa), dans lesquels Ar_1 représente le noyau (triméthoxy-3,4,5) phényle, avec l'oxyde d'éthylène, de préférence en solution dans l'éthanol.

Le procédé selon l'invention de préparation des composés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe carbohydroxamique ($-\text{CONHOH}$) consiste à condenser l'hydroxylamine, de préférence sous forme de chlorhydrate et en présence de méthylate de sodium, sur les composés de formule (I) de structure particulière :

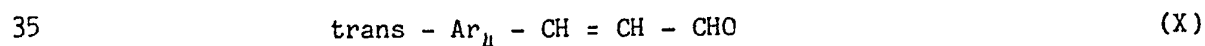


ou



Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente l'enchaînement trans-propène-1 ylène
 $\begin{array}{ccc} 1 & 2 & 3 \\ (-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-) \end{array}$
consiste :

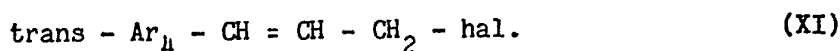
- soit à condenser les aldéhydes de formule :



dans laquelle Ar_4 représente un groupe (triméthoxy-3,4,5) phényle ou (méthylène dioxy-3,4) phényle avec les composés de formule (III) pour lesquels A_1 représente un groupe carboxamido, N-isopropylcarboxamido,

pyrrolidinocarbonyle ou pipéridinocarbonyle, puis à réduire les composés intermédiaires ainsi obtenus de préférence par le borohydrure de sodium en solution dans le méthanol, les composés (X) étant connus ou préparés conformément à la technique décrite dans Indian J. Chem. Vol. 13 pages 10-15 (1975);

5 - soit à condenser les dérivés halogénés de formule :



dans laquelle Ar_4 a les mêmes significations que dans la formule (X) et hal désigne un atome d'halogène, avec les composés de formule (III) pour lesquels A_1 représente un groupe carboxamido, N-isopropylcarboxamido, pyrrolidinocarbonyle ou pipéridinocarbonyle, de préférence dans le toluène et en présence d'une base telle que la triéthylamine, les composés de formule (XI) étant connus ou préparés conformément à la technique décrite dans le brevet allemand No. 2 252 080.

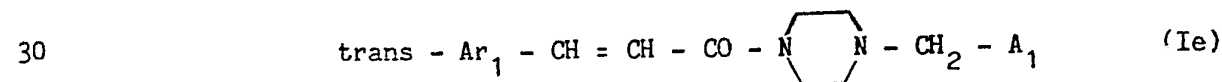
Le procédé selon l'invention pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente l'enchaînement propylène consiste à halogéner les composés de formule :



dans laquelle Ar_4 a les mêmes significations que dans la formule (X), de préférence par le tri-bromure de phosphore, puis à faire réagir sur le dérivé halogéné intermédiaire obtenu les composés de formule (III) pour lesquels A_1 représente un groupe carboxamido, N-isopropylcarboxamido, pyrrolidinocarbonyle ou pipéridinocarbonyle.

20 Les composés de formule (XII) sont pour leur part connus ou préparés par réduction par AlLiH_4 dans le THF des cinnamates d'éthyle correspondants, eux-mêmes connus ou préparés conformément à la technique décrite dans Indian J. Chem. Vol. 13 pages 10-15 (1975).

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente l'enchaînement propylène one-1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$), A représente un groupe éthoxycarbonyle ou de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont la même signification que dans la formule (I) et Ar a les mêmes significations que Ar_1 dans la formule (II) peuvent également être obtenus par réduction catalytique, de préférence en présence de palladium sur charbon à 10 % et en milieu alcoolique, des composés de formule (I) de structure particulière :



dans laquelle Ar_1 a la même signification que dans la formule (IV) et A_1 a les mêmes significations que dans la formule (III).

35 Les dérivés de formule (I) peuvent être salifiés selon les méthodes usuelles. La salification peut, par exemple, être obtenue par action sur ces dérivés, d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou d'un acide organique tel que l'acide oxalique ou maléique, cette opération étant de préférence

réalisée dans un solvant ou un mélange de solvants, tels que l'acétone, l'éthanol ou l'eau.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

5 Exemple 1 : trans-cinnamoyl-1 pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine, chlorhydrate (I)

Numéro de code : 36

10 A une solution de 38,5 g de chlorure de cinnamoyle (trans) dans 200 ml de toluène, on ajoute lentement, à température ambiante, 22,1 g de pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine (III). Puis on laisse agiter à température ambiante pendant 4 heures, filtre le précipité et le recristallise dans l'alcool. On isole ainsi 15 g du composé attendu (Rendement $\approx$ 42 %).

15 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) et de numéros de code : 3 à 6, 10 à 16, 18 à 24, 27 à 34, 37 à 57 et 78 à 88 figurant dans le tableau I ci-après.

Exemple 2 : trans-(méthylènedioxy-3,4) cinnamoyl-1 pyrrolidinocarbonyl-4 pipérazine, chlorhydrate (I)

Numéro de code : 37

20 A une solution refroidie à 5° C de 19,2 g d'acide (méthylène-dioxy-3,4) cinnamique trans (II) dans 200 ml de diméthylformamide, on ajoute 14 ml de triéthylamine, puis 9,6 ml de chloroformiate d'éthyle. On laisse à 5° C pendant 30 minutes, puis on ajoute lentement 39,4 g de pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine (III). On laisse ensuite 12 heures à température ambiante, puis filtre le précipité formé. On obtient ainsi 13 g (Rendement $\approx$ 36 %) du produit attendu.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) de numéros de code : 3 à 6, 10 à 16, 18 à 24, 27 à 34, 36 et 38 à 57 figurant dans le tableau I.

30 De même, par ce procédé, mais à partir des composés de formule (VII) ou (VIIa) et des amines de formule (VIII) on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau (I) et de numéros de code : 10 à 16, 18 à 24, 27 à 34, 36 à 57 et 78 à 88.

Exemple 3 : trans-(triméthoxy-2,4,6) cinnamoyl-1 N-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine, oxalate (I)

35 Numéro de code : 16

On maintient pendant une heure à 70° C une solution de 26 g de triphénylphosphine dans 100 ml de tétrachlorure de carbone et 300 ml de dioxane. Puis on refroidit à 5-10° C, ajoute 14,9 g d'acide (triméthoxy-2,4,6) cinnamique

trans, laisse 30 minutes à 5-10° C, puis ajoute 55,5 g de N-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine (III) et chauffe la solution vers 70° C pendant deux heures. Puis on filtre, évapore le filtrat, reprend le résidu dans le chloroforme, puis extrait par une solution diluée d'acide oxalique, lave la phase aqueuse à l'éther, neutralise à l'aide de bicarbonate de sodium, filtre le précipité formé (base - point de fusion : 93° C), le dissout dans l'acétone, ajoute une solution acétonique d'acide oxalique, filtre le précipité formé et le recrystallise dans la n-butanone. On isole ainsi 9 g (Rendement $\simeq$ 36 %) du composé attendu.

10 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) de numéros de code : 3 à 6, 10 à 15, 18 à 24, 27 à 34, 36 à 57 et 78 à 88 figurant dans le tableau I.

Exemple 4 : trans-(triméthoxy-3,4,5) cinnamoyl-1 aminocarbonylméthyl-4 pipérazine (I)

15 Numéro de code : 11

On porte pendant 3 heures à reflux une suspension de 15,3 g de (triméthoxy-3,4,5) cinnamcylpipérazine trans (IV), de 9,3 g de chloroacétamide et de 20,7 g de carbonate de potassium dans 200 ml d'acétonitrile. Puis on filtre, évapore le filtrat et recrystallise le résidu dans l'éthanol. On isole 20 ainsi 13 g (Rendement $\simeq$ 72 %) du composé attendu.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I et de numéros de code : 3 à 10, 12 à 16, 18 à 24, 27 à 34, 36 à 57 et 78 à 88.

Exemple 5 : trans-(triméthoxy-3,4,5) cinnamoyl-1 N-cyclopentylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine (I)

25 Numéro de code : 23

On porte à 90-100° C pendant 7 heures un mélange de 19,6 g de (triméthoxy-3,4,5) cinnamoyl-1 éthoxycarbonylméthyl-4 pipérazine trans (IX), de 42 g de cyclopentylamine (VIII) et de 2 g de chlorure d'ammonium. Puis on évapore sous vide l'excès d'amine et reprend le résidu dans l'eau, extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. Le produit obtenu est cristallisé dans l'éther et recrystallisé dans l'acétate d'éthyle, puis dans l'alcool isopropylique. On obtient ainsi 2,6 g du composé attendu. (Rendement $\simeq$ 12 %).

35 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) figurant dans le tableau I et de numéros de code : 10 à 16, 18 à 24, 27 à 34, 36 à 57 et 78 à 88.

Exemple 6 : trans-(hydroxy-4 méthoxy-3) cinnamoyl-1 N-isopropylaminocarbonyl-méthyl-4 pipérazine (I)

Numéro de code : 26

A une solution refroidie à 0° C de 9,7 g d'acide (hydroxy-4 méthoxy-3) cinnamique trans (IIb) et de 9,2 g de N-isopropylaminocarbonyl-méthyl pipérazine (III) dans 250 ml de dioxanne, on ajoute 10,3 g de DCCI. Puis on laisse à température ambiante pendant 70 heures, filtre, évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur une colonne de silice. Par élution par le mélange chlorure de méthylène (95 %) - méthanol (5 %), on obtient 6 g (Rendement $\approx$ 33 %) du produit attendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé de formule (I) figurant dans le tableau I et de numéro de code 25, et 74 à 77, ainsi que le composé de formule (Ia) : trans-para-hydroxycinnamoyl-1 éthoxycarbonylméthyl-4 pipérazine, chlorhydrate dont les caractéristiques sont les suivantes :

- . Point de fusion : 248° C
- . Formule brute : $C_{17}H_{23}ClN_2O_4$
- . Poids moléculaire : 354,83
- . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	57,54	6,53	7,90
Trouvé (%)	57,12	6,66	7,86

Exemple 7 : trans-acide [((hydroxy-4) cinnamoyl-1) pipérazinyl-4]-2 acétique (I)
Numéro de code : 8

On porte à 60° C pendant 90 minutes une solution de 3,5 g de para-hydroxycinnamoyl-1 éthoxycarbonylméthyl-4 pipérazine (Ia) dans 30 ml de NaOH aqueuse 1 N, puis on acidifie à pH 6-5 à l'aide d'acide chlorhydrique aqueux 1 N, filtre le précipité obtenu et le lave sur le filtre à l'éthanol. On obtient ainsi 1,6 g (Rendement $\approx$ 55 %) du produit attendu.

Exemple 8 : trans-(triméthoxy-3,4,5) cinnamoyl-1 (hydroxy-2) éthyl-4 pipérazine, maléate (I)

Numéro de code : 2

On porte à 60° C une solution de 15 g de trans-(triméthoxy-3,4,5) cinnamoyl pipérazine (IV) et de 2 ml de pipéridine dans 40 ml d'alcool. Puis on fait passer un courant gazeux d'oxyde d'éthylène (jusqu'à absorption de 0,05 mole) et on laisse à 60° C pendant 1 heure, puis à température ambiante

pendant 12 heures. Puis on évapore et on chromatographie le résidu sur une colonne de silice. On élue par le mélange chlorure de méthylène (95 %) - méthanol (5 %) et dissout le produit pur obtenu dans l'acétone. On ajoute une solution acétonique d'acide maléique et filtre le précipité formé. On isole ainsi le produit attendu avec un rendement de 76 %.

Exemple 9 : trans-acide [(triméthoxy-3,4,5 cinnamoyl)-4 pipérazinyl-1] acéthydroxamique (I)

Numéro de code : 1

A une solution refroidie à 5° C de 13,8 g de sodium dans 300 ml de méthanol, on ajoute une solution de 20,8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 200 ml de méthanol. On filtre et au filtrat on ajoute à température ambiante 68,8 g d'ester éthylique de l'acide [(triméthoxy-3,4,5 cinnamoyl)-4 pipérazinyl-1] acétique (trans). Après 20 heures de réaction, on évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau, lave à l'éther, puis ajoute une solution de 18 g d'acide acétique dans 30 ml d'eau. On filtre le précipité obtenu, le lave à l'eau, le sèche sous vide et le recristallise dans 280 ml d'acétone à 70 %. On isole 37 g du produit attendu (Rendement $\approx$ 47 %).

Exemple 10 : trans-(triméthoxy-3,4,5) cinnamyl-1 N-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine (I)

Numéro de code : 58

On porte à 40° C pendant 1 heure un mélange de 8,8 g de trans-(triméthoxy-3,4,5) cinnamaldéhyde (X) et de 7,4 g de N-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine (III) dans 300 ml de méthanol, puis on ajoute lentement 6 g de borohydrure de sodium. Après une heure, on évapore le solvant, reprend le résidu dans le chloroforme, le lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On recristallise le produit obtenu dans l'éther isopropylique puis dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi 2 g (Rendement $\approx$ 16 %) du produit attendu.

Exemple 11 : trans-(méthylènedioxy-3,4) cinnamyl-1 pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine, chlorhydrate (I)

Numéro de code : 61

A une solution de 2,6 g de pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine (III) dans 16 ml de toluène et 0,9 ml de triéthylamine, on ajoute lentement, à température ambiante, 1,6 g de trans-(méthylènedioxy-3,4) phényl-3 bromo-1 propène-2 (XI). Puis on laisse 12 heures à température ambiante, filtre, évapore le filtrat, cristallise le résidu dans l'éther. On obtient 1,5 g (Rendement $\approx$ 65 %) de produit qui correspond au composé attendu sous forme base (Point de fusion : 110° C). Ce produit est ensuite dissous dans l'éthanol, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique 26,5 N dans l'éthanol et filtre le précipité

obtenu qui correspond au produit attendu.

Exemple 12 : [(triméthoxy-3,4,5) phényl-3 propyl]-1 N-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine, dioxalate (I)

Numéro de code : 62

5 A une solution de 24 g de (triméthoxy-3,4,5) phényl-3 propanol-1 (XII) dans 200 ml de chloroforme, on ajoute lentement 57,2 g de tribromure de phosphore (PBr_3). Puis on laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure, dilue par de l'eau, décante la phase organique, la lave à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et
10 évapore le filtrat. On cristallise le résidu dans l'éther de pétrole et le dissout dans 150 ml d'acétonitrile. On ajoute 13,8 g de carbonate de potassium et 6,8 g de N-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine (III) et on porte le mélange au reflux pendant 7 heures. Puis on filtre l'insoluble, évapore le filtrat, dissout le résidu dans le chloroforme, lave à l'eau, sèche sur sul-
15 fate de sodium, filtre, évapore le filtrat, dissout le résidu dans l'éthanol, ajoute une solution éthanolique d'acide oxalique, filtre le précipité obtenu et le recristallise dans l'alcool absolu. On isole ainsi 4 g (Rendement $\simeq$ 20 %) du produit attendu.

Le composé de formule (I) et de numéro de code 63 répertorié dans
20 le tableau I peut également être préparé par mise en oeuvre de ce même procédé, mais à partir des réactifs correspondants.

Exemple 13 : (triméthoxy-3,4,5) phényl-3 [(N-triméthoxy-3,4,5) benzylaminocarbonylméthyl-4 pipérazinyl-1]-1 propanone (I)

Numéro de code : 57

25 On porte à 50° C pendant 5 heures 30 minutes sous pression d'hydrogène une suspension de 6 g de composé (I) de numéro de code 29 et de 1 g de palladium sur charbon à 10 % dans 500 ml d'éthanol. Puis on filtre et évapore le filtrat. On chromatographie le résidu sur une colonne de silice. Par élution par le mélange chlorure de méthylène (90 %) - méthanol (10 %) on isole
30 5,4 g du produit attendu. (Rendement $\simeq$ 90 %).

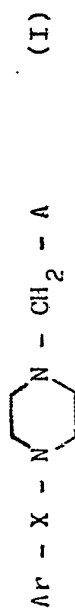


TABLEAU I

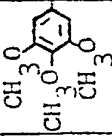
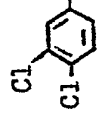
Numéro de Code	Ar-	-X-	A-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	K	N
1		-CH=CH-CO- (trans)	-CONHOH	Base	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$	379,40	134	Cal.	-	-	-
								Tr.	-	-	-
2	"	"	-CH ₂ OH	Maléate	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$	466,48	159	Cal.	56,64	6,48	6,01
								Tr.	56,35	6,43	6,16
3		"	-COOEt	HCl	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_3$	356,82	205	Cal.	57,22	6,21	7,85
								Tr.	57,19	6,23	7,93
4		"	"	Base	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$	371,26	92	Cal.	54,99	5,43	7,55
								Tr.	54,79	5,41	7,69

TABLEAU I (suite).

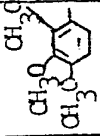
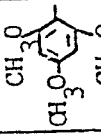
Numéro de Code	Ar-	-X-	A-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
5		CH=CH-COO- (trans)	-COOEt	Maléate	$C_{24}H_{32}N_2O_{10}$	508,51	127	Cal.	56,68	6,34	5,51
								Tr.	56,59	6,40	5,53
6		"	"	Oxalate	$C_{22}H_{30}N_2O_{10}$	482,48	177	Cal.	54,76	6,27	5,81
								Tr.	54,36	6,30	5,75
7		"	-COOH	Base + 1,8 H ₂ O	$C_{15}H_{17}ClN_2O_3$ + 1,8 H ₂ O	314,42	176	Cal.	57,30	5,65	8,91
								Tr.	56,88	6,34	8,85
8		"	"	Base + 5,4 % H ₂ O	$C_{15}H_{18}N_2O_4$ + 5,4 % H ₂ O	306,91	>260	Cal.	58,69	6,51	9,13
								Tr.	59,04	6,62	9,07

TABLEAU I (suite)

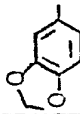
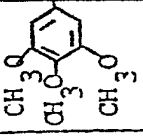
Numéro de Code	Ar-	-X-	-	A-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
9		-CH=CH-OO- (trans)		-COOH	Base + 1,4 % H ₂ O	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ + 1,4 % H ₂ O	322,84	186	Cal.	59,52	5,78	8,68
									Tr.	59,41	6,06	8,59
10		"		-CONH ₂	HCl	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	344,24	253	Cal.	52,33	5,56	12,21
									Tr.	52,08	5,54	12,22
11		"		"	Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅	363,40	202	Cal.	59,49	6,92	11,56
									Tr.	59,35	6,82	11,70
12		"		"	HCl + 3,7 % H ₂ O	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ + 3,7 % H ₂ O	367,39	195	Cal.	52,30	5,90	11,44
									Tr.	52,48	6,03	11,76

TABLEAU I (suite)

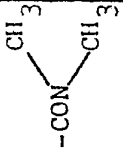
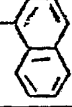
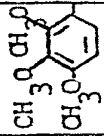
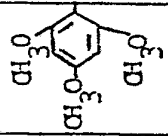
Numéro de Code	Ar-	-X-	A-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
13		-CH=CH-OO- (trans)		HCl	$C_{18}H_{24}ClN_3O_4$	381,85	254	Cal.	56,61	6,34	11,01
								Tr.	56,41	6,54	10,94
14		"	-CONH< 	Base	$C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,46	140	Cal.	72,30	7,45	11,50
								Tr.	72,36	7,33	11,71
15		"	"	Oxalate	$C_{23}H_{33}N_3O_9$	495,51	170	Cal.	55,75	6,71	8,48
								Tr.	55,76	6,90	8,63
16		"	"	"	"	"	191	Cal.	55,75	6,71	8,48
								Tr.	55,46	6,40	8,55

TABLEAU I (Suite)

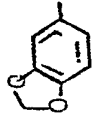
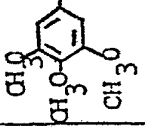
Numéro de Code	Ar-	-X-	A-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
								Cal.			
								Tr.			
18		-CH=CH-OO- (trans)	-CONH- <	HCl	$C_{18}H_{26}ClN_3O_2$	351,87	>260	Cal.	61,44	7,45	11,94
								Tr.	61,43	7,37	11,92
19		"	"	Oxalate + 3/5 H ₂ O	$C_{21}H_{27}N_3O_8$ + 3/5 H ₂ O	460,26	188	Cal.	54,80	6,18	9,13
								Tr.	55,24	6,54	8,89
20		"	-CONH- +	Base	$C_{22}H_{33}N_3O_5$	419,51	188	Cal.	62,98	7,93	10,02
								Tr.	63,17	7,88	10,25

TABLEAU I (Suite)

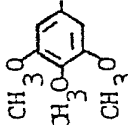
Numéro de Code	Ar-	-X-	Ar-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
21		-CH=CH-CO- (trans)	-CONHC ₄ H ₉ n	Base	C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₅	419,51	148	Cal.	62,98	7,93	10,02
								Tr.	62,94	8,16	10,10
22	"	"	-CONH- 	"	C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₅	"	156	Cal.	62,98	7,93	10,02
								Tr.	63,20	8,01	9,76
23	"	"	-CONH- 	"	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅	431,52	163	Cal.	64,01	7,71	9,74
								Tr.	64,10	7,82	9,79
24	"	"	-CONH- 	"	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₅	445,54	138	Cal.	64,69	7,92	9,43
								Tr.	64,41	7,85	9,16

TABLEAU I (Suite)

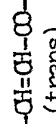
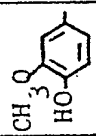
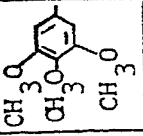
Numéro de Code	Ar-	-X-	Ar-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
									%	C	H	N
25					HCl + 1,4 % H ₂ O	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ + 1,4 % H ₂ O	372,94	244	Cal.	57,97	7,17	11,26
									Tr.	58,18	7,54	11,19
26		"		"	Base	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₄	361,43	159	Cal.	63,14	7,53	11,63
									Tr.	62,94	7,84	11,93
27		"			Base	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅	403,47	155	Cal.	62,51	7,25	10,42
									Tr.	62,27	7,20	10,42
28	"	"			"	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₅	401,45	161	Cal.	62,82	6,78	10,47
									Tr.	62,45	6,37	10,42

TABLEAU I (Suite)

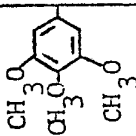
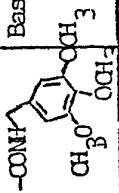
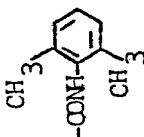
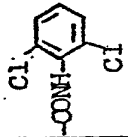
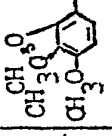
Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
29		-CH=CH-CO- (trans)	 Base		$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$	543,60	174	Cal.	61,86	6,86	7,73
30	"	"		"	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$	467,55	200	Cal.	66,79	7,11	8,09
31	"	"		"	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$	598,43	>250	Cal.	52,17	4,88	7,02
32		"		Maléate	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$	533,56	109	Cal.	58,52	6,61	7,88
								Tr.	52,09	4,92	7,13
								Cal.	58,52	6,61	7,88
								Tr.	58,40	6,74	7,99

TABLEAU I (Suite)

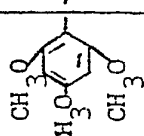
Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
33		$-\text{CH}=\text{CH}-\text{OO}-$ (trans)	$-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	1,5 Oxalate	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_{11}$	552,55	200	Cal.	54,34	6,20	7,60
								Tr.	54,25	6,25	7,63
34	"	"	$-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	1,5 Oxalate	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{11}$	566,57	218	Cal.	55,11	6,63	7,34
								Tr.	55,22	6,40	7,42
36		"	$-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$	363,88	>260	Cal.	62,71	7,20	11,55
								Tr.	62,57	7,59	11,53

TABLEAU I (Suite)

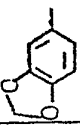
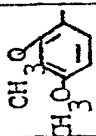
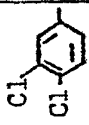
Numéro de Code	Ar-	-X-	A-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
37		$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ (trans)	$-\text{CON}-$ 	HCl	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$	407,86	> 260	Cal.	58,89	6,43	10,30
								Tr.	58,63	6,16	10,50
38		"	"	Oxalate	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$	435,44	156	Cal.	57,92	6,02	9,65
								Tr.	57,52	6,00	9,52
39		"	"	Base + 1/4 H ₂ O	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ + 1/4 H ₂ O	391,97	176	Cal.	64,34	7,59	10,72
								Tr.	64,60	7,64	10,84
40		"	"	HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$	432,78	> 260	Cal.	52,73	5,59	9,71
								Tr.	52,46	5,47	9,44

TABLEAU I (Suite)

Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
41				HCl	$C_{20}H_{25}ClF_3N_3O_2$	431,88	>260	Cal.	55,62	5,83	9,73
								Tr.	55,41	5,88	9,64
42		"	"	HCl + 1/3 H ₂ O	$C_{21}H_{28}ClN_3O_4$ + 1/3 H ₂ O	427,92	236	Cal.	58,94	6,75	9,82
								Tr.	59,16	6,66	9,82
43		"	"	1,5 Oxalate + 1/5 H ₂ O	$C_{24}H_{32}N_3O_{10}$ + 1/5 H ₂ O	526,12	188	Cal.	54,79	6,21	7,99
								Tr.	54,79	6,00	7,70
44		"	"	Oxalate + 2/5 H ₂ O	$C_{23}H_{31}N_3O_8$ + 2/5 H ₂ O	484,71	193	Cal.	56,99	6,61	8,67
								Tr.	56,78	6,53	8,52

TABLEAU I (Suite)

Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
45		-CH=CH-CO- (trans)	-CON	5/4 Oxalate + 1/5 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ + 5/4 C ₂ H ₂ O ₄ + 1/5 H ₂ O	457,49	202	Cal.	59,05	6,59	9,18
								Tr.	58,94	7,05	8,65
46		"	"	HCl	C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	377,90	> 260	Cal.	63,56	7,47	11,12
								Tr.	63,61	7,71	11,24
47		"	"	"	C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	398,33	> 260	Cal.	57,29	6,33	10,55
								Tr.	57,37	6,47	10,35
48		"	"	Oxalate + 2/5 H ₂ O	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₇ + 2/5 H ₂ O	454,68	193	Cal.	58,11	6,61	9,24
								Tr.	58,13	6,58	8,62

TABLEAU I (Suite)

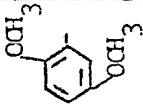
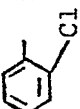
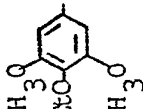
Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
49		-CH=CH-CO- (trans)		HCl + 1/4 H ₂ O	C ₂₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₄ + 1/4 H ₂ O	428,43	240	Cal.	58,81	7,18	9,81
								Tr.	58,85	7,03	9,85
50		"	"	Oxalate + 1/4 H ₂ O	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₆ + 1/4 H ₂ O	456,40	120	Cal.	55,26	5,85	9,21
								Tr.	55,23	6,15	9,04
51		"	"	HCl + 1/6 H ₂ O	C ₂₃ H ₃₄ ClN ₃ O ₅ + 1/6 H ₂ O	496,81	230	Cal.	55,60	7,55	8,46
								Tr.	55,95	7,20	8,75
52		"	"	HCl + 1/5 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ + 1/5 H ₂ O	397,51	249	Cal.	60,43	7,20	10,57
								Tr.	60,18	7,16	10,59

TABLEAU I (Suite)

Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
53				Oxalate + 3/4 H ₂ O	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₉ + 3/4 H ₂ O	519,02	245	Cal.	55,54	6,31	8,10
								Tr.	55,78	6,01	8,03
54		"	"	1,4 HCl + 4/10 H ₂ O	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₅ + 1,4 HCl + 4/10 H ₂ O	503,80	218	Cal.	57,21	7,44	8,34
								Tr.	56,94	7,48	8,65
55		"		HCl	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	421,91	250	Cal.	59,78	6,69	9,96
								Tr.	59,36	7,03	9,97
56		"	"	"	C ₂₀ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	412,35	254	Cal.	58,25	6,60	10,19
								Tr.	58,04	6,75	10,23

TABLEAU I

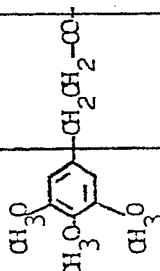
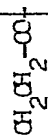
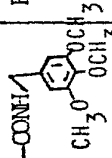
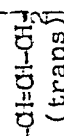
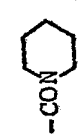
Numéro de Code	Ar-	-X-	Λ-	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
57				Base	$C_{28}H_{39}N_3O_8$	545,62	159	Cal.	61,63	7,21	7,70
								Tr.	61,40	7,31	7,39
58	"			"	$C_{21}H_{33}N_3O_4$	391,49	130	Cal.	64,62	8,50	10,73
								Tr.	64,18	8,69	10,54
59	"	"		dioxalate	$C_{24}H_{35}N_3O_8$	583,58	240	Cal.	53,51	6,39	7,20
								Tr.	53,26	6,46	7,11
60	"	"		2,2 oxalate	$C_{23}H_{35}N_3O_4 + 2,2 (C_2H_2O_4)$	615,61	188	Cal.	53,45	6,45	6,83
								Tr.	53,42	6,83	6,78

TABLEAU I (Suite)

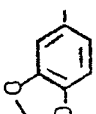
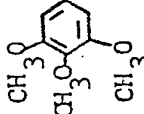
Numéro de Code	Ar-	-X-	Ar-	Formule	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
61		$\text{--CH=CH-CH}_2\text{--}_2$ (trans)		1,35 HCl + 2,7 % H ₂ O	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ + 1,35 HCl + 2,7 % H ₂ O	417,80	207	Cal.	57,49	7,14	10,06
								Tr.	57,38	7,00	10,13
62		$\text{--(CH}_2\text{)}_3\text{--}$		dioxalate + 1/2 H ₂ O	$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}$ + 1/2 H ₂ O	582,59	188	Cal.	51,54	6,92	7,21
								Tr.	51,34	6,76	7,04
63	"	"		dioxalate	$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}$	585,59	260	Cal.	53,32	6,71	7,18
								Tr.	52,95	6,68	7,17

TABLEAU I (suite)

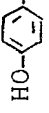
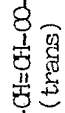
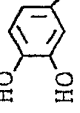
Numéro de Code	Ar-	-X-	-A	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
74				Oxalate	$C_{21}H_{27}N_3O_7$	433,45	≈ 200 (décomposition)	Cal.	58,19	6,28	9,70
								Tr.	58,19	6,45	9,71
75		"	"	"	$C_{21}H_{27}N_3O_8$	449,45	≈ 200 (décomposition)	Cal.	56,12	6,06	9,35
								Tr.	55,86	6,28	9,28
76		"		"	$C_{22}H_{29}N_3O_7$	447,48	227	Cal.	59,05	6,53	9,39
								Tr.	59,11	6,75	9,50
77		"	"	"	$C_{22}H_{29}N_3O_8$	463,48	195	Cal.	57,01	6,31	9,07
								Tr.	57,20	6,59	9,13

TABLEAU I (Suite)

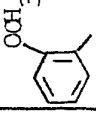
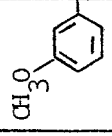
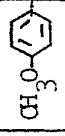
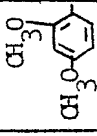
Numéro de Code	Ar-	-X-	-A	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
78		$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ (trans)	$-\text{CON}-$ 	Base	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$	371,47	127	Cal.	67,90	7,87	11,31
								Tr.	67,92	7,95	11,43
79		"	"	HCl + 4,3 % H_2O	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$ + 4,3 % H_2O	426,30	220	Cal.	59,17	7,57	9,86
								Tr.	59,21	7,31	9,84
80		"	"	HCl	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$	407,93	210	Cal.	61,83	7,41	10,30
								Tr.	61,65	7,47	10,30
81		"	"	Base	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$	401,49	106	Cal.	65,81	7,78	10,47
								Tr.	65,68	7,63	10,34

TABLEAU I (Suite)

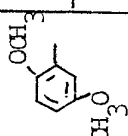
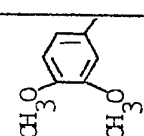
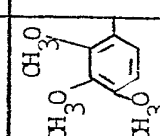
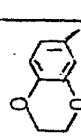
Numéro de Code	Ar-	-X-	-A	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
82		-CH=CH-COO- (trans)		Base	$C_{22}H_{31}N_3O_4$	401,49	119	Cal.	65,81	7,78	10,47
83		"	"	1,5 Oxalate	$C_{22}H_{31}N_3O_4$ (base) + 1,5 oxalate ($C_2H_2N_2O_4$)	536,55	240	Cal.	55,96	6,39	7,83
84		"	"	HCl	$C_{23}H_{34}ClN_3O_5$	467,98	190	Cal.	59,03	7,32	8,98
85		"	"	"	$C_{22}H_{30}ClN_3O_4$	435,94	~ 200 (décomposition)	Cal.	60,61	6,94	9,64
								Tr.	59,22	7,51	9,01
								Tr.	60,60	7,10	9,49

TABLEAU I (Suite)

Numéro de Code	Ar-	-X-	-A	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
86				HCl	$C_{21}H_{30}ClN_3O_2$	391,93	220	Cal. 64,35 Tr. 64,33	7,72	10,72	10,99
87		"	"	"	$C_{21}H_{27}ClF_3N_3O_2$	445,91	>200 (décomposition)	Cal. 56,56 Tr. 56,76	6,10	9,42	9,50
88		"	"	Base	$C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_2$	410,34	153	Cal. 58,54 Tr. 58,40	6,14	10,24	10,01
89		"		"	$C_{25}H_{35}N_3O_5$	457,55	175	Spectre RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 6,68 et 7,5, d (J=15Hz): CH=CH trans; 6,65, s: 2H aromatiques; 4,4, m: 2 protons tropiques en positions 1 et 5; 3,82, s: 3CH ₃ O; 3,65, m: 4H pipéraziniques; 3,10, s: 2N-CH ₂ -COO; 2,5, m: 4H pipéraziniques; 1,6, m: 10H tropiques			

Les dérivés de formule (I) et leurs sels et hydrates ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont révélé des activités pharmacologiques et notamment des activités stimulantes, protectrices et/ou correctrices des fonctions cérébrales.

Ces activités ont été mises en évidence notamment

par le test de la rétention mnésique de l'activité exploratoire effectué selon le protocole suivant :

On mesure dans un appareil ACTIMETRE APELAB [BOISSIER et SIMON, Arch. Inter. Pharmacodyn. 158, 212, (1965)], l'activité exploratoire pendant 5 minutes de souris mâles SWISS-WEBSTER, puis les animaux reçoivent une injection par voie intrapéritonéale (ou par voie orale), des composés de formule (I) ou leurs sels ou de sérum physiologique. Après une semaine, on mesure de nouveau l'activité exploratoire des animaux traités et l'effet sur la rétention mnésique est mesurée par une habitude, c'est-à-dire par une diminution statistiquement significative (t de STUDENT par groupes appariés) de l'activité exploratoire.

Pour illustrer l'invention, nous donnons dans le tableau II ci-dessous, les résultats obtenus avec quelques composés selon l'invention.

La toxicité aiguë approchée est déterminée selon la méthode décrite par MILLER et TAINTER dans Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944).

Les résultats obtenus avec quelques composés selon l'invention sont également rassemblés, à titre d'exemples, dans ce tableau II.

TABLEAU II :

Composé testé No. de Code	Test mnésique		Toxicité aiguë	
	Dose (souris) (mg/kg/i.p.)	% de diminution de l'activité exploratoire	Dose (souris) (mg/kg/i.v., i.p. ou p.o.)	% de mortalité
2	1	14,7	-	
8	3	17,5	-	
11	3	28,4	200 i.v.	0
12	10	14,4	-	
23	3	18,4	200 i.v.	0
26	10	14,3	-	
29	3	9,9	200 i.v.	0
36	10	18,4	200 i.v.	0
37	1	25,2	400 i.p.	0
38	3	28,6	200 i.v.	10
40	3	28,9	120 i.v.	50
43	10	23,8	-	
44	3	24,0	200 i.v.	0
47	1	26,5	200 i.v.	0
48	30	26,1	200 i.v.	0
49	1	15,7	205 i.v.	50
55	3	18,7	-	
56	3	23,5	-	

Comme le montrent les résultats précédents, les composés selon l'invention présentent une activité pharmacologique marquée et une faible toxicité. Ces composés trouvent donc leur application en thérapeutique. Ainsi, ils seront notamment employés pour stimuler l'efficacité intellectuelle chez le sujet normal, pour préserver les fonctions cérébrales chez le sujet âgé et pour traiter les troubles de la vigilance et/ou de la mémorisation, consécutifs à diverses pathologies, notamment les traumatismes crâniens, les commotions cérébrales ou les accidents cérébrovasculaires aigus ou subaigus.

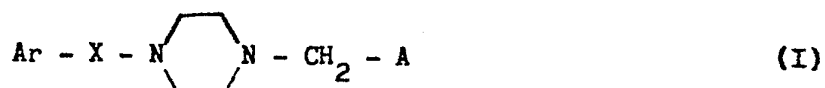
La présente invention s'étend par ailleurs aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, l'un au moins des dérivés de formule (I) ou leurs sels et hydrates, ces compositions pouvant être formulées notamment en vue de leur administration orale ou parentérale. Ainsi, elles pourront par

par exemple être administrées par voie orale sous forme de dragées, gélules, comprimés, ou sous forme de soluté buvable à des doses pouvant aller jusqu'à 2,5 g/jour en plusieurs prises par jour (jusqu'à six prises) ou par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant jusqu'à 1 g de principe actif (1 à 3 injections journalières).

Dans le cas de l'administration orale sous forme de dragées, gélules et comprimés, ces derniers pourront avantageusement contenir un véhicule (tel que dérivés cellulosiques, polymères vinyliques ou gommes) qui permet une modulation de la libération du principe actif. Les solutés buvables seront avantageusement des solutions ou suspensions aqueuses (véhicule = eau) ou des solutions ou suspensions partiellement aqueuses (véhicule = eau + alcool, eau + glycérine ou eau + propylène glycol). Enfin, dans le cas de l'administration par voie parentérale, le principe actif pourra être injecté sous la forme de suspension ou de solutions injectables de lyophilisats contenant ce principe actif.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de la pipérazine, répondant à la formule générale :

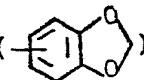
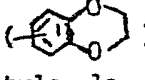
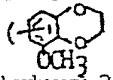


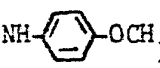
dans laquelle X représente :

- soit l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans
 $\begin{array}{ccc} 3 & 2 & 1 \\ (-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-) \end{array}$ ou propylène one-1 $\begin{array}{ccc} 3 & 2 & 1 \\ (-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-) \end{array}$ relié à Ar par son atome de carbone 3, auquel cas A représente :

- * un groupe carbohydroxamique (-CONHOH),
 Ar représentant alors le noyau (triméthoxy-3,4,5) phényle,
- * un groupe éthoxycarbonyle (COOEt), Ar représentant alors le noyau (triméthoxy-2,3,4) phényle ou (triméthoxy-2,4,6) phényle,
- * un groupe carboxyle (COOH), Ar représentant alors le noyau para-chlorophényle, para-hydroxyphényle, (méthylènedioxy-3,4) phényle ou (diméthoxy-3,5 hydroxy-4) phényle, ou
- * un groupe amido de structure $\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{array}$ où le couple (R₂, R₃) prend l'une quelconque des significations suivantes : (H,H), (H, alkyle en C₁₋₄), (alkyle en C₁₋₄, alkyle en C₁₋₄), (H, cycloalkyle en C₃₋₆), (H, cycloalkyl en C₃₋₆ méthyle), (H, phényle), (H, phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), (H, phényle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle ou méthoxy), (H, benzyle), (H, benzyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), (H, benzyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle ou méthoxy), (CH₃, benzyle), (CH₃, benzyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), (CH₃, benzyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle ou méthoxy), (H, allyle), (H, propargyle), R₂, R₃ pouvant également former conjointement avec l'atome

d'azote auquel ils sont liés, un radical pyrrolidino, pipéridino, tropanique de structure  ou morpholino ; Ar représentant alors un noyau phényle, un noyau phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes méthoxy, par un groupe méthyle, par un groupe trifluorométhyle ou par un ou deux radicaux hydroxyle, un groupe

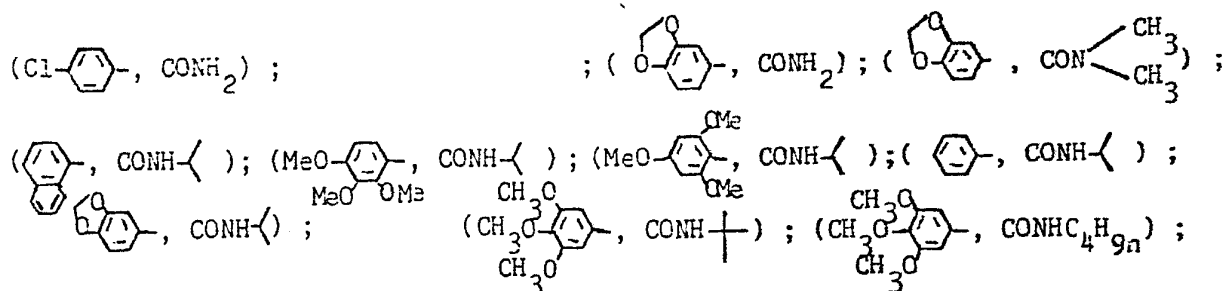
1,3-benzodioxolyle () , un groupe 1,4-benzodioxanyle () , un groupe (méthoxy-5) 1,4-benzodioxanyle () , un groupe naphthyle, le groupe (méthoxy-3 hydroxy-4) phényle ou (hydroxy-3-méthoxy-4) phényle, le groupe (diméthoxy-3,5 hydroxy-4) phényle ou un groupe (alkoxy (en C₂₋₄)-4 diméthoxy-3,5) phényle ;

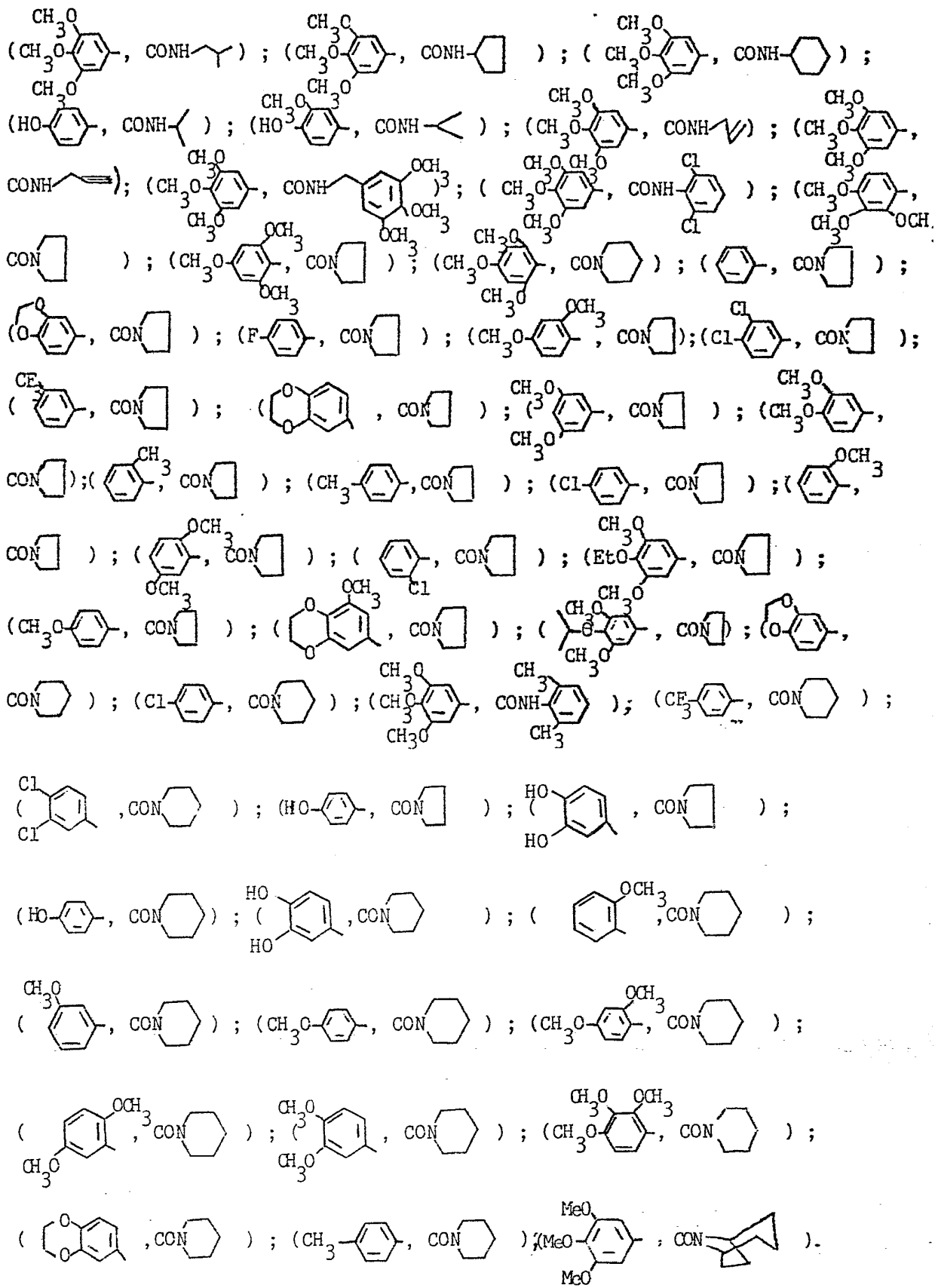
A ne pouvant toutefois prendre les valeurs suivantes : CONH_2 , CONHCH_3 , CONHC_2H_5 , CONHC_3H_7 , $\text{CONHC}_3\text{H}_7\text{iso}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7\text{iso})_2$, CON , CON , CON , CONHC_6H_5 , CONH , CONH , quand Ar représente le groupe (triméthoxy-3,4,5) phényle ou (diméthoxy-3,5 hydroxy-4 phényle) ; et la valeur $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ quand Ar représente le groupe hydroxy-2 phényle et $\text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$,

- soit l'enchaînement propène-1 ylène de configuration trans ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), relié à Ar par son atome de carbone 1 ou propylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), auquel cas A représente un groupe carboxamido, N-isopropylcarboxamido, pyrrolidinocarbonyl ou pipéridinocarbonyl, Ar représentant alors un groupe (triméthoxy-3,4,5) phényle ou (méthylènedioxy-3,4) phényle, A ne pouvant toutefois représenter le groupe pyrrolidinocarbonyl quand Ar = (triméthoxy-3,4,5) phényle; ainsi que leurs sels d'addition d'acide et les hydrates de ces dérivés et sels.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente l'enchaînement propène-2ylène one-1 de configuration trans et A est un groupe amido de structure $\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{smallmatrix}$ tel que défini dans la revendication 1.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le couple (Ar, A) prend l'une quelconque des significations suivantes :





4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans, A représente le groupe carboxyle et Ar

prend l'une quelconque des valeurs suivantes : $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$.

5. Médicaments possédant notamment des activités stimulantes, protectrices et/ou correctrices des fonctions cérébrales, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les composés objet des revendications 1 à 4.

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, au moins l'un des médicaments selon la revendication 5, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

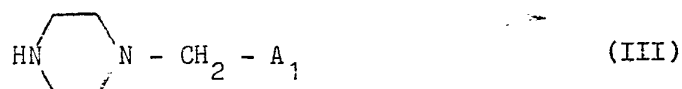
7. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide pour lesquels X représente l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans ($-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{2}{\text{CH}}-\overset{1}{\text{CO}}-$) ou propylène one-1 ($-\overset{3}{\text{CH}_2}-\overset{2}{\text{CH}_2}-\overset{1}{\text{CO}}-$), Ar a les mêmes significations que dans la revendication 1, excepté les valeurs hydroxy-4 phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle et dihydroxy-3,4 phényle et A représente un groupe éthoxycarbonyle ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont la même signification que dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser les acides de formule :



ou



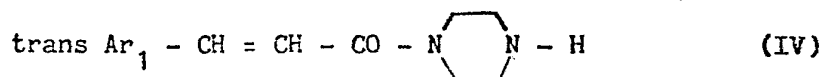
où Ar_1 a les mêmes significations que Ar dans la revendication 1, à l'exception des valeurs hydroxy-4 phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle et dihydroxy-3,4 phényle, respectivement avec les composés appropriés de formule :



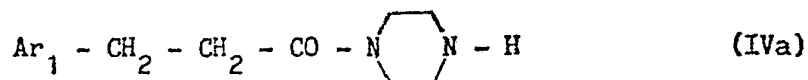
dans laquelle :

A_1 représente un groupe éthoxycarbonyle ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, les acides de formule (II) ou (IIa) étant ajoutés aux composés de formule (III), soit sous forme de chlorure d'acide ou en mélange avec le complexe triphénylphosphine-tétrachlorure de carbone, soit conformément à la réaction dite de BOISSONNAS ; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide pour lesquels X représente l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans ($-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{2}{\text{CH}}-\overset{1}{\text{CO}}-$) ou propylène one-1 ($-\overset{3}{\text{CH}_2}-\overset{2}{\text{CH}_2}-\overset{1}{\text{CO}}-$), Ar a les mêmes significations que dans la revendication 1, excepté les valeurs hydroxy-4 phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (dihydroxy-3,4) phényle et (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle et A représente un groupe éthoxycarbonyle, carboxyle ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser les composés de formule :



ou



où Ar_1 a la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 7, avec les composés appropriés de formule :

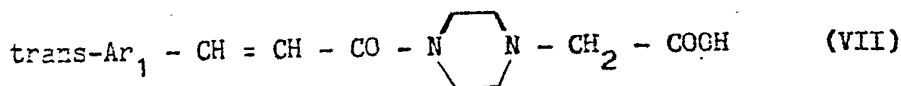


dans laquelle A_2 représente un groupe carboxyle, éthoxycarbonyle ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

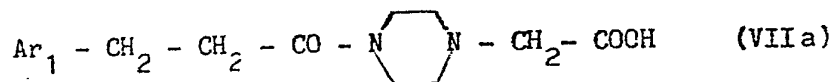
9. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide pour lesquels X représente l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans ($\overset{3}{-CH}=\overset{2}{CH}-\overset{1}{CO}-$) ou propylène one-1 ($\overset{3}{-CH_2}-\overset{2}{CH_2}-\overset{1}{CO}-$), Ar a les mêmes significations que dans la revendication 1, excepté les valeurs hydroxy-4 phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle (dihydroxy-3,4) phényle et (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle et A représente un groupe amido de structure $CONR_2R_3$ où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser les amines de formule :



où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que ci-dessus, soit avec les acides de formule :

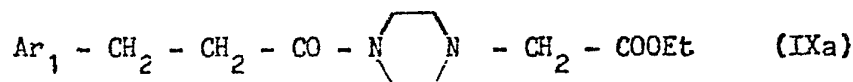
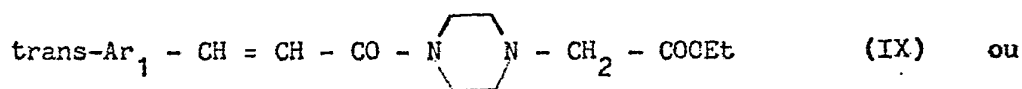


ou



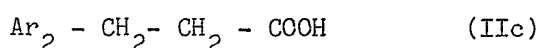
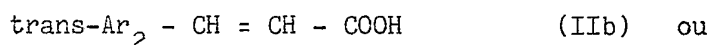
où Ar_1 a la même signification que dans la formule (II) définie dans la revendication 7, selon la méthode dite de BOISSONNAS, soit avec les composés de

formule :



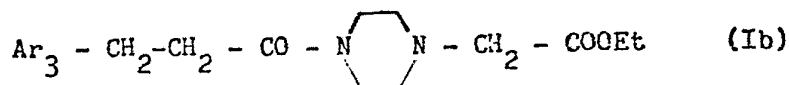
où Ar_1 a la même signification que dans les formules (VII) et (VIIa), en présence de chlorure d'ammonium ; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide, pour lesquels X représente l'enchaînement propène-2 ylène one-1 de configuration trans ou propylène one-1, A représente un groupe éthoxycarbonyle ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Ar représente un noyau hydroxy-4 phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (dihydroxy-3,4) phényle ou (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) les acides de formule :



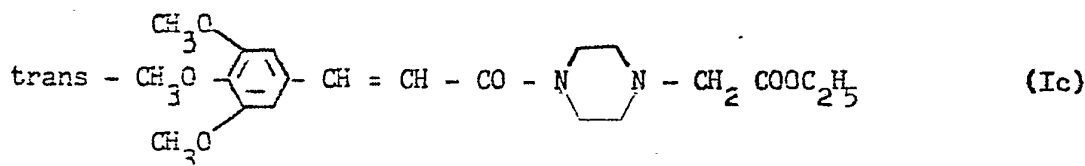
dans lesquelles Ar_2 représente un noyau hydroxy-4 phényle, (hydroxy-3 méthoxy-4) phényle, (hydroxy-4 méthoxy-3) phényle, (dihydroxy-3,4) phényle ou (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, avec les composés de formule (III) définie à la revendication 7 ; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

11. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide, pour lesquels X représente l'enchaînement trans propène-2 ylène one-1 ou propylène one-1, A représente le groupe carboxyle et Ar représente un noyau hydroxy-4 phényle ou (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à hydrolyser, de préférence par la soude aqueuse, les composés de formule :

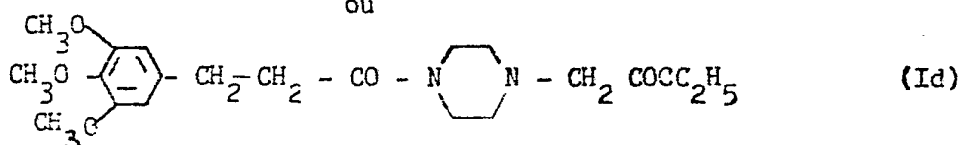


où Ar_3 représente un groupe hydroxy-4 phényle ou (hydroxy-4 diméthoxy-3,5) phényle, puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide, pour lesquels A représente le groupe carbohydroxamique, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser l'hydroxylamine, de préférence sous la forme de son chlorhydrate et en présence d'une base telle que le méthylate de sodium, sur les composés de formule :

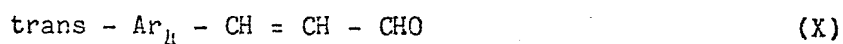


ou

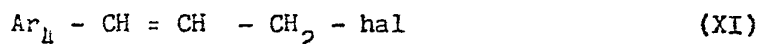


puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide, pour lesquels X représente l'enchaînement trans propène-1 ylène, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser les composés de formule (III) où A_1 représente un groupe carboxamido, N-isopropylcarboxamido, pyrrolidinocarbonyl ou pipéridinocarbonyl, soit avec les aldéhydes de formule :



où Ar_4 représente le groupe (triméthoxy-3,4,5) phényle ou (méthylènedioxy-3,4) phényle, auquel cas les composés obtenus sont ensuite réduits de préférence par le borohydrure de sodium, soit avec les dérivés halogénés de formule :



où Ar_4 a la même signification que ci-dessus et hal désigne un atome d'halogène, de préférence en présence d'une base ; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide, pour lesquels X représente l'enchaînement propylène, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à condenser l'halogénure correspondant à l'alcool de formule :



où Ar_4 a la même signification que dans la revendication 13, avec les composés de formule (III) pour lesquels A_1 a la même signification que dans la revendication 13 ; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.

15. Procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acide, pour lesquels X représente l'enchaînement propylène one-1, A représente un groupe éthoxycarbonyle ou amido de structure CONR_2R_3 où R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Ar a la même signification que Ar_1 dans la formule (II) définie à la revendication 7, caractérisé en ce qu'il consiste (a) à réduire catalytiquement, les composés de formule :



où Ar_1 a les mêmes significations que dans la formule (IV) définie à la revendication 8 et A_1 a la même signification que dans la formule (III) définie à la revendication 7; puis éventuellement (b) à salifier les composés ainsi obtenus.