

RL



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 879.624

Classif. Internat. :

C07C | C07D | A61K

Mis en lecture le :

15 -02- 1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 25 octobre 1979 à 14 h. 40

au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : GLAXO GROUP LIMITED,*
Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres, (Grande-Bretagne),

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Composés cycloaliphatiques et leur préparation,

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Grande-Bretagne le 25 octobre 1978, n°s 41871/78
et 41873/78 au nom de D.P. Reynolds dont elle est l'ayant
cause.*

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 14 novembre 1979

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L. SALPÊTRE

Directeur

879824

DK 3095
B. 73 258 DS

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite:

GLAXO GROUP LIMITED

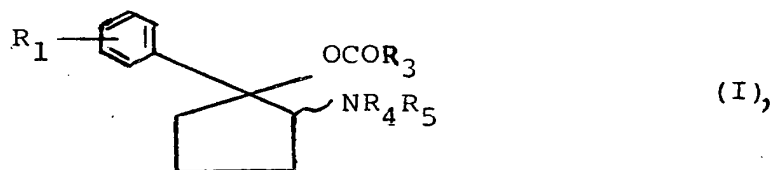
ayant pour objet: Composés cycloaliphatiques et leur préparation

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

 Priorité de deux demandes de brevet déposées en Grande-Bretagne
le 25 octobre 1978 sous les n°s 41871/78 et 41873/78 au nom de
J.P. Reynolds.

La présente invention concerne des composés cycloaliphatiques, des procédés de production de ces composés et les compositions pharmaceutiques qui en contiennent.

La demanderesse a découvert que certaines cyclopentylamines possédaient une certaine activité analgésique. La présente invention a donc plus particulièrement pour objet des composés de la formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe OR_2 , où R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe acyle, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou aryle, R_4 et R_5 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué par un radical aryle ou cycloalkyle, ou R_4 et R_5 forment un noyau saturé à 4-7 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés,

avec la condition que, lorsque R_1 , R_4 et R_5 représentent simultanément des atomes d'hydrogène, R_3 ne représente pas de radical méthyle, ainsi que les sels physiologiquement acceptables des composés en question.

Le terme "alkyle", tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, définit des radicaux alkyle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, possédant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

Le terme "cycloalkyle", tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, définit les radicaux cycloalkyle possédant de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple le groupe cyclopropyle.

Le terme "alcényle", tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, définit des radicaux alcényle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, possédant de 3 à 6 atomes de carbone.

Le terme "alcynyle", tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, définit des groupes alcynyle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, possédant de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple le radical propynyle.

Le terme "aryle", tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, définit des radicaux aryle monocarbo-cycliques et monohétérocycliques et désigne, de préférence, le radical phényle.

Le terme "acyle", tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, définit des radicaux acyle aliphatiques

ou aromatiques, de préférence des groupes alcanoyle possédant de 1 à 6 atomes de carbone, des groupes alcénoyle possédant de 3 à 6 atomes de carbone et des groupes aroyle, de préférence benzoyle.

A titre d'exemples de sels physiologiquement acceptables, on peut plus particulièrement mentionner les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables. Conviennent tout particulièrement bien, les sels avec des acides minéraux, comme l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique, et les sels avec des acides organiques, tels que l'acide maléique, l'acide fumarique et l'acide acétique.

La présente invention s'étend également à tous les diastéréoisomères possibles et aux énantiomorphes des composés de la formule générale (I), avec la condition que lorsque R_4 et R_5 représentent simultanément des atomes d'hydrogène, les composés de la formule générale (I) sont les isomères bêta. Dans le présent mémoire, on désigne les diastéréoisomères dans lesquels le groupe $-NR_4R_5$ est en configuration cis par rapport au noyau phényle comme étant des isomères bêta et on désigne les composés dans lesquels la configuration des groupes est trans comme étant des isomères alpha.

Les composés préférés sont ceux dans lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de fluor, ou un radical alcoxy, plus avantageusement méthoxy. Dans

l'ensemble, le groupe représenté par R_1 se trouve de préférence en position méta dans le noyau phényle.

Il est également préférable que R_3 représente un groupe alkyle, plus avantageusement méthyle ou éthyle.

D'autres composés préférés sont ceux dans lesquels R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, plus avantageusement méthyle ou éthyle et ceux dans lesquels R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, plus avantageusement méthyle, éthyle ou propyle ou un groupe alkylcycloalkyle, plus avantageusement cyclopropylméthyle, ou un groupe alcényle, plus avantageusement allyle. D'autres composés préférés sont ceux dans lesquels R_4 et R_5 représentent un noyau saturé à 5 ou 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés.

Comme composés conformes à l'invention particulièrement avantageux, on peut citer ceux dans lesquels R_1 représente un groupe substituant méthoxy en position méta du noyau phényle ou, plus avantageusement un atome d'hydrogène, R_3 représente un groupe alkyle, plus particulièrement méthyle ou éthyle et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, plus particulièrement méthyle et R_5 représente un groupe alkyle, particulièrement méthyle ou éthyle. Une classe plus avantageuse encore de composés conformes à l'invention est celle formée par les substances dans lesquelles R_4 et R_5 représentent tous deux des atomes d'hydrogène et R_3 représente un

groupe éthyle. Une classe tout particulièrement préférée de composés est celle formée par les substances dans lesquelles R_4 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle et R_5 représente le radical méthyle.

Les composés préférés sont les isomères bêta.

Comme composés conformes à l'invention spécifiquement préférés, on peut citer les substances qui suivent :

- propanoate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle ;
- acétate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle ;
- propanoate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle ;

et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

Un autre composé qui présente un intérêt particulier est le propanoate de 2 β -amino-1-phénylcyclopentyle, de préférence sous la forme de son chlorhydrate ou de son maléate.

Un composé tout particulièrement préféré est le propanoate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle, sous forme de son hydrogénosulfate ou de son hydrogénomaléate.

On a pu montrer que les composés répondant à la formule de structure générale (I) exerçaient une activité analgésique, par mise en oeuvre d'essais pharmacologiques standards. Ces méthodes comprennent (1) la mesure de la

suppression de la réponse de contraction abdominale provoquée par l'acétylcholine chez la souris [Collier H.O.J. et coll., Br. J. Pharmac. 32 295-310 (1968)], (2) l'inhibition de la douleur chez la souris, induite par mise en oeuvre de la méthode à plaque chaude [Woolfe G. et Macdonald A.D., J. Pharmac. Exp. Ther. 80 300-307 (1944)] ; (3) la réduction de la réponse douloureuse à une stimulation électrique de la pulpe dentaire chez le chien [Marriot A.S. et coll., Brit. J. Pharmac. 55 314p (1975)] et (4) la réduction de la douleur au cours de l'essai de pression exercée sur la patte du rat [Randall L.O. et Selitto J.J., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 11 409 (1957)].

Les composés qui répondent à la formule de structure générale (I) et leurs sels peuvent, par conséquent, se considérer comme des substances intéressantes en vue de soulager toutes sortes d'algies, par exemple le mal ou rage de dents, les céphalalgies, les douleurs musculaires, les douleurs associées à l'arthrite, à la dysménorrhée et les neuralgies, etc.

Les composés conformes à l'invention peuvent se présenter en vue de leur administration sous la forme de bases libres ou de sels atoxiques physiologiquement acceptables, de toute manière commode et la portée de la présente invention s'étend par conséquent aussi à des compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un composé conforme à l'invention, adaptées à l'usage en médecine humaine ou vétérinaire. On peut

préparer ces compositions de manière classique en utilisant un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables, et, si on le souhaite, des agents médicinaux supplémentaires.

D'autres composés actifs que l'on peut incorporer aux compositions conformes à l'invention comprennent d'autres composés analgésiques, antiphlogistiques ou antipyrétiques, par exemple l'aspirine ou le paracétamol.

Par conséquent, les composés conformes à l'invention peuvent se présenter sous des formes convenant à l'administration par la voie orale, topique, parentérale ou rectale. On préfère l'administration par la voie orale.

En vue de l'administration des composés selon l'invention par la voie orale, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent peuvent prendre la forme, par exemple, de comprimés, de gélules, de poudres, de solutions, de sirops ou de suspensions, que l'on peut préparer par des moyens classiques avec des excipients acceptables. Pour l'administration par la voie buccale, la composition peut se présenter sous la forme de comprimés ou de dragées que l'on peut préparer d'une manière classique.

Les composés selon l'invention peuvent également se présenter sous une forme convenant à l'administration par la voie parentérale. Les compositions pour injections peuvent se présenter sous la forme de doses unitaires

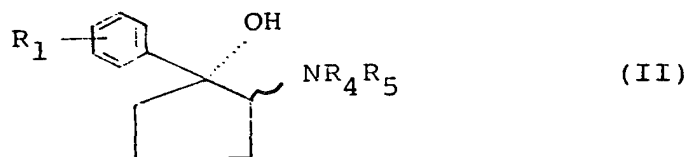
dans des ampoules ou dans des récipients qui contiennent des doses multiples des composés selon l'invention, avec un conservateur additionnel. Les compositions en question peuvent se présenter sous des formes comme des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme des agents de mise en suspension, de stabilisation ou de dispersion. En alternative, l'ingrédient actif peut également se présenter sous la forme d'une poudre à partir de laquelle on reconstitue la préparation pharmaceutique à l'aide d'un véhicule approprié, par exemple l'eau apyrogène stérile, avant l'emploi du médicament.

Les composés conformes à l'invention peuvent également se présenter sous la forme de compositions rectales, comme des suppositoires ou des lavements médicamenteux, par exemple, contenant des bases pour suppositoires classiques, comme du beurre de cacao ou toute autre glycérine.

La dose quotidienne des composés peut varier de 10 mg à 2 g, par exemple de 200 mg à 1 g. Les doses unitaires peuvent être composées de façon à administrer la totalité ou une partie de la dose quotidienne en une seule unité. On préfère l'administration orale des composés selon l'invention, cette administration s'effectuant, de préférence, par l'absorption de 2 à 4 doses par jour.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement permettant de soulager les douleurs ou algies, caractérisé en ce que l'on administre à un patient une quantité efficace d'un composé suivant l'invention.

Les composés de la formule générale (I) dans laquelle R_4 et R_5 possèdent les significations précédemment indiquées autres que l'hydrogène, peuvent se préparer par l'acylation de l'alcool correspondant de la formule générale (II) :

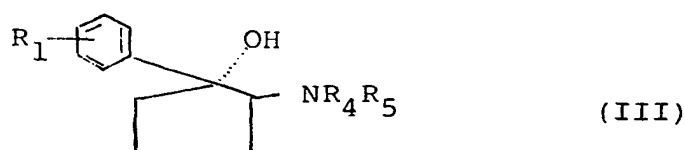


Comme agents d'acylation convenables, on peut citer les formiates esters, les halogénures d'acide, par exemple le chlorure d'acétyle et le chlorure de propionyle et les anhydrides (y compris les anhydrides mixtes), par exemple l'anhydride acétique.

La réaction de l'alcool de la formule générale (II) sur un halogénure d'acide peut facultativement s'effectuer sous chauffage, par exemple, à une température allant jusqu'à 100°C. On peut effectuer la réaction en l'absence ou en présence d'un solvant, tel que le diméthylformamide, ou le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile et, éventuellement, en présence d'une base inorganique,

comme le bicarbonate ou le carbonate de potassium ou d'une base organique, comme la pyridine ou la triéthylamine. La réaction de l'alcool de la formule générale (II) sur un anhydride d'acide se réalise, de préférence, sous chauffage et éventuellement en présence d'une base, comme la triéthylamine, en l'absence ou en présence de 4-diméthylaminopyridine.

On peut préparer l'alcool correspondant possédant la configuration bêta, c'est-à-dire de la formule générale (III) :

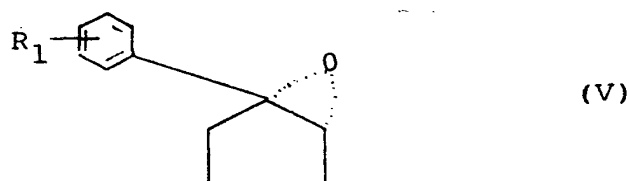


dans laquelle R_4 et R_5 possèdent les significations précédemment indiquées à propos de la définition de la formule générale (I)

à partir d'une oléfine de la formule générale (IV) :

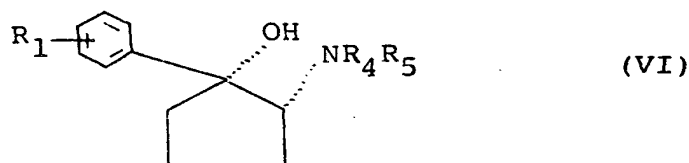


en utilisant un peracide approprié, par exemple l'acide peracétique, de préférence tamponné à l'acétate de sodium, l'époxyde ainsi obtenu de la formule générale (V) :



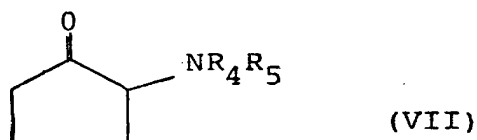
étant ensuite chauffé avec une solution aqueuse d'ammoniac ou avec une amine primaire ou secondaire, de façon à engendrer un mélange de l'alcool de la formule générale (III) et d'un isomère de celui-ci, mélange à partir duquel on peut aisément séparer l'alcool souhaité de la formule (III).

On peut préparer les alcools possédant la configuration alpha, c'est-à-dire ceux qui répondent à la formule (VI) :



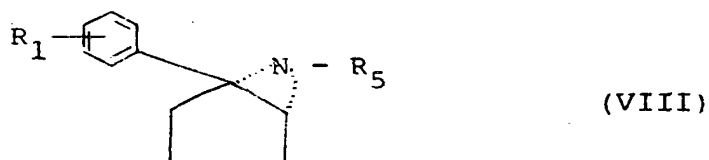
dans laquelle R_4 et R_5 possèdent les significations précédemment indiquées et sont autres que des atomes d'hydrogène,

par la réaction d'un réactif de Grignard, par exemple le bromure de phénylmagnésium, ou d'un aryl lithium, par exemple le phényl lithium, sur une cétone de la formule générale (VII) :



dans laquelle R_4 et R_5 possèdent les significations précédemment indiquées à propos de la définition des composés de la formule (VI).

Un autre procédé encore pour parvenir aux composés conformes à l'invention possédant la configuration bêta, réside dans la réaction d'une aziridine de la formule générale (VIII) :



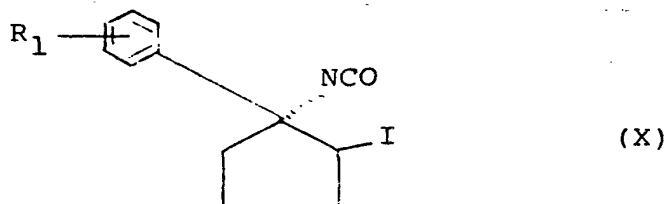
dans laquelle R_1 et R_5 possèdent les significations précédemment indiquées à propos de la définition de la formule (I), sur un acide organique $R_3\text{COOH}$, par exemple l'acide propionique, éventuellement dans un solvant, tel que le toluène et de préférence sous chauffage, par exemple, jusqu'à une température de 50 à 100°C.

Lorsque R_5 représente un atome d'hydrogène, on peut alors préparer l'aziridine (VIII) à partir d'une oléfine de la formule générale (IX) :

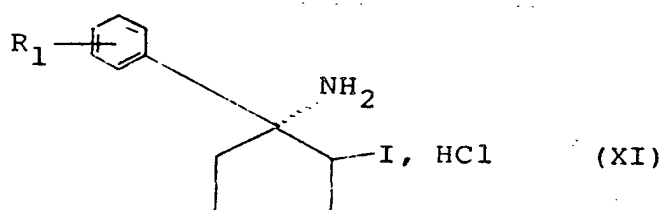


par traitement avec de l'isocyanate d'iode.

On peut ensuite hydrolyser le composé obtenu de la formule générale (X) :

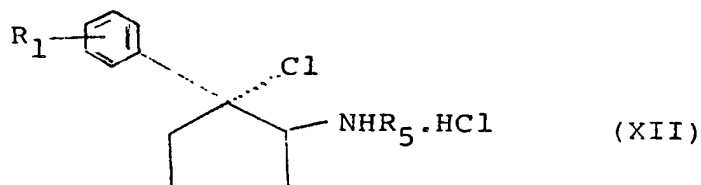


avec un acide approprié, par exemple l'acide chlorhydrique concentré, dans un solvant, tel que l'acétone, de façon à obtenir l'iodoamine sel de la formule générale (XI) :



que l'on peut ensuite neutraliser avec une base convenable, par exemple l'hydroxyde de sodium, de façon à obtenir l'aziridine (VIII) dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène.

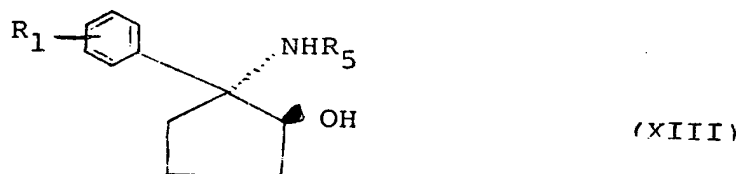
Cependant, lorsque, comme on le préfère, R_5 a une signification autre qu'un atome d'hydrogène, on peut alors préparer l'aziridine de la formule générale (VIII) à partir d'un alcool de la formule générale (III) où R_4 représente un atome d'hydrogène, par traitement avec un agent d'halogénéation, tel que le chlorure de thionyle. On peut traiter le chlorhydrate de chloramine ainsi obtenu de la formule générale (XII) :



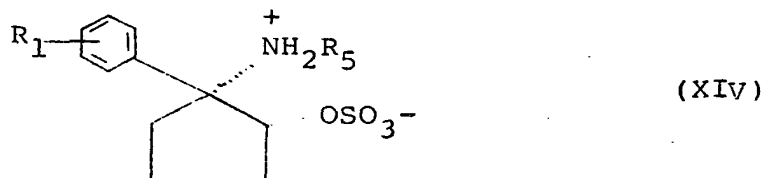
si on le souhaite, par une base appropriée, par exemple l'hydroxyde de sodium, de façon à obtenir l'aziridine de

la formule générale (VIII).

Un autre procédé de préparation d'aziridine de la formule (VIII) dans laquelle R_5 représente un substituant autre qu'un atome d'hydrogène, implique la réaction d'un aminoalcool de la formule (XIII) :



avec de l'acide sulfurique concentré. Le composé ainsi obtenu de la formule (XIV) peut ensuite être neutralisé avec une base appropriée, par exemple l'hydroxyde de sodium,

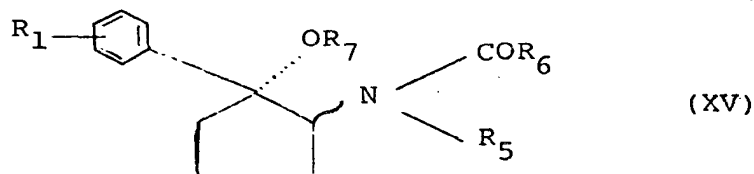


de façon à obtenir l'aziridine de la formule (VIII).

On peut obtenir l'aminoolcool (XIII) par séparation à partir d'un mélange de ce dernier sur l'alcool (III) que l'on obtient par réaction d'un époxyde (V) sur une solution aqueuse d'ammoniac ou sur une amine primaire ou secondaire, de la manière précédemment décrite.

On peut préparer les alcools de la formule générale (II) dans laquelle R_4 représente un substituant autre que l'hydrogène à partir de composés dans lesquels

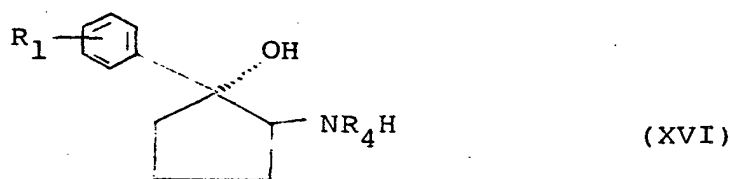
R_4 représente un atome d'hydrogène, par acylation, en utilisant un dérivé activé de l'acide carboxylique, par exemple un anhydride ou un halogénure d'acide, de façon à obtenir un composé de la formule générale (XV) :



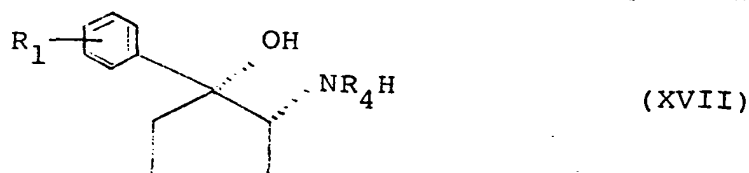
dans laquelle R_6 représente le reste du groupe R_4 et R_7 représente un atome d'hydrogène ou le groupe COR_6 .

La réduction de cet amide avec, par exemple, de l'hydrure de lithium-aluminium, engendre un composé de la formule générale (II) dans laquelle R_4 correspond au groupe CH_2R_6 .

Le groupe R_5 (lorsque R_5 a une signification différente d'un atome d'hydrogène) peut être introduit dans un alcool de la formule (XVI) :



ou de la formule (XVII) :

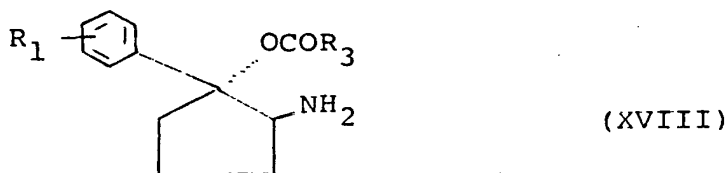


dans lesquelles R_1 et R_4 possèdent les significations précédemment indiquées, par mise en oeuvre d'un procédé

d'alkylation standard, par exemple en utilisant un halogénure d'allyle ou d'alkyle.

On peut aussi, en alternative, utiliser des procédés d'alkylation classiques pour préparer des bêta-isomères de la formule générale (I) en introduisant le groupe R_4 et/ou R_5 dans des bêta-isomères correspondants dans lesquels R_4 et/ou R_5 représente un atome d'hydrogène.

Ainsi, on peut préparer les bêta-isomères de la formule générale (I) dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène par monoalkylation de l'amine primaire de la formule générale (XVIII) :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe OR_2 (où R_2 possède les significations précédemment indiquées) et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou aryle.

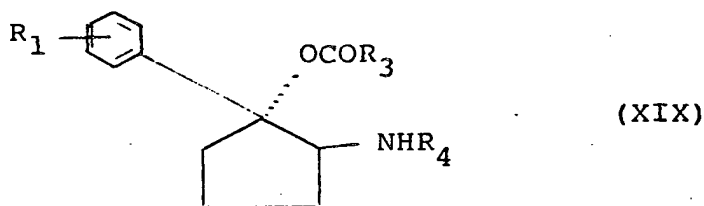
On peut effectuer l'alkylation avec un composé de la formule R_5X où X représente une fonction labile, comme une fonction halogénure, acétate, tosylate ou sulfate d'alkyle (R_5SO_4).

En alternative, on peut aussi introduire le groupe R_5 dans l'amine (XVIII) par réaction sur une cétone

ou un aldéhyde approprié. Cette réaction peut se réaliser en présence d'un agent réducteur, tel que l'hydrogène et un catalyseur à base d'un métal noble, par exemple le platine, ou bien on peut d'abord condenser l'aldéhyde ou l'acétone avec l'amine primaire (XVIII) et hydrogéner ensuite le produit ainsi obtenu en présence d'un catalyseur à base d'un métal noble, par exemple le platine.

Selon une autre réaction d'alkylation également possible, on peut directement convertir une amine primaire de la formule (XVIII) en les dérivés dialkylés correspondants dans lesquels R_4 et R_5 possèdent des significations identiques et diffèrent d'atomes d'hydrogène. Par exemple, on peut faire réagir l'amine primaire (XVIII) sur un excès d'un agent d'alkylation de la formule R_5X (où X représente une fonction labile telle que précédemment définie), ou sur un excès d'un aldéhyde ou d'une cétone, en présence d'hydrogène et d'un catalyseur à base d'un métal noble.

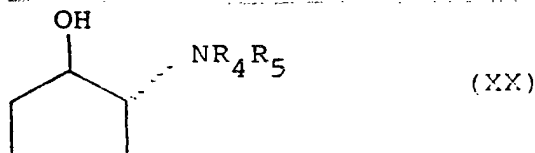
En alternative, on peut mettre en oeuvre une réaction d'alkylation réductrice en vue de préparer des amines tertiaires de la formule générale (I). Dans ce procédé, on a traité une amine secondaire de la formule (XIX) :



dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 possèdent les significations indiquées dans la revendication 1 et R_4 représente un substituant autre qu'un atome d'hydrogène, par un aldéhyde ou une cétone convenable, dans des conditions réductrices, par exemple en se servant d'hydrogène et d'un catalyseur à base d'un métal noble.

Les matières de départ oléfiniques de la formule générale (IV) précédemment définies, peuvent se préparer à partir de cyclopentanone, par mise en oeuvre d'une réaction de Grignard en utilisant l'halogénure d'aryl-magnésium approprié, ou par la réaction d'un aryl-lithium convenable. La déshydratation du produit avec par exemple, de l'acide sulfurique et de l'acide acétique, engendre un composé de la formule (IV).

On peut préparer les matières de départ cétoniques de la formule générale (VII) à partir de cyclopentane en utilisant le procédé décrit plus haut pour convertir les oléfines de la formule générale (IV) en amino-alcools de la formule générale (III), c'est-à-dire en utilisant un peracide et une amine. On peut ensuite oxyder l'aminoalcool ainsi obtenu de la formule (XX) :



en utilisant un agent d'oxydation convenable, comme l'anhydride chromique, de façon à obtenir une cétone de la formule (VII).

L'exemple qui suit illustre des compositions pharmaceutiques contenant un composé conforme à l'invention à titre d'ingrédient actif.

Exemple de compositions pharmaceutiques

Comprimés

a) comprimés obtenus par compression directe.

constituant	mg/comprimé
ingrédient actif	10 mg 50 mg
cellulose microcristalline	109,5 mg 149 mg
stéarate de magnésium	0,5 mg 1 mg

On mélange les poudres les unes aux autres et on les comprime directement, en utilisant des poinçons d'un diamètre de 6,5 mm, de façon à engendrer des composés pesant environ 120 mg dans le cas des plus petits et des poinçons d'un diamètre de 9 mm pour engendrer des composés plus lourds pesant environ 200 mg. On peut préparer des composés à teneurs différentes en ingrédient actif, selon les besoins, par mise en oeuvre d'un procédé similaire à celui décrit ci-dessus.

b) comprimés obtenus par granulation à l'état humide

	mg/	comprimé
ingrédient actif	10,0	50,0
lactose	89,4	122,0
amidon de maïs	14,0	19,0
amidon de maïs pré-gélatinisé	6,0	8,0
stéarate de magnésium	0,5	1,0

On mélange les poudres, on les humidifie à l'aide d'eau distillée, on les transforme en granules et on

sèche les granules par mise en oeuvre de techniques classiques.

On comprime les granules séchés en comprimés comme décrit à propos des comprimés obtenus par compression directe.

Gélules

On mélange l'ingrédient actif (10 mg) à environ 110 mg de cellulose microcristalline répondant aux normes du codex de la pharmacopée britannique et on en remplit des gélules en gélatine dure n° 3, par mise en oeuvre des techniques classiques. On peut préparer d'autres doses d'ingrédient actif en ajustant la quantité de cellulose microcristalline utilisée et/ou en utilisant des gélules d'un calibre différent.

Injection

On dissous une quantité suffisante d'ingrédient actif dans de l'eau pour injections pour préparer une solution à 10 mg/ml et on ajoute du chlorure de sodium pour éventuellement ajuster la tonicité de la solution. On introduit la solution dans des ampoules du calibre convenable (1, 5 ou 10 ml) scellées par fusion du verre et stérilisées par chauffage dans un autoclave selon une pratique courante. On peut également stériliser la solution par filtration et introduction dans des ampoules stériles dans des conditions aseptiques en utilisant des techniques classiques.

Les exemples qui suivent illustrent des composés conformes à l'invention et leur procédé de production

suivant l'invention. La production des matières de départ à utiliser dans ces exemples est décrite en premier lieu sous les rubriques : préparations 1-14.

Préparation 1

2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentanol

On a chauffé une solution de 1-phényl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (1 g) dans de la méthylamine éthanolique (33%, 10 ml), pendant 24 heures, à 140°C, dans un autoclave. On a chassé le solvant sous vide et on a réparti le résidu entre de l'acide chlorhydrique 2N et de l'éther. On a séparé la phase aqueuse, on l'a alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium 5M et on l'a extraite à l'éther. On a séché l'extrait et on l'a évaporé de façon à laisser subsister un solide blanchâtre (0,9 g) que l'on a cristallisé dans du benzène de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de tiges incolores (0,5 g) P.F. 123-124°C.

Préparation 2

2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol (méthode A)

On a chauffé une solution de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentanol (1,0 g) dans de l'acide formique (98 %, 3 ml) et du formaldéhyde (36%, 3 ml), à 100°C, jusqu'à ce que le dégagement d'anhydride carbonique cessât (1 heure). On a versé la solution dans une solution d'hydroxyde de sodium 5M (10 ml) et on a extrait le tout à l'éther (2 x 25 ml). On a séché les extraits et on les a évaporés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'un liquide incolore (1,0 g).

On a dissous le 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol dans de l'éther et on a traité la solution par une solution étherée d'acide chlorhydrique. On a séparé le chlorhydrate qui précipita par filtration et on l'a recristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle sous la forme de microcristaux incolores possédant un point de fusion de 133-134°C.

Méthode B

On a chauffé une solution de 1-phényl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (20 g) dans de la diméthylamine éthanolique (33%, 100 ml) pendant 20 heures, dans un autoclave, à 140°C. On a chassé le solvant sous vide et on a dissous le résidu dans de l'éther (200 ml). On a extrait la solution étherée par de l'acide chlorhydrique 2M (3 x 50 ml) et on a neutralisé les extraits acides par du carbonate de sodium. On a extrait le mélange par de l'éther (3 x 50 ml) et on a séché et évaporé les extraits réunis. On a distillé le résidu sous vide de façon à obtenir un mélange de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol et de 2 β -diméthylamino-2-phénylcyclopentanol, sous la forme d'une huile jaune pâle (23,7 g) P.E. 92-94°C (0,4 mm). A une solution agitée de l'huile (23,7 g) dans du diméthylformamide sec (15 ml) on a ajouté une solution d'acide chlorhydrique anhydride (4,2 g) dans du diméthylformamide sec (20 ml). La température s'éleva jusqu'à 45°C et un solide incolore se sépara lentement. On a refroidi le mélange jusqu'à

10°C et on a séparé les cristaux incolores de chlorhydrate de 2 β -diméthylamino-2-phénylcyclopentanol (9,2 g) par filtration. On a versé le filtrat sur de la glace, on a alcalinisé le tout avec une solution d'hydroxyde de sodium 5M et on a ensuite procédé à une extraction avec de l'éther (2 x 100 ml) et ensuite avec de l'éther de pétrole léger (P.E. 40-60°C) (100 ml). On a lavé les extraits organiques réunis avec de l'eau (3 x 50 ml), on les a séchés et évaporés de façon à laisser subsister une huile brune (13 g) que l'on a distillée sous vide de façon à obtenir du 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol sous la forme d'un liquide jaune clair (10 g) possédant un point d'ébullition de 90°C (0,2 mm).

Méthode C

On a ajouté de l'iodure de méthyle (0,8 g), goutte à goutte, à une solution de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentanol (1,0 g) dans du tétrahydrofurane (10 ml), à la température ambiante. Après 2 heures, on a concentré la solution sous vide, on l'a alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium 5M et on l'a extraite par de l'éther (2 x 25 ml). On a séché les extraits et on les évaporés et on a distillé le résidu sous vide de façon à obtenir un liquide de teinte jaune pâle (0,3 g) (P.E. 90°C) (0,2 mm).

Préparation 3

2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol, fumarate

On a ajouté du réactif de Jones (60 ml) [à partir

d'anhydride chromique (14 g) dans de l'eau (100 ml) et de l'acide sulfurique concentré (12 ml)⁷, goutte à goutte, à une solution agitée et refroidie de 2 β -diméthylaminocyclopentanol (12,8 g) dans de l'eau (10 ml). On a agité la solution à la température ambiante pendant 1 heure, on l'a versée dans une solution de bicarbonate de sodium et on a extrait le tout par du chloroforme. On a séché les extraits et on les a évaporés de façon à obtenir de la 2-diméthylaminocyclopentanone, sous la forme d'une huile jaune pâle. On a immédiatement dissous l'huile dans de l'éther sec (10 ml) et on l'a ajoutée, goutte à goutte, à une solution fraîchement préparée de bromure de phénylmagnésium (à partir de magnésium (5 g) et de bromobenzène (31 g)) dans de l'éther (90 ml). On a agité la solution pendant 15 heures, on y a ajouté une solution saturée de chlorure d'ammonium et on a extrait le mélange ainsi obtenu par de l'éther. On a séché les extraits et on les a évaporés de façon à laisser subsister une huile de teinte jaune pâle que l'on a répartie entre de l'éther (50 ml) et de l'acide chlorhydrique 2M (50 ml). On a séparé la phase aqueuse, on l'a alcalinisée et extraite par de l'éther (2 x 50 ml). L'évaporation des extraits séchés a permis d'obtenir une huile brune que l'on a distillée sous vide de façon à recueillir du 2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol sous la forme d'une huile de teinte jaune pâle (2,2 g) P.E. 125-130°C (0,1 mm). On a dissous une fraction de

ce produit (0,5 g) dans de l'acétate d'éthyle (10 ml) et on l'a traitée par une solution d'acide fumarique (0,3 g) dans de l'acétate d'éthyle (50 ml). On a séparé le fumarate sel qui précipita par filtration et on l'a cristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre sous la forme de microcristaux incolores (0,52 g) P.F. 145,5-147°C.

D'une manière similaire, on a préparé le 2 α -diéthylamino-1-phénylcyclopentanol (huile jaune pâle, P.E. 95-100°C) (0,1 mm).

Préparation 4

2 β -diméthylamino-1-(3-méthoxyphényl)cyclopentanol,
chlorhydrate

1-(3-méthoxyphényl)-6-oxabicyclo/-3.1.0.7hexane

On a ajouté une solution d'acétate de sodium trihydraté (6 g) dans de l'acide peracétique (38 ml), goutte à goutte, à une solution agitée de 1-(3-méthoxyphényl)cyclopentène (33,5 g) dans du dichlorométhane (200 ml), en maintenant la température entre 0 et 10°C. On a agité la solution pendant 3 heures à la température ambiante et on l'a ensuite lavée avec une solution aqueuse à 8% de bicarbonate de sodium (700 ml) et une solution à 8% de thiosulfate de sodium (400 ml). On a séparé la phase organique, on l'a séchée et on l'a évaporée et on a distillé le résidu sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile incolore (25 g) P.E. 89-92°C (0,01mm).

2 β -diméthylamino-1-(3-méthoxyphényl)cyclopentanol,
chlorhydrate

On a chauffé une solution de 1-(3-méthoxyphényl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (24,2 g) dans de la diméthylamine éthanolique (33%, 73 ml), pendant 18 heures, à 140°C, dans un autoclave. On a chassé le solvant sous vide de façon à laisser subsister une huile brune que l'on a répartie entre de l'acide chlorhydrique 2M et de l'éther. On a séparé la phase aqueuse, on l'a lavée à l'aide d'éther de pétrole léger (P.E. 60-80°C), on l'a alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium 2M et on l'a extraite par de l'éther (2 x 100 ml). On a séché les extraits organiques réunis et on les a évaporés de manière à laisser subsister une huile brune (26,8 g). Le traitement d'une solution de cette huile (25,3 g) dans du diméthylformamide sec (70 ml) par une solution d'acide chlorhydrique anhydre (6,61 g) dans du diméthylformamide (66 ml) s'est traduit par la cristallisation préférentielle du composé indiqué dans le titre. On l'a recristallisée dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle sous la forme de microcristaux incolores (14,2 g) P.F. 185-186°C.

Préparation 5

2 β -éthylméthylamino-1-phénylcyclopentanol

N-(2-hydroxy-2 α -phénylcyclopentyl)-N-méthylacétamide

On a traité une solution de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentanol (1g) dans du diméthylformamide (10 ml) par de la triéthylamine (1,4 g) et de l'anhydride

acétique (0,7 g). On a maintenu la solution à la température ambiante pendant 16 heures et on l'a ensuite neutralisée par une solution à 8% de bicarbonate de sodium et on l'a extraite par de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). On a séché les extraits et on les a évaporés de façon à laisser subsister un solide de teinte jaune pâle que l'on a recristallisé dans de l'acétate d'éthyle de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre sous la forme de tiges incolores (1,0 g) P.F. 129,5-130,5°C.

2 β -ethylméthylamino-1-phénylcyclopentanol

On a ajouté une solution de N-(2-hydroxy-2 α -phénylcyclopentyl)-N-méthylacétamide (5 g) dans du tétrahydrofurane sec (30 ml), goutte à goutte, à une suspension agitée d'hydrure de lithium aluminium (1 g) dans du tétrahydrofurane sec (20 ml). On a agité le mélange et on l'a chauffé au reflux jusqu'au lendemain et on l'a ensuite décomposé avec de l'eau. On a séparé les sels inorganiques par filtration et on a séché le filtrat et on l'a évaporé de manière à laisser subsister une gomme rouge que l'on a distillée sous vide de manière à recueillir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une gomme vert clair (3 g) P.E. 150°C (0,1 mm).

Préparation 6

2 β -[méthyl-(2-propényl)amino]-1-phénylcyclopentanol

On a ajouté du bromure d'allyle (0,94 ml), goutte à goutte, à une solution de 2 β -méthylamino-1-

phénylcyclopentanol (1,9 g) dans du diméthylformamide sec (15 ml) et on l'a maintenu la solution ainsi obtenue à la température ambiante pendant 3 jours. On a versé la solution dans de l'eau (50 ml), on l'a alcalinisée par une solution de carbonate de sodium 2M et on l'a extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 25 ml). On a lavé les extraits à l'aide d'eau (3 x 80 ml), on les a séchés et évaporés de façon à obtenir une huile jaune (1,6 g) que l'on a distillée sous vide, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un liquide incolore (1,0 g) P.E. 105°C (0,02 mm).

Préparation 7

2 β -/(cyclopropylméthyl)méthylamino-1-phényl-
cyclopentanol

N-(2-hydroxy-2 α -phénylcyclopentyl)-N-méthyl-
cyclopropane carboxamide

On a ajouté du chlorure de cyclopropane carbonyle (4,4 g), goutte à goutte et sous refroidissement, à une solution de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentanol (6,65 g) dans de la pyridine sèche (70 ml). On a laissé le mélange atteindre la température ambiante. Après 3 jours, on a versé la suspension dans un mélange d'acide chlorhydrique concentré (94,5 ml), d'eau (280 ml) et de glace (278 g). On a extrait le produit par de l'éther (2 x 100 ml) et on a lavé les extraits par une solution de carbonate de sodium 2M (2 x 30 ml) et de l'eau, on les a séchés et évaporés, de façon à obtenir l'amide sous la forme d'une huile jaune (7,7 g).

2 β - / (cyclopropylméthyl)méthylamino 7 - 1 - phényl -
cyclopentanol

On a ajouté une solution de N-(2-hydroxy-2 α -phényl-cyclopentyl)-N-méthylcyclopropane carboxamide (2,6 g) dans du tétrahydrofurane sec (30 ml), goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, à une suspension agitée d'hydrure de lithium aluminium (0,46 g) dans du tétrahydrofurane sec (10 ml). On a agité la suspension et on l'a chauffée au reflux pendant 6 heures et on l'a ensuite décomposée avec de l'eau. On a séparé les sels inorganiques par filtration et on a évaporé le filtrat. On a réparti le résidu liquide entre de l'éther (50 ml) et de l'eau (50 ml). On a séparé la phase organique, on l'a lavée avec de l'eau (2 x 20 ml), on l'a séchée et évaporée de façon à obtenir une huile incolore (2,25 g) que l'on a distillée sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile incolore (2,0 g) P.E. 145°C (0,04 mm).

2 β - / méthyl(2-phényléthyl)amino 7 - 1 - phénylcyclo-
pentanol

On a agité un mélange de 2 β -méthylamino-1-phényl-cyclopentanol (6,65 g), de carbonate de sodium anhydre (5,25 g) et de bromure de 2-phényléthyle (7,14 g) dans de la butanone (150 ml) et on l'a porté au reflux pendant 41 heures. On a séparé les solides formés par filtration et on a évaporé le filtrat sous vide de façon à obtenir un liquide que l'on a réparti entre de

l'eau (100 ml) et de l'éther (100 ml). On a séparé la phase organique et on l'a extraite par de l'acide chlorhydrique 2N (2 x 50 ml). On a neutralisé les extraits acides réunis avec une solution de bicarbonate de sodium (8 %) et on a extrait le produit par de l'éther (2 x 50 ml). On a lavé les extraits organiques réunis avec de l'eau (2 x 10 ml), on les a séchés et évaporés de façon à obtenir un liquide brun (5,1 g) que l'on a distillé sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (4,7 g) P.E. 205°C (0,07 mm).

Préparation 9

2β-Méthylpropylamino-1-phénylcyclopentanol

On a ajouté de l'iodure de propyle (2,8 g) à une solution de 2β-méthylamino-1-phénylcyclopentanol (2,85 g) dans du tétrahydrofurane (30 ml) et on a porté le tout au reflux pendant 45 heures. On a évaporé la solution sous vide et on a réparti le résidu entre une solution de carbonate de sodium 2N (25 ml) et de l'éther (50 ml). On a séparé la phase organique et on l'a extraite par de l'acide chlorhydrique 2N (2 x 20 ml). On a neutralisé les extraits acides réunis avec une solution de carbonate de sodium 2N et on a extrait le produit par de l'éther (2 x 30 ml). On a lavé les extraits organiques réunis avec de l'eau (2 x 10 ml), on les a séchés et évaporés de façon à obtenir une huile jaune (1,4 g) que l'on a distillée sous vide de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre

sous la forme d'un liquide vert pâle (1,09 g)

P.E. 110°C (0,03 mm).

Préparation 10

2β-Méthylamino-1-(3-chlorophényl)cyclopentanol, chlorhydrate

On a chauffé une solution de 1-(3-chlorophényl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (35 g) dans de la méthylamine éthanolique (33 % ; 100 ml) contenant du dichlorométhane (10 ml), pendant 22 heures, dans un autoclave, à 150°. On a chassé le solvant sous vide de façon à obtenir une huile brune (41 g) que l'on a triturée avec de l'acétone de façon à obtenir un solide de teinte incolore (11,8 g). On a recristallisé ce produit dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de microcristaux incolores (8,5 g) P.F. 180-181°C.

Préparation 11

2β-Diméthylamino-1-(3-chlorophényl)cyclopentanol, fumarate

On a chauffé une solution de 2β-méthylamino-1-(3-chlorophényl)cyclopentanol (11,5 g) dans de l'acide formique (36 ml) et du formaldéhyde (34 ml) pendant 21 heures, à 100°C. On a refroidi la solution jusqu'à la température ambiante et on l'a ensuite versée dans une solution glacée d'hydroxyde de sodium 5M (200 ml) et on l'a extraite par de l'éther (2 x 300 ml). On a séché les extraits et on les a évaporés de façon à obtenir une huile jaune pâle (9,2 g) que l'on a

redissoute dans de l'éther (50 ml) et ajoutée à une solution chaude d'acide fumarique (4,5 g) dans de l'acétate d'éthyle (150 ml). On a refroidi la solution de façon à obtenir un solide incolore que l'on a séparé par filtration et recristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre sous la forme de micro-cristaux incolores (12,5 g), P.F. 180-182°C.

Préparation 12

1-Phényl-2β-pyrrolidinylcyclopentanol, fumarate

On a chauffé une solution de 1-phényl-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexane (9 g) et de pyrrolidine (6 ml) dans de l'éthanol (10 ml), dans un autoclave, pendant 7 heures, à 130°C. On a chassé le solvant sous vide de façon à recueillir une huile brune que l'on a répartie entre de l'éther et de l'acide chlorhydrique 2M. On a séparé la couche aqueuse, on l'a alcalinisée et extraite par de l'éther. L'évaporation des extraits séchés a permis d'obtenir un mélange du composé indiqué dans le titre et de 2-phényl-2β-pyrrolidinylcyclopentanol sous la forme d'une huile brune (6,0 g). On a provoqué l'absorption du mélange sur une colonne de silice (40 g) et on a élué le produit avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (1:1) de façon à recueillir le 2-phényl-2β-pyrrolidinylcyclopentanol. La poursuite de l'élution a donné une huile brune que l'on a distillée sous vide de façon à recueillir le 1-phényl-2β-pyrrolidinylcyclopentanol sous la forme d'une huile jaune pâle

(290 mg) P.E. 115-120°C (0,1 mm). On a ajouté une solution de la base dans de l'acétate d'éthyle (5 ml) à une solution d'acide fumarique (150 mg) dans de l'acétate d'éthyle (10 ml). On a séparé le précipité formé par filtration et on l'a recristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre sous la forme de microcristaux incolores (363 mg) P.F. 187-189°C.

Préparation 13

2β-Méthylamino-2-phénylcyclopentanol

On a chauffé une solution de 1-phényl-6-oxa-bicyclo[3.1.0]hexane (20 g) et de méthylamine éthanolique à 33 % (60 ml), à 155°C, pendant 20 heures. On a chassé le solvant sous vide de façon à laisser subsister un liquide tanné foncé qui cristallisa par refroidissement. La trituration avec de l'éther de pétrole léger (P.E. 40-60°C) a donné le 2β-méthylamino-1-phénylcyclopentanol sous forme de cristaux incolores. On a concentré le filtrat de façon à obtenir des cristaux gris (7 g) que l'on a recristallisés à trois reprises dans de l'acétate d'éthyle, de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'aiguilles incolores (1,0 g) P.F. 89-90°C.

Préparation 14

2β-Iodo-1-phénylcyclopentanamine, chlorhydrate

On a agité du 1-phénylcyclopentène (30,25 g) et du cyanate d'argent (45 g) dans du chlorure de méthylène (500 ml), sous atmosphère d'azote et sous

refroidissement à la glace. On a ajouté de l'iode (53,5 g, 0,21 mole) et on a agité le mélange ainsi obtenu au bain de glace pendant 4 heures supplémentaires.

On a séparé les sels d'argent par filtration sur de l'Hyflo et on a lavé le filtrat par une solution aqueuse de sulfite de sodium (environ 5 %, 200 ml). On a séché la solution (MgSO_4) et on l'a évaporée sous vide de façon à recueillir une huile de teinte brun clair (60 g).

On a dissous l'huile dans de l'acétone (400 ml), on a agité la solution sous refroidissement à la glace et on y a lentement ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (100 ml). On a enlevé le bain de glace après 20 minutes et on a agité le mélange ainsi obtenu à la température ambiante pendant 7 heures. On a séparé le précipité ainsi obtenu par filtration et on l'a lavé avec de l'acétone de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux blancs (23 g) P.F. 140-142°C (déc.).

1-Phényl-6-azabicyclo[3.1.0]hexane

On a agité du chlorhydrate d'iodamine (10 g), de l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse 2M (50 ml) et de l'éther (50 ml), sous refroidissement à la glace, pendant 15 minutes et ensuite à la température ambiante pendant 15 minutes supplémentaires. On a lavé la couche aqueuse par de l'éther (100 ml) et on a lavé les solutions étherées réunies avec une saumure saturée, on les a séchées sur du sulfate de sodium et on les a évaporées sous vide de façon à recueillir le composé indiqué dans

le titre sous la forme d'une huile jaune très pâle (5,1 g).

EXEMPLE 1

Propanoate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, chlorhydrate, hémihydraté

On a ajouté une solution de chlorure de propionyle (5 ml) dans du diméthylformamide sec (15 ml), à une solution agitée de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 2) (10 g) dans du diméthylformamide sec (35 ml) à 0°C. On a maintenu la solution à la température ambiante jusqu'au lendemain, puis on l'a versée sur de la glace, alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium 5M et extraite une fois avec de l'éther (50 ml) et une fois avec de l'éther de pétrole léger (P.E. 40-60°C) (50 ml). On a lavé les extraits réunis avec de l'eau (4 x 50 ml), on les a séchés et évaporés de façon à laisser subsister un liquide brun que l'on a distillé sous vide de façon à recueillir l'ester sous la forme d'un liquide incolore (8,3 g) P.E. 97°C (0,1 mm). On a traité une solution chaude de propanoate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle (8,3 g) dans de l'acétate d'éthyle (25 ml), tout d'abord par une solution d'acide chlorhydrique anhydre (1,16 g) dans de l'acétate d'éthyle (25 ml) et ensuite par de l'eau (0,6 g), de façon à obtenir le chlorhydrate sous la forme d'un solide cristallin cireux. On a séparé le liquide surnageant par décantation et on a trituré le résidu avec de l'acétate d'éthyle (3 x 70 ml). On a séparé le solide

ainsi obtenu par filtration et on l'a recristallisé dans de l'acétate d'éthyle de façon à obtenir le propanoate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, chlorhydrate, hémihydraté, sous la forme de prismes incolores (5,5 g) P.F. 142-143°C.

EXEMPLE 2

Acétate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, chlorhydrate, hémihydraté

On a laissé reposer une solution de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 2) (2,5 g) (contaminé de 2 β -diméthylamino-2-phénylcyclopentanol) dans du chlorure d'acétyle (25 ml), à la température ambiante, pendant 2 heures. On a évaporé le solvant et on a ajouté de l'eau (25 ml) au résidu. On a neutralisé la solution (carbonate de sodium) et on a extrait le mélange par de l'éther (3 x 25 ml). On a séché les extraits et on les a évaporés de façon à obtenir une huile brune (2,9 g) qui a révélé deux taches, R_f 0,35 et R_f 0,51 lors de la mise en oeuvre d'une chromatographie en couche mince (silice, acétate d'éthyle). On a provoqué l'absorption du mélange d'esters sur une colonne de gel de silice (120 g) et on l'a élué à l'aide d'un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (1:1), de manière à obtenir l'acétate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle se déplaçant le plus lentement, sous la forme d'une huile incolore (1,8 g). On a dissous ce produit dans de l'éther et on l'a traité par de l'acide chlorhydrique en solution

éthérée. L'acétate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, chlorhydrate, hémihydraté, précipita et a été séparé par filtration et cristallisé dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle sous la forme de prismes incolores (1,0 g) P.F. 159-159,5°C (déc.).

EXEMPLE 3

Propanoate de 2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle

On a ajouté du chlorure de propionyle (0,5 g), goutte à goutte, à une solution agitée de 2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 3) (1,0 g) dans du diméthylformamide (15 ml). On a agité la solution pendant 2 heures et on l'a ensuite versée dans une solution saturée de bicarbonate de sodium (50 ml) et on l'a extraite par de l'acétate d'éthyle. On a lavé les extraits avec des solutions saturées de chlorure de sodium, on les a séchés et évaporés de façon à laisser subsister une huile jaune que l'on a distillée sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile jaune pâle (1,01 g) P.E. 135°C (0,04 mm).

On a préparé les composés qui suivent d'une manière similaire :

Acétate de 2 β -diméthylamino-1-(3-méthoxyphényl)-cyclopentyle; liquide incolore, P.E. 120°C (0,1 mm) à partir de 2 β -diméthylamino-1-(3-méthoxyphényl)cyclopentanol (préparation 4).

Propanoate de 2 β -diméthylamino-1-(3-méthoxyphényl)-cyclopentyle; liquide incolore, P.E. 140°C (0,05 mm) à partir de 2 β -diméthylamino-1-(3-méthoxyphényl)-cyclopentanol (préparation 4).

EXEMPLE 4Propanoate de 2 β -éthylméthylamino-1-phénylcyclopentyle

On a ajouté une solution de chlorure de propionyle (0,7 ml) dans du tétrahydrofurane (10 ml), goutte à goutte, à un mélange agité de 2 β -éthylméthylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 5) (1,2 g) et de carbonate de potassium (0,7 g) dans du tétrahydrofurane au reflux (30 ml). On a porté le mélange au reflux pendant 3 jours et on l'a ensuite réparti entre de l'éther et une solution d'hydroxyde de sodium. On a extrait la phase aqueuse par de l'éther (25 ml) et on a séché et évaporé les phases organiques réunies de façon à laisser subsister une huile jaune (1,0 g) que l'on a absorbée sur une colonne d'alumine (60 g). L'élution avec un mélange d'éther et d'éther de pétrole léger (P.E. 40-60°C), (1:3), a donné une huile jaune que l'on a distillée sous vide de façon à obtenir le propanoate de 2 β -éthylméthylamino-1-phénylcyclopentyle sous la forme d'un liquide jaune clair (0,28 g) P.E. 150°C (0,04 mm).

On a préparé les composés suivants d'une manière similaire :

Acétate de 2 β -diméthylamino-1-(3-chlorophényl)cyclopentyle; huile jaune pâle, n_D^{24} 1,5303, à partir de 2 β -diméthylamino-1-(3-chlorophényl)cyclopentanol (préparation 11).

Propanoate de 2 β -diméthylamino-1-(3-chlorophényl)-cyclopentyle; huile brune, n_D^{24} 1,5254, à partir de

2 β -diméthylamino-1-(3-chlorophényl)cyclopentanol
(préparation 11).

EXEMPLE 5

Acétate de 2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle,
fumarate

On a chauffé une solution de 2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentanol, fumarate (préparation 3) (4 g), d'anhydride acétique (2 ml) et de 4-diméthylaminopyridine (5 mg) dans de la triéthylamine (10 ml), au reflux, pendant 64 heures. On a réparti la solution noire entre une solution glacée d'hydroxyde de sodium 5M (25 ml) et du chloroforme (50 ml). On a séché la phase organique et on l'a évaporée de façon à obtenir une huile noire (3,5 g) que l'on a distillée sous vide de façon à obtenir l'acétate ester sous la forme d'une huile orange (2,5 g) P.E. 108-110°C (0,2 mm). On a dissous l'huile dans de l'acétate d'éthyle chaud (25 ml) et on a ajouté une solution chaude d'acide fumarique (1,3 g) dans de l'acétate d'éthyle (100 ml). On a séparé le fumarate sel qui cristallisa par filtration et on l'a recristallisé dans de l'acétate d'éthyle, de façon à obtenir le fumarate de l'acétate de 2 α -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, sous la forme de microcristaux incolores (1,7 g) P.F. 178-180°C.

On a préparé de manière similaire le composé suivant :

Propanoate de 2 α -diéthylamino-1-phénylcyclopentyle;
huile jaune, P.E. 116-118°C (0,1 mm), à partir de

2 α -diéthylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 3).

EXEMPLE 6

Propanoate de 2 β -/(cyclopropylméthyl)méthylamino/-1-phénylcyclopentyle

On a ajouté de la triéthylamine sèche (8,27 ml) goutte à goutte et en l'espace de 3 heures, à une solution agitée de 2 β -/(cyclopropylméthyl)méthylamino/-1-phénylcyclopentanol (préparation 7) (4,9 g) et de chlorure de propionyle (4,17 ml) dans de l'acétonitrile sec (60 ml), à la température ambiante. On a agité le mélange pendant 2 heures supplémentaires et on a évaporé le solvant sous vide à la température ambiante. On a réparti le résidu entre de l'eau (50 ml) et de l'éther (50 ml). On a séparé la couche aqueuse et on l'a extraite par de l'éther (30 ml) et on a lavé les solutions étherées réunies avec de l'eau (30 ml). On a extrait la solution étherée par de l'acide chlorhydrique 2M (3 x 20 ml) et on a neutralisé les extraits acides par une solution de bicarbonate de sodium (8 %) et on a extrait le produit par de l'éther (2 x 60 ml). On a lavé les extraits réunis avec de l'eau (2 x 20 ml), on les a séchés et évaporés de façon à engendrer un résidu liquide brun (5,0 g).

On a élué un échantillon du produit (2,5 g) à partir d'une colonne d'alumine (80 g) en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole (1:4) comme solvant de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un liquide vert pâle (2,3 g)
 n_D^{23} 1,5172.

On a obtenu les composés qui suivent d'une façon similaire :

Propanoate de 2 β -[méthyl(2-propényl)amino]-1-phénylcyclopentyle; liquide jaune pâle, n_D^{24} 1,518, à partir de 2 β -[méthyl(2-propényl)amino]-1-phénylcyclopentanol (préparation 6).

Propanoate de 2 β -[méthyl(2-phényléthyl)amino]-1-phénylcyclopentyle; liquide vert pâle, n_D^{23} 1,5462, à partir de 2 β -[méthyl(2-phényléthyl)amino]-1-phénylcyclopentanol (préparation 8).

Propanoate de 2 β -méthylpropylamino-1-phénylcyclopentyle; liquide vert pâle, n_D^{23} 1,5682, à partir de 2 β -méthylpropylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 9).

Propanoate de 1-phényl-2 β -pyrrolidinylcyclopentyle; huile jaune, P.E. 190°C (0,1 mm), à partir de 1-phényl-2 β -pyrrolidinylcyclopentanol (préparation 12).

Acétate de 2 α -diéthylamino-1-phénylcyclopentyle; huile orange, P.E. 150°C (0,1 mm), à partir de 2 α -diéthylamino-1-phénylcyclopentanol (préparation 3).

EXEMPLE 7

Acétate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle, maléate

6-Méthyl-1-phényl-6-azabicyclo[3.1.0]hexane

Méthode A

On a ajouté du 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentanol (5,0 g) à du chlorure de thionyle (15 ml), en l'espace de 40 minutes, sous agitation et refroidissement à la glace. On a ensuite agité le mélange ainsi obtenu à 0°C pendant 2 heures supplémentaires. On a évaporé la plus

grande partie du chlorure de thionyle sous vide et on a ajouté de l'éther (80 ml) au résidu. On a décanté l'éther de l'huile lourde qui se sépara et on a dissous l'huile dans du méthanol (25 ml), sous refroidissement à la glace. On a rendu le mélange fortement alcalin à l'aide d'hydroxyde de sodium 5N (environ 30 ml) et on l'a ensuite agité à 0°C pendant 1 heure et à la température ambiante pendant 1/2 heure supplémentaire. On a ensuite ajouté de l'eau (300 ml) et du sel (30 g) au mélange et on a extrait le produit par de l'éther (200 ml). On a lavé la solution étherée à l'aide d'une saumure saturée (2 x 100 ml), on l'a séchée sur du sulfate de sodium et on l'a évaporée sous vide de façon à laisser subsister une huile foncée (4,3 g) que l'on a chromatographiée sur du gel de silice (150 g) avec de l'éther de façon à obtenir l'aziridine sous la forme d'une huile brune (1,2 g).

Méthode B

On a ajouté de l'acide sulfurique concentré (2 ml) à une suspension de chlorhydrate de 2 β -méthylamino-2-phénylcyclopentanol (2 g) dans de l'acétonitrile (15 ml). On a graduellement dissous le chlorhydrate sel et on a maintenu la solution à la température ambiante jusqu'au lendemain, période au cours de laquelle des cristaux incolores (2 g) se séparèrent. On a séparé les cristaux ainsi formés par filtration, on les a lavés à l'acétonitrile, au méthanol et à l'éther et on les a ajoutés à une solution d'hydroxyde de sodium 5M (20 ml). On a très rapidement dissous le sel et on a maintenu la

solution ainsi obtenue à la température ambiante jusqu'au lendemain, période au cours de laquelle l'aziridine se sépara sous la forme d'une huile incolore. On a extrait le produit par de l'éther et on a séché les extraits (MgSO_4) et on les a évaporés de façon à laisser subsister un liquide incolore (1,15 g). La distillation sous vide a donné le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un liquide incolore (0,9 g) P.E. 65°C (0,04 mm).

Acétate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle, maléate

On a chauffé du 6-méthyl-1-phényl-6-azabicyclo-[3.1.0]hexane (0,6 g) et de l'acide acétique (3 ml) au bain de vapeur pendant 40 minutes. On a refroidi la solution, on l'a diluée avec de l'éther (100 ml) et on l'a extraite par de l'acide sulfurique 0,5 N (saturé de sel) (2 x 35 ml). On a lavé les extraits aqueux avec de l'éther (60 ml) et on les a alcalinisés avec du carbonate de potassium solide. On a extrait le produit par de l'éther (3 x 50 ml) et on a séché les extraits sur du sulfate de sodium et on les a évaporés de façon à obtenir une huile jaune pâle. On a converti cette huile en son maléate sel (0,7 g) avec de l'acide maléique étheré. On a combiné cette matière à 0,24 g de produit supplémentaire provenant d'une réaction similaire et on a cristallisé le tout conformément au procédé suivant :

On a dissous le solide par chauffage avec une solution saturée (froide) d'acide maléique dans de

l'acétate d'éthyle (environ 65 ml). On a filtré la solution, on l'a rapidement refroidie et on l'a diluée à l'éther (environ 70 ml) jusqu'à ce qu'une turbidité apparût, le mélange étant ensuite ensemencé et vigoureusement gratté. Après 10 minutes, on a ajouté de l'éther (30 ml) et on a maintenu le mélange à 0°C jusqu'au lendemain, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux de teinte crème (0,65 g) P.F. 166-6°C.

EXEMPLE 8

Propanoate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle, hydrogénosulfate

On a chauffé du 6-méthyl-1-phényl-6-azabicyclo-[3.1.0]hexane (0,9 g) et de l'acide propionique (8 ml), au bain de vapeur, pendant 45 minutes. On a refroidi le mélange, on l'a dilué à l'éther (100 ml) et on l'a extrait par de l'acide sulfurique 0,5 N (3 x 20 ml). On a lavé les extraits avec de l'éther (50 ml) et on les a alcalinisés avec du carbonate de potassium solide. On a saturé le mélange de sel et on l'a soumis à une extraction à l'aide d'éther (3 x 50 ml). On a séché les extraits et on les a évaporés sous vide et on a converti le résidu en son sulfate sel avec de l'acide sulfurique éthéré.

On a dissous le sel dans du méthanol (5 ml), on l'a dilué avec de l'acétate d'éthyle jusqu'à un volume de 75 ml et on l'a ensemencé de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux blancs (0,9 g) P.F. 145-147°C.

On a réuni cette matière à une quantité supplémentaire de 0,8 g de produit provenant d'une expérience similaire et on a recristallisé le tout dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle froid, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux incolores (1,62 g) P.F. 153-154°C.

EXEMPLE 9

Propanoate de 2-β-méthylamino-1-phénylcyclopentanyle, hydrogénomaléate

On a ajouté de l'acide propionique (16,3 g) à une solution de 6-méthyl-1-phényl-6-azabicyclo[3.1.0]hexane (12,7 g) dans du toluène (63,5 ml) et on a chauffé la solution au bain de vapeur pendant 1,75 heure. On a lavé le mélange réactionnel refroidi avec une solution de carbonate de sodium 2N (80 ml) et on a réextrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle (2 x 40 ml). On a réuni les phases organiques, on les a séchées (MgSO₄) et filtrées. On a ajouté le filtrat à une solution froide (20°C) d'acide maléique (9 g) dans de l'acétate d'éthyle (180 ml) et on a séparé le solide qui s'était formé par filtration et on l'a lavé avec un mélange d'acétate d'éthyle (15 ml) et d'éther diéthylique (15 ml), puis on a ajouté de l'éther diéthylique (20 ml). On a séché le solide (40°C), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (14,6 g) P.F. 125-125,5°C).

Analyse trouvé : C, 62,6 ; H, 6,84 ; N, 3,80

C₁₅H₂₁NO₄.C₄H₄O₄ exige : C, 62,8 ; H, 6,93 ; N, 2,85%

EXEMPLE 10

Propanoate de 2β-amino-1-phénylcyclopentyle, chlorhydrate

On a dissous du 1-phényl-6-azabicyclo[3.1.0]hexane

(Préparation 14) (0,6 g) dans de l'acide propionique (1,0 ml) et on a maintenu la solution à la température ambiante pendant 30 heures.

On a dilué le mélange avec de l'éther (35 ml) et on y a ajouté de l'acide chlorhydrique en solution étherée (environ 10 ml). On a séparé le précipité par filtration et on a maintenu le filtrat à la température ambiante pendant 45 minutes, période au bout de laquelle on a séparé les cristaux incolores de chlorhydrate de 2-phényl-2-cyclopentyle-1-amine par filtration (0,025 g) P.F. 240-245°C. On aensemencé le filtrat, on l'a maintenu à 0°C jusqu'au lendemain et on a séparé le solide de teinte crème par filtration (0,43 g) P.F. 171-174°C.

On a réuni cette matière à 0,39 g de produit supplémentaire provenant de réactions similaires et on a cristallisé le tout à deux reprises dans de l'acétate d'éthyle, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux blancs (0,515 g) P.F. 188,5 - 189°C.

EXEMPLE 11

Propanoate de 2β-amino-1-phénylcyclopentyle,hydrogénomaléate

On a maintenu une solution de 1-phényl-6-azabicyclo[3.1.0]hexane (2 g) dans de l'acide propionique (15 ml) à la température ambiante pendant 65 heures. On a ensuite réparti le mélange entre de l'éther (2 x 70 ml) et une solution aqueuse de carbonate de potassium (20%; 150 ml). On a extrait la solution étherée avec de l'acide sulfurique (0,5 N; 2 x 45 ml) et on a alcalinisé les

extraits acides avec du carbonate de potassium. On a extrait le produit par de l'éther (2 x 70 ml) et on a évaporé l'extrait séché (Na_2SO_4) de façon à obtenir l'ester brut (2,1 g), sous la forme d'une huile brun clair. On a ajouté un excès d'une solution saturée d'acide maléique dans de l'éther à l'ester brut (2g) dans de l'éther (5 ml) et on a recristallisé le maléate précipité dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux blancs (1,85 g).
Chromatographie en couche mince : silice, méthanol : acétate d'éthyle (1:4) Rf 0,4

EXEMPLE 12

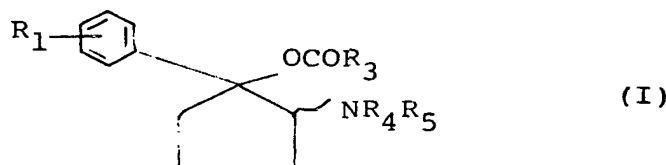
Propanoate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle

On a hydrogéné une solution de propanoate de 2 β -amino-1-phénylcyclopentyle, hydrogénomaléate (0,35 g) (exemple 11) et de formaldéhyde aqueux (38%, 3 ml) dans du méthanol (10 ml) à la température ambiante et sous pression, sur du charbon de bois supportant de l'oxyde de palladium (10%; pré-réduit ; 0,2 g). On a arrêté la réaction lorsque 80 ml d'hydrogène furent absorbés. On a séparé le catalyseur par filtration, on a concentré le filtrat et on a réparti le résidu entre de l'éther (50 ml) et une solution aqueuse de carbonate de potassium (10%, 50 ml). L'évaporation de la solution organique séchée (Na_2SO_4) a donné le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile jaune (0,25 g). Ce produit avait le même Rf (0,5) que le produit de l'exemple I lors de la réalisation d'une chromatographie en

couche mince sur silice en se servant d'un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (1:4) comme éluant.

REVENDICATIONS

1.- Composés de la formule générale (I)



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe OR_2 , où R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe acyle, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou aryle,

R_4 et R_5 qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué par un radical aryle ou cycloalkyle, ou

R_4 et R_5 forment un noyau saturé à 4-7 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés,

avec comme conditions que (1) lorsque R_1 , R_4 et R_5 représentent simultanément des atomes d'hydrogène, R_3 ne représente pas de radical méthyle, et (2) lorsque R_4 et R_5 représentent simultanément des atomes d'hydrogène, les composés de la formule générale(I) se présentent sous la forme d'isomères β (tels que définis plus haut) et

les sels physiologiquement acceptables des composés en question.

2.- Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène,

un atome d'halogène ou un groupe alcoxy.

3.- Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que R_3 représente un groupe alkyle.

4.- Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle.

5.- Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R_5 représente un groupe alkyle, un groupe alkyl -cycloalkyle ou un groupe alcényle.

6.- Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R_4 et R_5 représentent un noyau saturé à 5 ou 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés.

7.- Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène, R_3 représente un groupe méthyle ou éthyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_5 représente un groupe méthyle.

8.- Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R_4 et R_5 représentent tous deux des atomes d'hydrogène et R_3 représente un groupe éthyle.

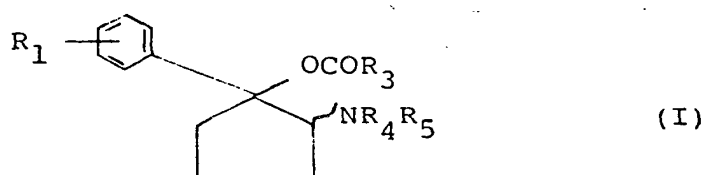
9.- Propanoate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle, hydrogénosulfate ou hydrogénomaléate.

10.- Composés choisis parmi le propanoate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, l'acétate de 2 β -diméthylamino-1-phénylcyclopentyle, le propanoate de 2 β -méthylamino-1-phénylcyclopentyle, le 2,2-diméthyl propanoate et le propanoate de 2 β -amino-1-phénylcyclopentyle

et

les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables des composés en question.

11.- Composés de la formule générale (I) :



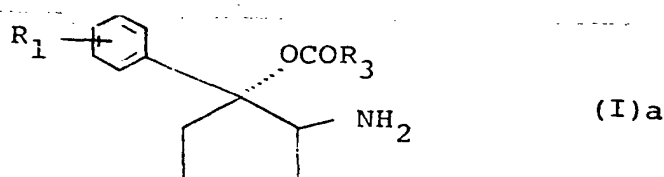
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe OR_2 , où R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou acyle, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou aryle,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué par un radical aryle ou cycloalkyle,

R_5 représente un radical alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué par un groupe aryle ou cycloalkyle,

ou bien R_4 et R_5 forment un noyau saturé à 4-7 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, et les sels physiologiquement acceptables de ces composés.

12.- Composés qui répondent à la formule de structure générale (I)a qui suit :

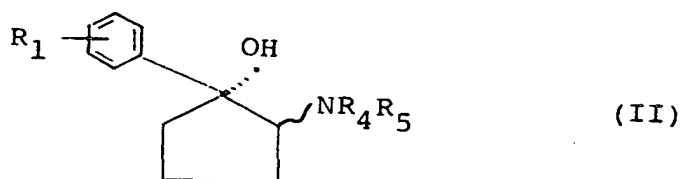


dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe OR_2 où R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou acyle et R_3 représente un groupe alkyle, avec la condition que R_3 ne peut pas représenter de radical méthyle lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène, et les sels physiologiquement acceptables des composés en question.

13.- Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12, ainsi qu'un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

14.- Procédé de préparation d'un composé tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui suivent :

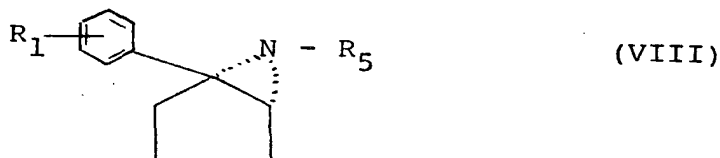
A) (i) en vue de préparer un composé tel que défini dans la revendication 1 où R_4 et R_5 représentent des substituants autres que des atomes d'hydrogène, on acyle un alcool correspondant de la formule générale (II) :



dans laquelle R_1 , R_4 et R_5 possèdent les significations indiquées dans la revendication 1, sauf que R_4 et R_5 ne représentent pas d'atomes d'hydrogène, ou

A) (ii) en vue de préparer un composé tel que défini dans la revendication 1, qui est un isomère β , on fait réagir

une aziridine de la formule générale (VIII):



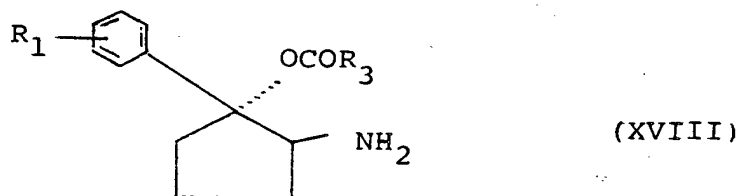
dans laquelle R_1 et R_5 possèdent les significations indiquées dans la revendication 1,

sur un acide organique de la formule



dans laquelle R_3 possède les significations indiquées dans la revendication 1,

ou A)(iii) en vue de préparer un composé tel que défini dans la revendication 1 où R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un substituant autre qu'un atome d'hydrogène ou où R_4 et R_5 sont identiques et représentent des substituants autres que des atomes d'hydrogène, on soumet une amine primaire de la formule générale (XVIII):



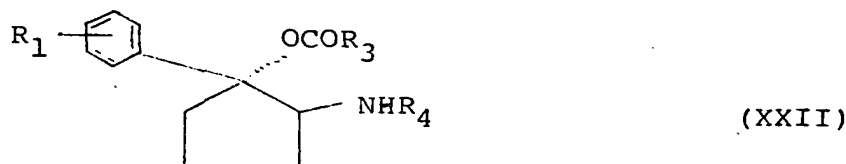
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe OR_2 (où R_2 possède les significations indiquées dans la revendication 1) et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle ou aryle,

à une mono- ou di- alkylation par réaction sur un composé de la formule:



dans laquelle R_5 possède les significations indiquées dans la revendication 1 et est un substituant autre qu'un

atome d'hydrogène et X représente un groupe labile, ou par réaction sur une cétone ou un aldéhyde convenable dans des conditions réductrices, ou A) (iv) en vue de préparer un composé tel que défini dans la revendication 1 où R_4 et R_5 représentent tous deux des substituants autres que des atomes d'hydrogène, on fait réagir une amine secondaire de la formule (XXII)



dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 possèdent les significations indiquées dans la revendication 1 et R_4 désigne un substituant autre qu'un atome d'hydrogène, sur une cétone ou un aldéhyde convenable, dans des conditions réductrices; et

B) on récupère le composé obtenu de la formule générale (I), éventuellement sous la forme d'un sel physiologiquement acceptable.

15.- Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce qu'au cours de la mise en oeuvre de l'étape A) (i), on acyle l'alcool de la formule générale (II) avec un formiate ester, un halogénure d'acide ou un anhydride.

16.- Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce qu'on acyle l'alcool avec un anhydride ou un halogénure d'acide à une température élevée, en présence d'une base organique ou inorganique.

17.- Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce qu'au cours de la mise en oeuvre de l'étape A) (ii), on fait réagir l'aziridine sur l'acide organique à une température élevée et en présence d'un solvant.

18.- Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce qu'au cours de la mise en oeuvre de l'étape A) (iii) et en vue de préparer le composé dans lequel R_4 et R_5 sont identiques et représentent des substituants autres que des atomes d'hydrogène, on fait réagir l'amine primaire sur un excès du composé de la formule R_5X ou sur un excès de l'aldéhyde ou de la cétone, en présence d'hydrogène et d'un catalyseur à base d'un métal.

19.- Compositions pharmaceutiques, en substance telles que décrites plus haut, en référence à l'exemple spécifique de compositions pharmaceutiques.

20.- Procédé de préparation d'un composé tel que défini dans la revendication 1, en substance tel que décrit dans l'un quelconque des exemples spécifiques 1 à 13.

21.- Procédé de traitement d'un patient souffrant d'une algie, caractérisé en ce que l'on administre à ce patient une quantité efficace d'un composé de la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1.

BRUXELLES, le 25 OCT. 1979

P. Pon

Glaxo Group Limited

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

