

Brevet N° **86745** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
 du **28 JAN. 1987**
 Titre délivré : **03 SEP. 1987**



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

28.7.87
aj. 6 m.

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, (1)
 représentée par Monsieur Louis EMRINGER, avocat, demeurant à Luxembourg,
 agissant en sa qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce *14* vingt-huit janvier 1900 quatre-vingt-sept (3)
 à *14* 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:

Utilisation d'amines aromatiques et hétérocycliques
 comme médicaments et produits agrochimiques. (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 23 janvier 1987
 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 22 janvier 1987

déclare(nt) en assumant toute responsabilité de cette déclaration que l(es) inventeur(s) est(sont): (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)
 brevet déposée(s) ~~xxx~~(7) à la Rép. Fédérale d'Allemagne
 le 29.01.1986 (no. P3602579.8), le 19.03.1986 (no. P3609123.5) le 26.05.1986(8)
 (no. P3617635.4) et le 26.05.1986 (no. P3617637.0.)

au nom de SANDOZ-PATENT-GMBH, Humboldtstr. 3, D-7850 Lörrach, Allemagne (9)
 élit(élisent) ^{domicile} pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
 14 a, rue des Bains, 2014 Luxembourg, B.P. 472 (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire
Louis Emringer

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 :

28 JAN. 1987

à *14* heures



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

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu représenté par agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresse de la personne (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse de la personne (11) 6 ou 18 mois.

REVENDEICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet

En République Fédérale d'Allemagne

Du 29 janvier 1986

19 mars 1986

et 26 mai 1986 (2 x)

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

Cas 900-9447

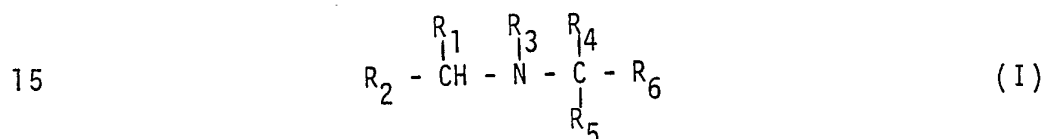
au nom de: SANDOZ S.A.

pour: Utilisation d'amines aromatiques et hétérocycliques
comme médicaments et produits agrochimiques.

La présente invention concerne l'utilisation d'amines aromatiques et hétérocycliques comme médicaments et produits agrochimiques, en particulier comme anti-fongiques et fongicides, ainsi que les compositions pharmaceutiques et agrochimiques les contenant.

L'invention concerne également certaines amines aromatiques et hétérocycliques et leur préparation.

En particulier, l'invention a pour objet, en tant que médicaments et produits agrochimiques, les composés de formule I



dans laquelle

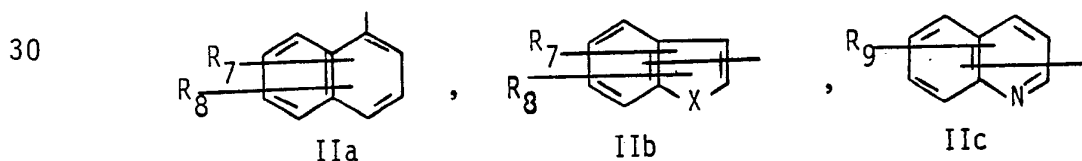
R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un groupe de formule IIg

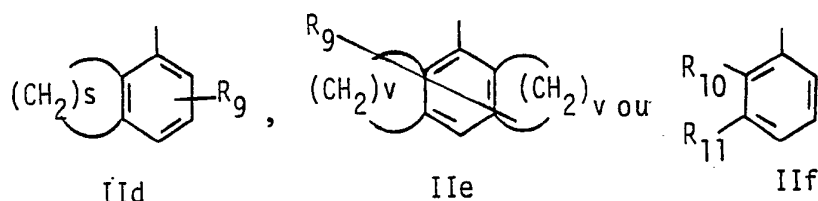


dans laquelle

p signifie 1, 2 ou 3, ou bien

R_2 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_1 représente un groupe de formule IIa à IIc





5

dans lesquelles

R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,

10

R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,

R_{10} et R_{11} représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur, l'un des symboles R_{10} et R_{11} devant avoir une signification autre que l'hydrogène lorsque l'autre symbole signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy inférieur,

20

X représente l'oxygène, le soufre, un groupe imino, alkylimino inférieur, $-O-CH_2-$ ou $-CH_2-$,

s signifie 3, 4 ou 5,

v signifie 3, 4, 5 ou 6,

25

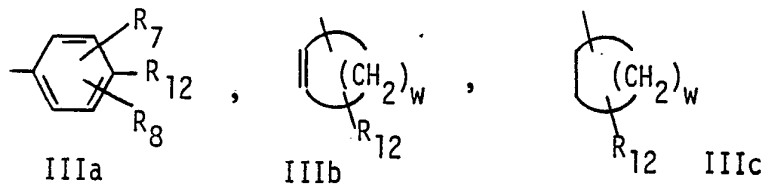
un ou deux des groupes $-CH_2-$ dans la formule IId pouvant être remplacés par l'oxygène ou le soufre,

R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

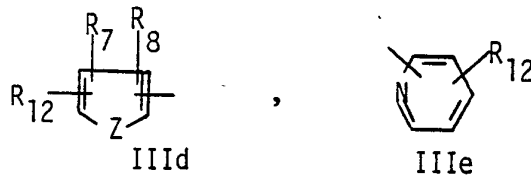
R_3 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle ou halogénoalkyle et

30

R_6 représente un groupe de formule



5



10

dans lesquelles

R_7 et R_8 ont les significations données précédemment, w signifie 2, 3, 4, 5 ou 6,

Z représente l'oxygène, le soufre ou NR_3 où R_3 a la signification donnée précédemment, et

15

R_{12} représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alcoxy inférieur, alcoxycarbonyle inférieur, alkylthio inférieur, phényle, phénylalkyle, trialkylsilyle, dialkylphénylsilyle ou un halogène, les groupes alkyle,

20

alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle et phénylalkyle pouvant être substitués

par des groupes phényle, alcoxy inférieur, alkylthio inférieur, phényl alcoxy, (alcoxy inférieur)-phényle, (alkyl inférieur)-phényle, halogéno-

25

phényle, halogène ou un hétérocycle éventuellement substitué, et pouvant éventuellement être fixés par l'intermédiaire d'un groupe carbonyle, ou bien

R_1 représente un groupe de formule IIa à II f tel que défini précédemment,

30

R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_u-$ où u signifie un nombre entier de 1 à 8 et

R_4 , R_5 et R_6 ont les significations données précédemment,

sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

Les groupes alkyle inférieurs contiennent de préférence 1 à 4 atomes de carbone, spécialement 1 ou 2 atomes de carbone. Les groupes alkyle sont en particulier des groupes alkyle en C_1-C_{12} , spécialement en C_2-C_8 , plus particulièrement en C_2-C_6 , et plus préfé-
rablement en C_2-C_4 . Les groupes alcényle ou alcynyle contiennent en particulier de 3 à 6, spécialement 3 ou 4 atomes de carbone, et signifient par exemple un groupe allyle, propényle ou propynyle. Les groupes mentionnés précédemment peuvent être linéaires ou ramifiés. Un groupe cycloalkylidène de formule IIIb préféré est un groupe cyclohexylidène. Cycloalkyle doit être compris comme englobant des polycycles tels que les groupes bornyle ou adamantyle, mais signifie de préférence un groupe cyclohexyle, cyclopentyle ou cyclopropyle. Avantagement, R_7 , R_8 et R_9 signifient, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène. X signifie
avantageusement le soufre ou un groupe imino ou alkyl-
imino inférieur.

Les hétérocycles sont par exemple des cycles saturés ou insaturés à 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, par exemple le thiophène. Ils peuvent contenir un ou plusieurs substituants tels que ceux définis pour R_7 .

R_1 signifie de préférence un groupe de formule IIc ou IId, en particulier de formule IIa ou IIb. R_2 signifie de préférence l'hydrogène et R_3 un groupe alkyle inférieur. R_6 signifie de préférence un groupe de formule IIIa. Les valeurs de p, s, u, v et w sont choisies avantageusement de manière à former un

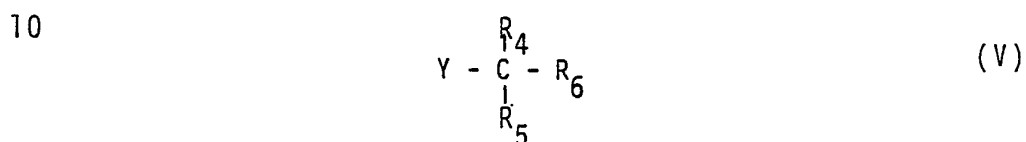
cycle à 7 ou de préférence à 6 ou 5 chaînons. Par halogène, on entend le fluor, le chlore ou le brome.

Les composés de formule I peuvent être préparés comme suit :

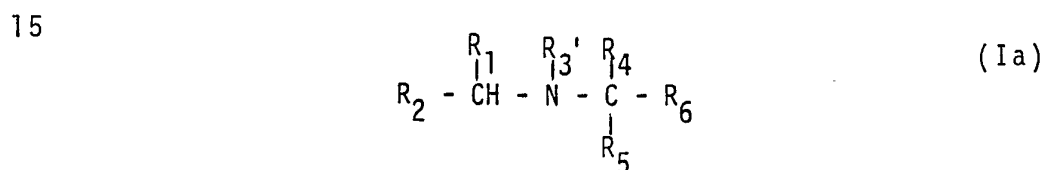
5 a) on fait réagir un composé de formule IV



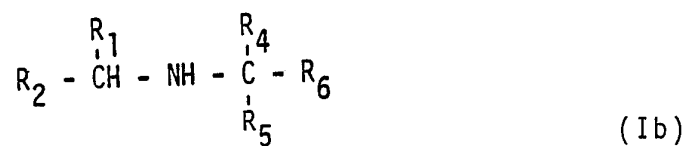
avec un composé de formule V



b) pour préparer les composés de formule Ia

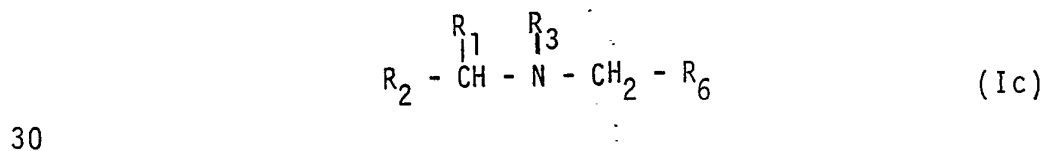


20 on introduit un groupe R_3' dans un composé de formule Ib

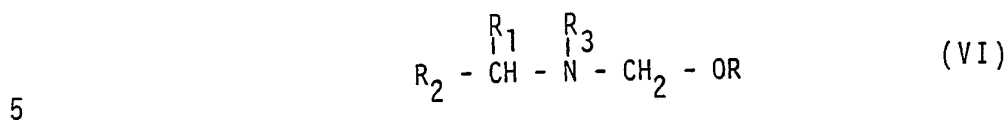


25

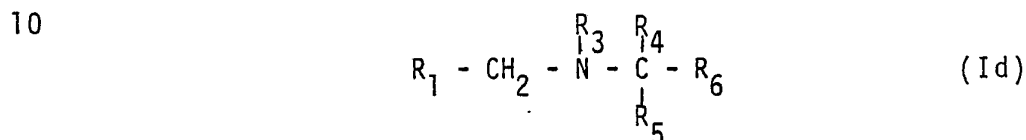
c) i) pour préparer un composé de formule Ic



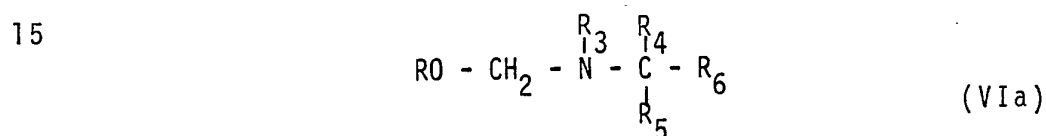
on fait réagir un composé de formule VI



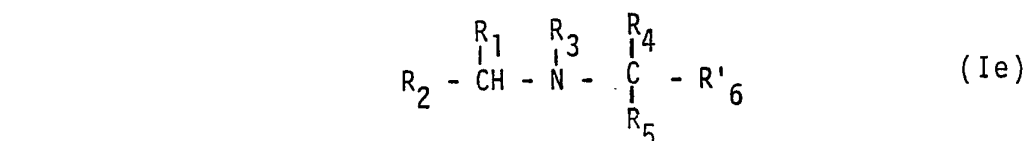
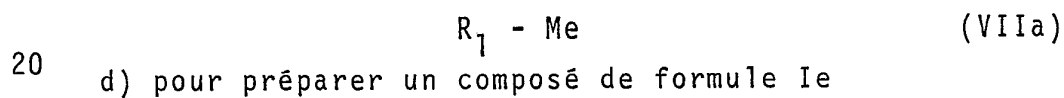
avec un composé de formule VII



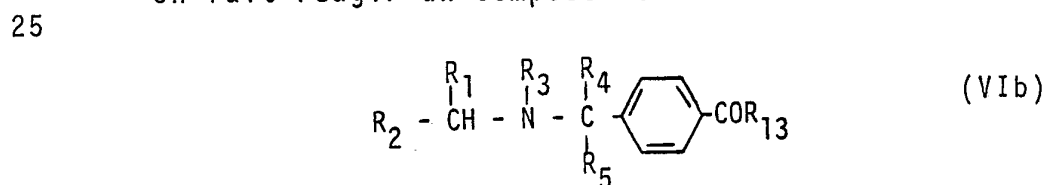
on fait réagir un composé de formule VIa



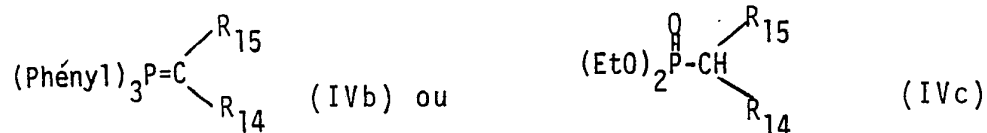
avec un composé de formule VIIa



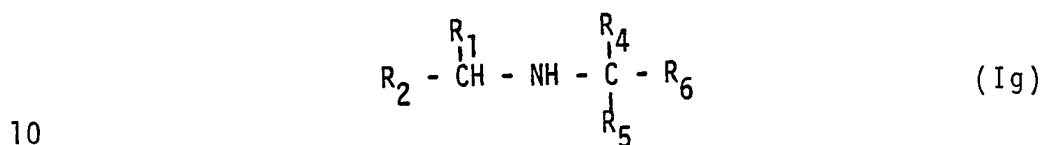
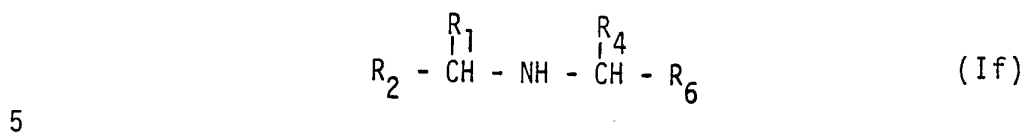
on fait réagir un composé de formule VIb



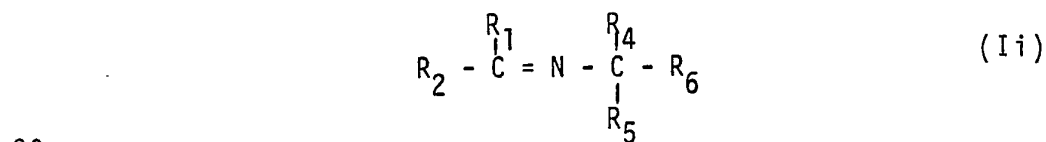
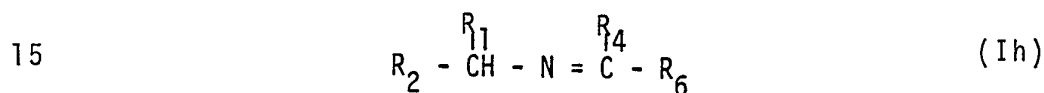
avec un réactif de Wittig de formule IVb ou IVc



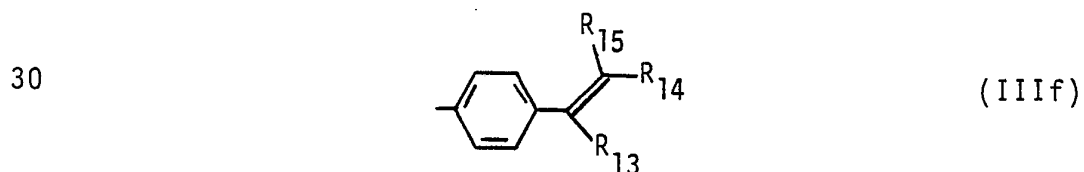
e) pour préparer un composé de formule If et Ig



on réduit une base de Schiff de formule Ih ou Ii



25 dans les formules précédentes R, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont les significations données pour la formule I, l'un des symboles Y représente un groupe éliminable et l'autre un groupe -NH-R₃, R'₃ représente un groupe cycloalkyle, halogénoalkyle ou alkyle inférieur, R représente un groupe alkyle inférieur, Me représente l'équivalent d'un métal et R'₆ représente un groupe de formule IIIIf



dans laquelle

R_{13} , R_{14} et R_{15} représentent indépendamment l'hydrogène
ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur,
phényle, phényl alcoxy, (alcoxy inférieur)-phényle,
5 (alkyl inférieur)-phényle, halogénophényle, un
halogène ou un hétérocycle éventuellement substitué,
et on récupère le composé ainsi obtenu sous forme libre
ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Le procédé a) est effectué selon les méthodes
10 classiques pour la préparation d'amines tertiaires
par condensation. Le procédé peut être effectué dans
un solvant inerte tel qu'un alcool inférieur, par
exemple l'éthanol, éventuellement en mélange avec de
l'eau, un hydrocarbure aromatique, par exemple le
15 benzène ou le toluène, un éther cyclique, par exemple
le dioxanne, ou un dialkylamide d'un acide carboxylique,
par exemple le diméthylformamide. On opère avantageu-
sement à une température comprise entre la température
ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel,
20 de préférence à la température ambiante. Le procédé
est effectué avantageusement en présence d'un agent
fixant les acides, par exemple un carbonate de métal
alcalin tel que le carbonate de sodium. Le groupe
éliminable est avantageusement l'iode ou de préférence
25 le chlore ou le brome ou un groupe sulfonyloxy orga-
nique contenant de 1 à 10 atomes de carbone, par
exemple un groupe alkyl-sulfonyloxy, contenant de
préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel qu'un groupe
métyloxy, ou un groupe alkylphénylsulfonyloxy, contenant
30 de préférence 7 à 10 atomes de carbone tel qu'un
groupe tosyloxy.

Le procédé b) peut être effectué selon les
méthodes classiques pour l'alkylation des amines secon-

daires , par exemple par alkylation directe avec un agent d'alkylation , par exemple avec un halogénure ou un sulfate, ou par alkylation réductrice, spécialement par réaction avec un aldéhyde approprié et
5 réduction simultanée ou subséquente. L'alkylation réductrice peut avantageusement être effectuée en faisant réagir un composé de formule Ib dans un solvant inerte , par exemple dans un alcanol inférieur tel que le méthanol, avec l'aldéhyde correspondant. La
10 réduction peut être effectuée par exemple avec un hydrure métallique complexe tel que NaBH_4 ou NaCNBH_3 comme agent de réduction. Elle peut également être effectuée en utilisant une solution aqueuse de NaH_2PO_3 (H. Loibner et coll. Tetrahedron Letters 1984, 2535)
15 ou l'acide formique qui peut servir simultanément d'agent de réduction et de milieu réactionnel.

Le procédé c) peut être effectué selon les méthodes classiques pour les réactions mettant en jeu des composés organométalliques . On opère de
20 préférence dans un solvant inerte, par exemple dans un éther, à une température comprise entre -20° et $+50^\circ\text{C}$.

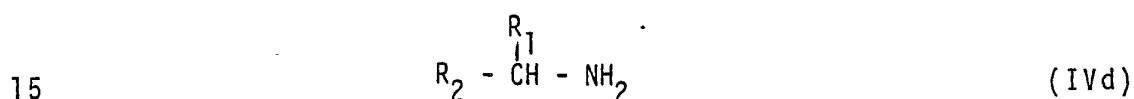
Le procédé d) peut être effectué selon les méthodes classiques pour les réactions de Wittig, de préférence dans un solvant aprotique tel qu'un
25 éther cyclique, par exemple le tétrahydrofuranne, ou un hydrocarbure aromatique, par exemple le toluène, entre 20°C et le point d'ébullition au mélange réactionnel.

La réduction selon le procédé e) peut être
30 effectuée avec un hydrure complexe tel que NaBH_4 . On opère de préférence dans un solvant inerte ou par exemple dans un alcanol inférieur tel que le méthanol, à la température ambiante.

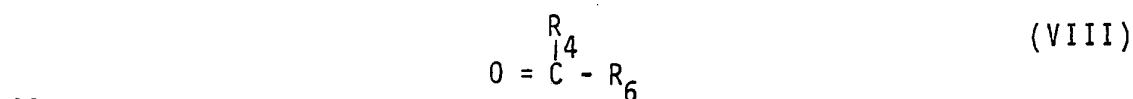
Les produits finals peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. Les composés de formule I sous forme de bases libres peuvent être transformés en sels, et vice versa. Les sels d'addition d'acides appropriés sont le chlorhydrate, l'hydrogénéofumarate et le naphthalène-1,5-disulfonate.

Les produits de départ de formule VI et VIA peuvent être préparés en faisant réagir l'amine correspondante de formule IV avec le formaldéhyde et un alcool inférieur de formule ROH.

Les composés de formule I_h peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule IVd

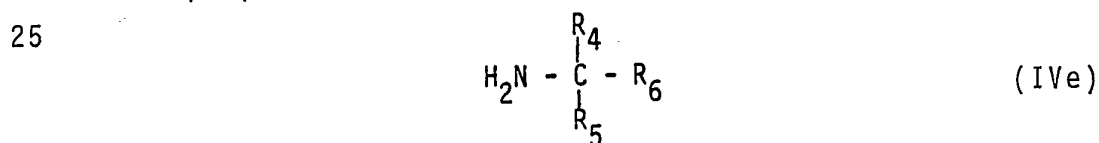


avec un composé de formule VIII

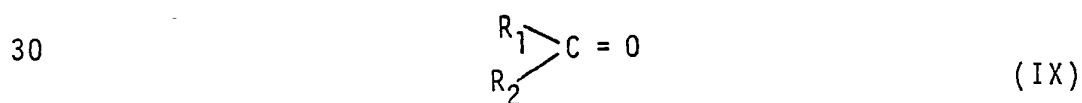


dans lesquelles R_1 , R_2 , R_4 et R_6 ont les significations données précédemment.

Les produits de départ de formule I_i peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule IVe



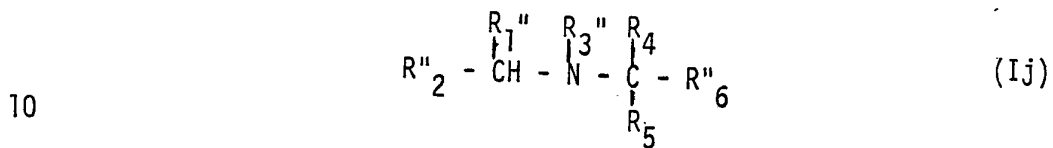
avec un composé de formule IX



Les autres produits intermédiaires sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue aux procédés connus ou par exemple comme décrits dans les exemples.

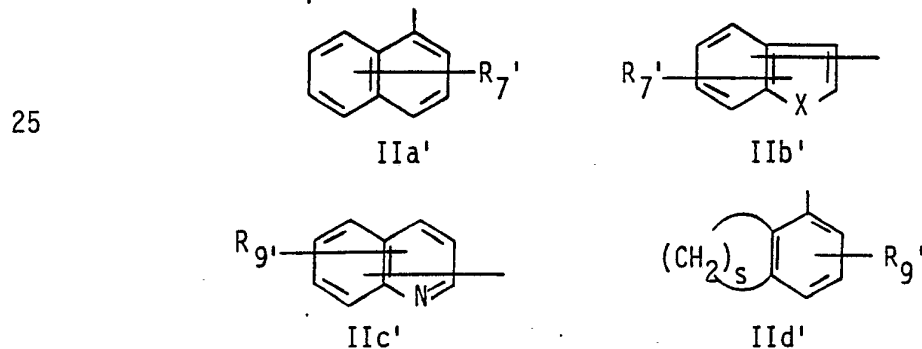
5 Certains composés de formule I sont nouveaux et font également partie de la présente invention.

Ces composés correspondent à la formule Ij



dans laquelle R_4 et R_5 ont les significations données précédemment et R''_1 , R''_2 , R''_3 et R''_6 ont respectivement les mêmes significations que R_1 , R_2 , R_3 et R_6 , avec les

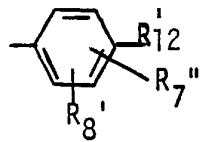
- 15 conditions que
- a) lorsque R''_1 représente un groupe naphthyle, R''_2 , R''_3 , R_4 et R_5 représentent l'hydrogène et R''_6 représente un groupe de formule IIIa dans laquelle R_8 est l'hydrogène, alors R_{12} et R_7 ne signifient pas tous les deux un halogène et R_{12} ne signifie pas un halogène ou
- 20 un groupe méthyle lorsque R_7 est l'hydrogène,
- b) lorsque R''_1 représente un groupe de formule



30 dans lesquelles R'_7 et R'_9 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou un halogène et s est le nombre 3, 4 ou 5, R''_2 représente l'hydrogène ou

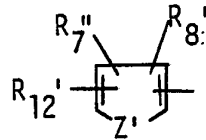
un groupe alkyle inférieur, X représente l'oxygène, le soufre ou l'azote et R_4 et R_5 représentent l'hydrogène, alors R_6'' ne signifie pas un groupe de formule.

5



(IIIa')

ou



(III d')

10 dans lesquelles Z' est l'oxygène ou le soufre, R_7'' est l'hydrogène, R_8' est l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur et R_{12}' est l'hydrogène, un groupe alkyle, cycloalkyle ou halogénoalkyle ou un halogène,

sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

15

Les composés préférés pour l'utilisation comme antifongiques et fongicides, sont ceux de formule Ij tels que définis ci-dessus.

D'autres composés de formule I préférés sont ceux dans lesquels

20

a) R_1 et R_2 forment ensemble un groupe de formule IIg où p signifie 1,2 ou 3, ou bien R_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_1 représente un groupe de formules IIa à IIf dans lesquelles R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre,

25

l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur et R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, R_{10} et R_{11} représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène

30

ou un groupe alkyle inférieur, trifluorométhyle, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur, l'un des symboles R_{10} et R_{11} devant avoir une signification autre que l'hydrogène lorsque l'autre signifie l'hydrogène,

un halogène ou un groupe alcoxy inférieur, X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe imino, alkylimino inférieur ou $-\text{CH}_2-$, u signifie 3, 4 ou 5 et v signifie 3, 4, 5 ou 6, et dans le groupe de formule II d un ou deux des groupes CH_2 peut être remplacé par l'oxygène ou le soufre, R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente l'hydrogène ou un groupe cycloalkyle, halogénoalkyle ou alkyle et R_6 représente un groupe de formules III a à III e dans lesquelles R_7 et R_8 ont les significations données ci-dessus, w signifie 2, 3, 4, 5 ou 6, Z signifie l'oxygène, le soufre ou un groupe $\text{N}-R_3$ où R_3 a la signification donnée ci-dessus, et R_{12} représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkylalkyle, alcoxy inférieur, alkylthio inférieur, phényle, phénylalkyle, trialkylsilyle, dialkylphénylsilyle ou un halogène, les groupes alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkylalkyle, phényle et phénylalkyle pouvant être substitués par des groupes alcoxy inférieurs, et pouvant éventuellement être fixés par l'intermédiaire d'un groupe carbonyle, ou bien

b) R_1 représente un groupe de formules II a à II f tel que défini sous a), R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-(\text{CH}_2)_u-$ où u est un nombre entier de 1 à 8 et R_4 , R_5 et R_6 ont les significations données ci-dessus.

D'autres composés de formule I préférés

sont ceux dans lesquels

- a) R_1 représente un groupe de formule II a ou II b,
 b) R_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, en particulier l'hydrogène,
 c) R_3 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, en particulier un groupe alkyle inférieur, et

d) R_6 représente un groupe de formule IIIa
 où
 R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre,
 l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy inférieur,
 5 en particulier l'hydrogène, X représente un groupe
 $-O-CH_2$, l'oxygène ou le soufre, en particulier le soufre,
 R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre,
 l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, en particu-
 10 lier l'hydrogène, R_{12} représente un groupe alkyle,
 alcényle, alcynyle, cycloalkylalkyle, alcoxy inférieur,
 alcoxycarbonyle inférieur, alkylthio inférieur, phényle,
 phénylalkyle, trialkylsilyle, dialkylphénylsilyle ou
 un halogène, les groupes alkyle, alcényle, alcynyle,
 cycloalkylalkyle, phényle et phénylalkyle pouvant être
 15 substitués par un groupe phényle, alcoxy infé-
 rieur, alkylthio inférieur, phényl alcoxy, (alcoxy in-
 férieur)-phényle, (alkyl inférieur)-phényle, halogéno-
 phényle, un halogène ou un hétérocycle éventuellement
 20 substitué, et pouvant éventuellement être fixés par l'in-
 termédiaire d'un groupe carbonyle.

D'autres composés de formule I préférés
 sont ceux dans lesquels R_1 et R_2 forment ensemble un
 groupe de formule IIg dans lequel p signifie 1, 2 ou 3,
 ou bien R_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle
 25 inférieur et R_1 représente un groupe de formule IIa,
 IIb, IIc, IID ou IIE dans lesquelles R_7 et R_8 représentent,
 indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène
 ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy
 inférieur et R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou
 30 un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, R_{10}
 et R_{11} représentent, indépendamment l'un de l'autre,
 l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur,
 trifluorométhyle, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur,

l'un des symboles R_{10} et R_{11} devant être autre que l'hydrogène lorsque l'autre signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy inférieur, X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe imino, alkylimino inférieur, $-O-CH_2-$ ou $-CH_2-$, s signifie 3, 4 ou 6 et v signifie 3, 4, 5 ou 6, et un ou deux des groupes CH_2 dans la formule IIId pouvant être remplacés par l'oxygène ou le soufre, R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente l'hydrogène ou un groupe cycloalkyle, halogénoalkyle ou alkyle et R_6 représente un groupe de formule IIIa, IIIb, IIIc, IIId ou IIIe, dans lesquelles R_7 et R_8 ont les significations données ci-dessus, w signifie 2, 3, 4, 5 ou 6, Z représente l'oxygène, le soufre ou $N-R_3$ où R_3 est tel que défini ci-dessus, et R_{12} est tel que défini pour la formule I, ou bien R_1 représente un groupe de formule IIa à IIe, R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_u-$ où u est un nombre entier de 1 à 8, et R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule I possèdent d'intéressantes propriétés chimiothérapeutiques et peuvent par conséquent être utilisés en thérapeutique comme médicaments. En particulier, ils exercent une activité antifongique par application locale ou par administration par voie orale. Cette activité a été mise en évidence sur diverses familles et espèces de mycètes, par exemple *Trichophyton* spp., *Aspergillus* spp., *Microsporum* spp., *Sporothrix schenckii* et *Candida* spp., in vitro dans les essais de dilution en série à des concentrations allant de 0,003 à 50 $\mu\text{g/ml}$ et in vivo dans le modèle expérimental de mycose dermique chez le cobaye et dans le modèle d'infection disséminée ou d'infection intra-vaginal / intra-utérin. Dans le

modèle expérimental de mycose dermique, on frictionne quotidiennement pendant 7 jours la surface de peau infectée avec la substance à essayer dans du polyéthylèneglycol. On observe une activité anti-fongique

5 à des concentrations comprises entre 0,1 et 2%.

L'activité par voie orale a été observée in vivo sur la trichophytie du cobaye à des doses comprises entre environ 2 et 70 mg/kg.

Grâce à ces propriétés, les composés de

10 formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme médicaments, en particulier comme anti-fongiques. Pour cette utilisation, une dose quotidienne appropriée sera comprise entre 70 et 2000 mg de substance active, administrée avantageusement en doses fractionnées 1 à

15 4 fois par jour sous forme de doses unitaires, ou sous une forme à libération prolongée. Les doses unitaires appropriées, par exemple pour l'administration par voie orale, contiennent entre 17,5 et 1000 mg de substance active.

20 Les composés de formule I peuvent être utilisés à l'état de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique. De tels sels présentent le même ordre d'activité que les bases libres correspondantes. Les

25 sels appropriés sont par exemple le chlorhydrate, l'hydrogénofumarate et le naphthalène-1,5-disulfonate.

L'invention concerne les composés de formule Ij et I, sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation respectivement

30 comme médicaments et comme médicaments systémiques, en particulier respectivement comme anti-fongiques et anti-fongiques systémiques.

Les composés de formule Ij et I peuvent être utilisés sous forme respectivement d'une composition pharmaceutique et d'une

composition pharmaceutique systémique contenant la substance active en association avec des véhicules ou diluants acceptables du point de vue pharmaceutique. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent se présenter par
 5 exemple sous forme de comprimés, de gélules, de crèmes, de teintures ou de préparations injectables, destinés à être administrés par voie orale, topique, intra-veineuse ou parentérale.

Les composés de formule I, sous forme
 10 libre ou sous forme de sels ou de complexes métalliques acceptables en agriculture, sont également appropriés pour combattre les champignons phytopathogènes. Cette activité fongicide a été mise en évidence, entre autre, dans des essais in vivo contre *Uromyces appendiculatus* (rouille du
 15 haricot) sur des haricots à rames ainsi que contre d'autres champignons des rouilles (par exemple *Hemileia*, *Puccinia*), sur le café, le blé, le lin et les plantes ornementales (par exemple le géranium et les gueules-de-loup), et contre *Erysiphe cichoracearum* sur le con-
 20 combre, ainsi que contre d'autres oïdiums (par exemple *E. Graminis* f. sp. tritici, *E. gram.* f. sp. hordei, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula recator*) sur le blé, l'orge, les pommes de terre et la vigne.

Les exemples suivants illustrent l'inven-
 25 tion sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius.

Exemple 1

N-(5,7-difluoro-1-naphthylméthyl)-N-méthyl-4-tert.-butyl-
 30 benzylamine

A un mélange de 0,3 g de N-méthyl-4-tert.-butylbenzylamine, de 0,25 g de carbonate de potassium et de

5 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte 0,4 g de 5,7-difluoro-1-bromométhyl-naphtalène et on agite le mélange pendant la nuit à la température ambiante. On élimine ensuite le solvant sous pression réduite et on répartit le résidu entre de l'éther et de l'eau. Après séchage et évaporation de la phase organique, on chromatographie le produit sur gel de silice (éluant : hexane /acétate d'éthyle 95:5), ce qui donne le produit à l'état pur sous forme d'une huile.

Exemple 2

N-(4-tert.-butyl-1-cyclohexénylméthyl)-1-naphtylméthylamine

On chauffe pendant 4 heures à 70° 2 g de 4-tert.-butyl-1-cyclohexèncarbaldéhyde, 1,9 g de 1-naphtylméthylamine et 15 ml de toluène avec un tamis moléculaire de 4 Å. On filtre le mélange, on lave le produit solide à l'éther et on évapore le filtrat. On dissout le résidu dans 30 ml de méthanol absolu et on fait réagir pendant une demi-heure avec deux parties chacune de 0,5 g de borohydrure de sodium. On agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante, on l'évapore et on répartit le résidu entre de l'eau et du dichlorométhane. On dissout la phase organique dans un peu de méthanol, on fait réagir avec un excès d'acide chlorhydrique méthanolique et on évapore à sec. On recristallise le résidu dans un mélange d'isopropanol et d'éther. Par traitement avec de la soude caustique 1N et extraction à l'éther, on obtient la base du composé du titre à l'état pur, sous forme d'une huile; le chlorhydrate fond à 153-155°.

Exemple 3N-(4-tert.-butyl-1-cyclohexénylméthyl)-N-(1-naphtyl-méthyl)méthylamine

On fait réagir 0,8 g de N-(4-tert.-butyl-1-cyclo-
 5 hexénylméthyl)-1-naphtylméthylamine avec 13 ml d'une
 solution 1N de NaH_2PO_3 et on amène en solution par
 addition de 15 ml de dioxanne. Après addition de 1,1 ml
 d'une solution à 37% de formaline, on chauffe le mélange
 à 60° pendant une demi-heure, on l'alcalinise avec de
 10 la soude caustique et on l'extrait à l'éther. Après
 séchage et évaporation de la phase organique, on
 obtient le produit à l'état pur sous forme d'une huile.

Exemple 4N-méthyl-N-(1-naphtylméthyl)-4-(2-phényl-2-propyl)benzyl-
 15 amine

On prépare un réactif de Grignard à partir de
 3 g de 2-(4-bromophényl)-2-phénylpropane et 265 mg de
 magnésium dans 25 ml d'éther. On ajoute goutte à goutte,
 à la température ambiante et sous agitation vigoureuse,
 20 2,5 g de N-éthoxyméthyl-N-méthyl-1-naphtylméthylamine
 dans 5 ml d'éther et on chauffe le mélange au reflux
 pendant 4 heures. Après addition d'une solution
 saturée de chlorure de sodium et agitation pendant
 une demi-heure, on extrait la phase aqueuse à l'éther.
 25 Les phases organiques combinées sont séchées et le
 solvant est éliminé par distillation. Par chromatographie
 sur colonne de gel de silice (éluant : toluène/acétate
 d'éthyle 95/5), on obtient le produit à l'état pur
 sous forme d'une huile.

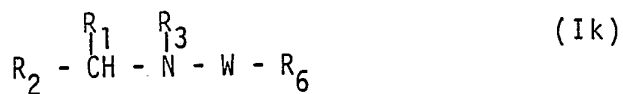
30

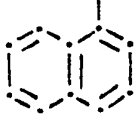
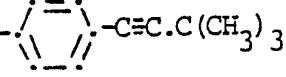
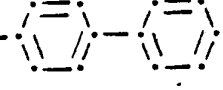
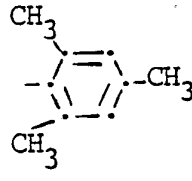
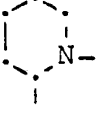
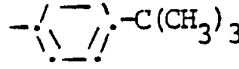
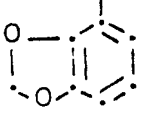
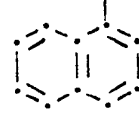
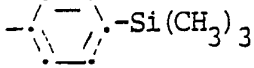
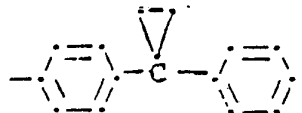

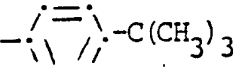

Exemple 5N-méthyl-N-(1-naphtylméthyl)-4-[(1-(4-méthoxyphényl)-
 éthényl]benzylamine


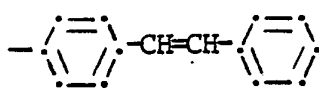
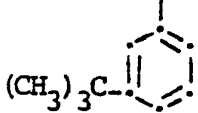
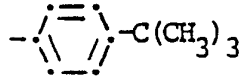


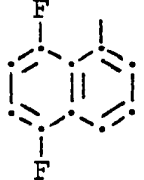

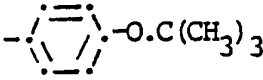
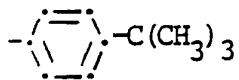
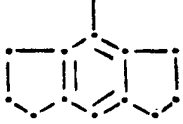

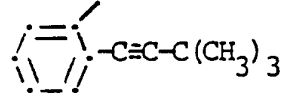
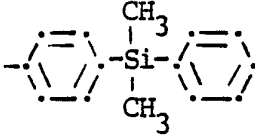
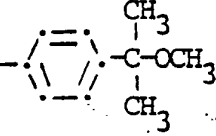
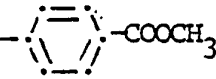
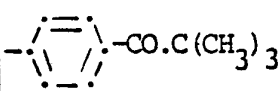
On agite pendant 15 minutes à la température ambiante 1,37 g de bromure de méthyltriphénylphosphonium /amidure de sodium dans 5 ml de toluène. On ajoute ensuite 1 g de N-méthyl-N-(1-naphtylméthyl)-4-(4-méthoxy-
 5 benzoyl)benzylamine et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure et demie. Après concentration, on reprend le résidu dans de l'éther, on filtre, on concentre le filtrat et on le chromatographie sur gel de silice avec du toluène.
 10 On obtient ainsi le composé du titre sous forme d'une huile.


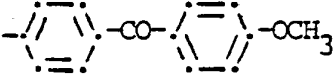
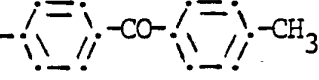
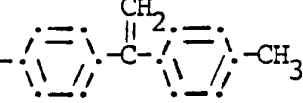
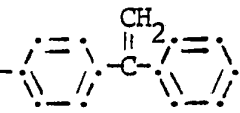
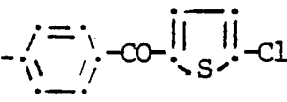
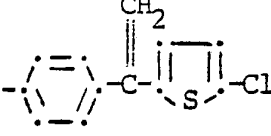
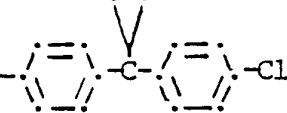
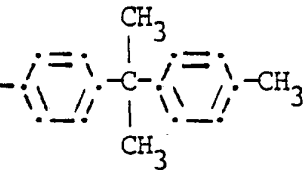
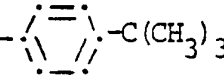
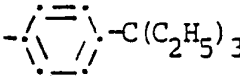
En procédant de manière analogue à celle décrite aux exemples 1 à 5 , on obtient les composés de formule Ik suivants :


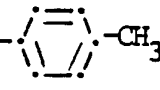


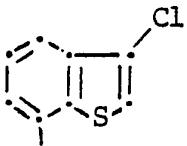
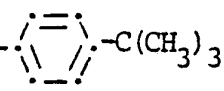

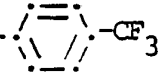
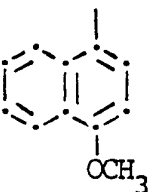
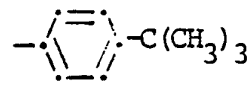
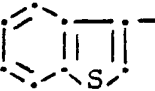
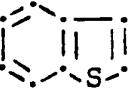
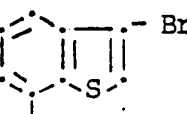
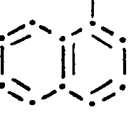
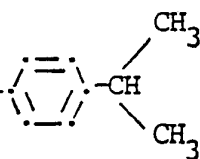
15


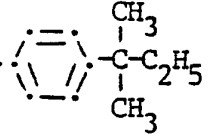
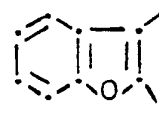
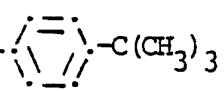

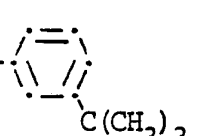

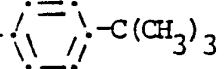
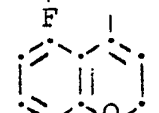

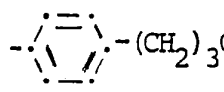
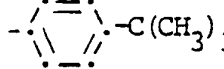


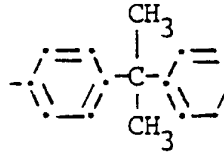
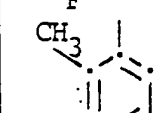
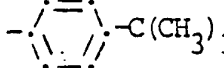
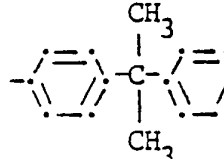
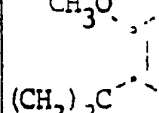
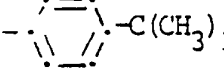


Ex :	R ₁	R ₂	R ₃	W	R ₆	
6		H	CH ₃	-CH ₂ -		huile
7	- " -	H	CH ₃	- " -		huile
8	- " -	H	CH ₃	- " -		huile
9	- " -			- " -		huile
10		H	CH ₃	- " -	- " -	huile
11		H	CH ₃	- " -		huile
12	- " -	H	CH ₃	- " -		huile
13			H	- " -		F = 68-72°
14	- " -		CH ₃	- " -	- " -	huile
15		H	CH ₃	-CH- CH ₃	- " -	huile

16		H	CH ₃	-CH ₂ -		F = 90-95°
17		H	CH ₃	"		huile
18		H			"	huile
19		H	CH ₃	"	"	huile
20		H	CH ₃	"		F = 88,5°
21	"	H	-CH ₂ CH ₂ F	"		huile
22		H	CH ₃	"	"	huile
23		H	CH ₃	"		huile
24	"	H	CH ₃	"		huile
25	"	H	CH ₃	"		huile
26	"	H	CH ₃	"		huile
27	"	H	CH ₃	"		huile

28		H	CH ₃	-CH ₂ -		huile
29	- " -	H	CH ₃	-"		huile
30	- " -	H	CH ₃	-"		huile
31	- " -	H	CH ₃	-"		huile
32	- " -	H	CH ₃	-"		huile
33	- " -	H	CH ₃	-"		huile
34	- " -	H	CH ₃	-"		huile
35	- " -	H	CH ₃	-"		huile
36	- " -	H	CH ₃	-"		huile (Chlorhydrate F=205-207°)
37	- " -	H	CH ₃	-"		huile

38		H	CH ₃ -CH ₂ -		huile
39	- " -	H	CH ₃ -		huile
40	- " -	H	CH ₃ -		huile
41		H	CH ₃ -		huile
42		H	C ₂ H ₅ -	- " -	huile (Chlorhydrate F=182-184°)
43	- " -	H	CH ₃ -		huile
44		H	CH ₃ -		huile
45		H	CH ₃ -	- " -	huile
46		H	CH ₃ -	- " -	huile
47		H	CH ₃ -	- " -	huile
48		H	H-		huile
49	- " -	H	CH ₃ -	- " -	huile

50		H	CH ₃	-CH ₂ -		huile (Chlorhydrate F = 169-171°)
51		H	CH ₃	-"		huile
52		H	CH ₃	-"		huile
53		H	CH ₃	-"		huile (Chlorhydrate F = 210-214°)
54		H	CH ₃	-"	- " -	huile
55		H	H	-"		huile
56	- " -	H	CH ₃	-"	- " -	huile
57	- " -	H	H	-"		huile
58		H	CH ₃	-"	- " -	huile
59		H	CH ₃	-"		huile
60		H	CH ₃	-"		huile
61	- " -	H	CH ₃	-"		huile
62		H	CH ₃	-"		huile

63		H	CH ₃	-CH ₂ -		huile
64		H	CH ₃	-"-	- " -	huile
65		H	CH ₃	-"-	- " -	huile (Chlorhydrate F=186-189°)
66		H	CH ₃	-"-	- " -	huile
67		H	CH ₃	-"-	- " -	huile
68	- " -	H	CH ₃	-"-		huile
69		H	CH ₃	-"-	- " -	huile
70		H	CH ₃	-"-	- " -	huile
71		H	CH ₃	- " -		huilé
72	- " -	H	CH ₃	-"-		huile

Les produits de départ peuvent être préparés
comme suit :

A) bromure de 4-(3,3-diméthyl-1-butynyl)benzyle (pour
l'exemple 6)

5 On chauffe pendant 8 heures au reflux 3,35 g
de 4-(3,3-diméthyl-1-butynyl)toluène, 3,47 g de N-bromo-
succinimide et 100 mg de peroxyde de dibenzoyl dans
50 ml de tétrachlorure de carbone. On filtre le mélange
10 et on élimine le solvant sous vide. Le produit pur
est obtenu sous forme d'une huile après chromatographie
sur gel de silice en utilisant l'hexane comme éluant.

De manière analogue au procédé A), on obtient
les composés suivants sous forme d'huiles :

- B) 4-bromométhyl-4'-méthylbenzophénone (pour l'exemple 29).
15 C) 2-(4-bromométhylphényl)-2-(4-toluène) propane (pour
l'exemple 35).
D) bromure de 3-tert.-butylbenzyle (pour les exemples 17 et 52).
E) bromure de 2-(3,3-diméthyl-1-butynyl)benzyle (pour
l'exemple 23).
20 F) bromure de 4-(2-méthoxy-2-propyl)benzyle (pour
l'exemple 25).
G) 3-(bromométhyl)-6-tert.-butylpyridine (pour l'exemple
72).
H) N-méthyl-4-phénylbenzylamine (pour l'exemple 7)

25 On agite pendant la nuit à la température
ambiante 10 g de 4-biphénylcarbaldéhyde et 40 ml
de méthylamine éthanolique à 33% avec un tamis molé-
culaire de 4 Å. On filtre le mélange réactionnel
et on le concentre sous vide. On traite le résidu
30 dans 60 ml d'éthanol par 2 g de borohydrure de
sodium et on agite pendant 3 heures. On élimine le
solvant sous vide, on répartit le résidu entre de
l'éther et de l'eau, on sèche la phase organique

et on la concentre. La base pure est obtenue sous forme d'une huile après chromatographie sur gel de silice avec un mélange 9/1 de dichlorométhane et d'éthanol comme éluant.

5 De manière analogue au procédé H), on peut obtenir les composés suivants sous forme d'une huile :

I) N-(2,3-méthylènedioxybenzyl)-méthylamine (pour l'exemple 10).

10 J) 1-(naphtylméthyl)-cyclopropyl-amine (pour l'exemple 18).

K) N-méthyl-2,3-diméthylbenzylamine (pour les exemples 60 et 61).

L) N-éthoxyméthyl-N-méthyl-1-naphtylméthylamine (pour les exemples 4, 37, 50 et 71).

15 Tout en refroidissant par de la glace, on traite 21 g de N-méthyl-1-naphtylméthylamine et 9 g d'éthanol absolu par 3,6 g de paraformaldéhyde ajouté par portions et on agite le mélange pendant 1 heure à la température ambiante. On traite le mélange réactionnel par du dichlorométhane, on le filtre et on le
20 concentre. On obtient le produit à l'état pur sous forme d'une huile jaune pâle après distillation sous vide (1,3 mbar / 135-138°).

25 M) N-(5,7-difluoro-1-naphtylméthyl)méthylamine (pour les exemples 1 et 59)

a) Acide 4-(2,4-difluorophényl)-4-oxo-butyrrique

30 On traite à 38° 11,4 g de 1,3-difluorobenzène et 28 g de chlorure d'aluminium dans 75 ml de dichlorométhane par 10 g d'anhydride succinique ajouté en petites portions et on chauffe ensuite au reflux pendant 6 heures. On verse le mélange dans de la glace et de l'acide chlorhydrique, on le traite par du dichlorométhane et on l'agite

pendant une demi-heure. On sépare les phases, on extrait la phase aqueuse avec du dichlorométhane et on agite les phases organiques réunies avec la soude caustique diluée. On lave la solution alcaline aqueuse avec de l'éther et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On essore le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche (F = 113-115°).

b) Acide 4-(2,4-difluorophényl)butyrique

10 Pendant 10 minutes, on agite vigoureusement 50 g de zinc, 50 g de chlorure de mercure (II), 2,5 ml d'acide chlorhydrique concentré et 75 ml d'eau. On sépare le liquide par décantation et on traite l'amalgame de zinc par 30 ml d'eau, 75 ml d'acide
15 chlorhydrique concentré, 3ml d'acide acétique et 16 g d'acide 4-(2,4-difluorophényl)-4-oxo-butyrique. On chauffe le mélange au reflux pendant 8 heures, 10 ml d'acide chlorhydrique concentré étant ajoutés toutes les 2 heures. On élimine la
20 phase organique, on décante la solution aqueuse pour la séparer du zinc, on l'extrait avec du toluène et on lave les phases organiques réunies à l'eau, on les sèche et on les concentre. On dissout le résidu dans un excès de soude
25 caustique 1N, on ajoute 200mg de palladium sur charbon actif et on hydrogène pendant 36 heures à la température ambiante et sous pression normale. On filtre le mélange, on l'acidifie et on l'extrait avec de l'éther. Le produit brut cristallin peut
30 être purifié par distillation dans un tube à boules à 0,13 mbar / 120°; F = 45- 47°.

c) 5,7-difluoro-1-tétralone

On agite à 60° 120 g d'acide polyphosphorique et 12 g de pentoxide de phosphore jusqu'à ce que le mélange soit homogène. On ajoute ensuite 43 g
5 d'acide 4-(2,4-difluorophényl)butyrique, on agite le mélange pendant 1 heure et demie à 80°, on le verse ensuite sur un mélange d'eau et de glace et on l'extrait à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution
10 de carbonate de sodium et une solution de chlorure de sodium, séchées, agitées avec un peu de charbon actif et évaporées. Le produit brut peut être purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 4:1) ou
15 par sublimation sous vide à 0,65 mbar / 100°; F = 89-91°.

d) 5,7-difluoro-1-méthyl-1-tétralol

A un réactif de Grignard préparé à partir de 0,34 g de magnésium et de 2 g d'iodure de méthyle
20 dans de l'éther, on ajoute une solution de 2 g de 5,7-difluoro-1-tétralone dans 20 ml d'éther. Après chauffage au reflux pendant 2 heures et demie, on verse le mélange sur un mélange de glace et de solution saturée de chlorure d'ammonium et on
25 l'agite pendant une demi-heure. On extrait la phase aqueuse avec de l'éther et on la purifie. Après chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène/ acétate d'éthyle 9:1), on obtient le produit pur sous forme d'une huile incolore.

30 e) 5,7-difluoro-1-méthyl-naphtalène

On chauffe au reflux pendant 5 heures 2,5 g de 5,7-difluoro-1-méthyl-tétralol, 3,6 g de tri-

phénylméthanol et 2,6 g d'anhydride trifluoroacétique dans 16 ml d'acide trifluoroacétique. On verse le mélange dans de l'eau et de la glace et on l'extrait avec du dichlorométhane. On lave la phase organique à neutralité avec une solution de bicarbonate de sodium, on la sèche et on la concentre. Le produit brut huileux peut être purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane).

10 f) 5,7-difluoro-1-bromométhylnaphtalène

On chauffe au reflux pendant 4 heures et demie 1,35 g de 5,7-difluoro-1-méthylnaphtalène dans 10 ml de tétrachlorure de carbone avec 1,4 g de N-bromosuccinimide et 50 mg de peroxyde de dibenzoyle. Après avoir refroidi le mélange, on le filtre et on élimine le solvant sous vide. Le produit brut cristallin est suffisamment pur pour la réaction suivante ; F = 74-76,5°.

20 g) N-(5,7-difluoro-1-naphtylméthyl)méthylamine

A 15 ml d'une solution de méthylamine éthanolique à 35%, on ajoute lentement goutte à goutte, sous refroidissement, 2,3 g de 5,7-difluoro-1-bromométhylnaphtalène dissous dans 10 ml d'éthanol. Après 1 heure, on arrête de refroidir et on agite le mélange pendant la nuit à la température ambiante. On élimine ensuite le solvant sous vide, on reprend le résidu dans de l'acide chlorhydrique 2N, on lave la phase aqueuse avec de l'éther et on l'alcanilise avec du carbonate de potassium solide. Par extraction à l'éther, on obtient le composé du titre sous forme d'une huile incolore; le chlorhydrate fond à 224-228°.

N) 5,8-difluoro-1-bromométhylnaphtalène (pour l'exemple 19)

a) 5,8-difluoro-4-méthyl-1-tétralol

On dissout 5 g de 5,8-difluoro-4-méthyl-1-tétralone dans 75 ml de méthanol et on ajoute par petites portions 1 g de borohydrure de sodium. Après 2 heures à la température ambiante, on concentre le mélange et on répartit le résidu entre de l'eau et de l'éther. On extrait la phase aqueuse à l'éther et on sèche et concentre les phases organiques réunies. Après recristallisation dans du n-hexane, on obtient le produit pur sous forme de cristaux incolores; F = 73—75°.

b) 5,8-difluoro-1-méthylnaphtalène

On chauffe pendant 5 heures au reflux 3 g de 5,8-difluoro-4-méthyl-1-tétralol avec 1 g de soufre. Le mélange froid est dilué à l'éther, filtré et le solvant éliminé à 0°. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane).

c) 5,8-dichloro-1-bromométhylnaphtalène

En procédant de manière analogue à celle décrite sous 1f), on obtient le produit pur après chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 98/2).

0) (5-fluoro-1-naphtylméthyl)méthylamine (pour les exemples 53 et 65)

a) 5-fluoro-1-naphtaldéhyde

On dissout 1,95 g de 5-fluoro-1-naphtonitrile dans 40 ml de toluène anhydre et on refroidit la solution à -30°. A cette température, on ajoute goutte à goutte 11 ml d'hydruure de diisobutyl-aluminium (20% dans le toluène) et on continue d'agiter pendant

2 heures sans refroidissement . On sépare les phases, on extrait la phase aqueuse avec du toluène, on sèche les phases organiques réunies et on les concentre. Après cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient le produit à l'état pur sous forme de cristaux incolores; F = 93°.

b) (5-fluoro-1-naphtylméthyl)méthylamine

Le composé est obtenu sous forme d'une huile incolore à partir du 5-fluoro-1-naphtaldéhyde et de méthylamine, en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 2.

P) Bromure de 4-(diméthylphénylsilyl)benzyle (pour l'exemple 24)

a) 4-(diméthylphénylsilyl)toluène

On dissout 5 g de bromotoluène dans 30 ml de tétrahydrofur et on traite lentement à -65° par une quantité équimolaire de butyllithium dans de l'hexane. Après 30 minutes à -65°, on ajoute goutte à goutte 5 g de diméthylphénylchloro-silane et on arrête de refroidir. Après 2 heures à la température ambiante, on verse le mélange dans un mélange d'eau et de glace, on l'extrait avec du chlorométhane et on le distille dans un tube à boules (0,13 mbar/95°).

b) Bromure de 4-(diméthylphénylsilyl)benzyle

On procède de manière analogue à celle décrite sous A), ce qui donne un produit brut qui peut être utilisé sans purification pour la réaction suivante.

Q) 1-phényl-1-(4-bromométhylphényl)éthylène (pour l'exemple 31)

a) 1-méthoxy-1-phényl-1-tolyléthane

On agite pendant la nuit, 2 g de 1-phényl-1-tolylethanol avec 0,56 g de NaH à 80% dans 50 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 3,7 g d'iodure de méthyle et on continue d'agiter pendant 6 heures. On traite le mélange par du HCl aqueux, on l'extrait avec du dichlorométhane et on purifie le produit huileux sur gel de silice avec du cyclohexane comme éluant.

b) 1-phényl-1-(4-bromométhylphényl)éthylène

En procédant de manière analogue à celle décrite sous A) et en utilisant comme produit le 1-méthoxy-1-phényl-1-tolyléthane, on obtient le composé du titre sous forme d'une huile.

R) 5-chloro-2-(4-bromométhylbenzoyl)thiophène (pour l'exemple 32)

a) 5-chloro-2-(4-méthylbenzoyl)thiophène

A une suspension de 5,17 g de $AlCl_3$ dans 1,2 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, sous refroidissement, 3,84 g de 2-chlorothiophène et 5 g de chlorure de p-toluyle. Après avoir agité pendant 1 heure et demie à la température ambiante, on traite le mélange par du HCl aqueux, on l'extrait avec du dichlorométhane et on purifie le produit huileux par chromatographie sur gel de silice en utilisant le toluène comme éluant.

b) 5-chloro-2-(4-bromométhylbenzoyl)thiophène

En procédant de manière analogue à celle décrite sous A) et en utilisant comme produit de départ le 5-chloro-2-(4-méthylbenzoyl)thiophène, on obtient le composé du titre sous forme d'une huile.

S) 1-(4-chlorophényl)-1-(4-aminométhylphényl)cyclopropane (pour l'exemple 34)

à) 1-(4-chlorophényl)-1-(4-cyanophényl)éthylène

5 En procédant de manière analogue à l'exemple 5) et en utilisant comme produit de départ la 4-chloro-4'-cyanobenzophénone, on obtient un produit huileux qui peut être utilisé directement pour la réaction suivante.

b) 1-(4-chlorophényl)-1-(4-cyanophényl)cyclopropane

10 On traite 600 mg de poudre de cuivre par 10 mg d'iode dans 10 ml de toluène, on ajoute 1,2 g de diiodométhane et 500 mg de 1-(4-cyanophényl)-1-(4-chlorophényl)-éthylène, on chauffe le mélange pendant 140 heures au reflux puis on le filtre
15 et on concentre le filtrat. Le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice en utilisant le toluène comme éluant.

c) 1-(4-chlorophényl)-1-(4-aminométhylphényl)cyclopropane

20 A une suspension de 230 mg d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 10 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 234 mg de 1-(4-chlorophényl)-1-(4-cyanophényl)cyclopropane dans 5 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange pendant 18 heures au reflux. On hydrolyse ensuite le
25 mélange avec du HCl 1N et on l'extrait avec du dichlorométhane. Le produit huileux obtenu est utilisé directement pour la réaction suivante.

T) N-méthyl-3-tert.-butyl-2-méthoxybenzylamine (pour les exemples 62 et 63)

30

a) Bromure de 3-tert.-butyl-2-méthoxybenzyle

En procédant de manière analogue à celle décrite sous A) et en utilisant comme produit de départ

l'oxyde de 2-tert.-butyl-6-méthylphényle et de méthyle, on obtient le composé du titre sous forme de produit brut approprié pour la réaction suivante.

- 5 b) N-méthyl-3-tert.-butyl-2-méthoxybenzylamine
On procède de manière analogue à celle décrite sous M) g) , ce qui donne le produit sous forme d'une huile incolore.

- 10 U) 1-phényl-[1-(4-aminométhyl)phényl]cyclopropane
(pour l'exemple 12)

En procédant de manière analogue à celle décrite sous S) et en utilisant comme produit de départ le 1-phényl-1-(4-cyanophényl)-éthylène , on obtient le composé du titre sous forme d'une
15 huile.

Ex.	Spectre	<u>Spectres-RMN</u>
1	7.9-8.1 (m, 1H); 7.6-7.8 (m, 1H); 7.2-7.6 (m, 6H); 6.98 (ddd, J = 10.5 + 8.5 + 2.5Hz, 1H); 3.83 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).	
20		
2	8.0-8.25 (m, 1H); 7.65-8.0 (m, 2H); 7.30-7.65 (m, 4H); 5.55-5.80 (m, 1H); 4.18 (s, 2H); 3.26 (s, 2H); 1.55-2.30 (m, 5H); 1.50 (s, 1H); 1.0-1.4 (m, 2H); 0.87 (s, 9H).	
25		
3	8.2-8.45 (m, 1H); 7.65-7.95 (m, 2H); 7.30-7.65 (m, 4H); 5.55-5.75 (m, 1H); 3.85 (s, 2H); 2.94 (s, 2H); 2.12 (s, 3H); 1.65-2.2 (m, 5H); 1.05-1.50 (m, 2H); 0.86 (s, 9H).	
4		
30		
4	8.10-8.34 (m, 1H); 7.64-7.95 (m, 2H); 7.03-7.58 (m, 13H); 3.92 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.65 (s, 6H).	
5		
5	8.20-8.44 (m, 1H); 7.75-7.85 (m, 2H); 7.37-7.58 (m, 4H); 7.23-7.36 (m, 6H); 6.82-6.87 (m, 2H); 5.34-5.38 (m, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.60 (s, 2H); 2.21 (s, 3H).	

- 6 8.18-8.36 (m, 1H); 7.65-7.95 (m, 2H); 7.18-7.60 (m, 8H); 3.90 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.30 (s, 9H).
- 7 8.26-8.33 (m, 1H); 7.75-7.88 (m, 2H); 7.28-7.62 (m, 13H); 3.96 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 2.23 (s, 3H).
- 8 7.64-8.05 (m, 3H); 7.27-7.53 (m, 4H); 6.86 (s, 2H); 3.85 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.33 (s, 6H); 2.25 (s, 3H); 2.13 (s, 3H).
- 9 8.20-9.00 (br, 1H); 7.10-7.95 (m, 10H); 3.75-3.95 (m, 1H); 3.77 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz); 3.00-3.25 (m, 1H); 2.80 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz); 1.45-2.10 (m, 7H); 1.27 (s, 9H).
- 10 7.32 (s, 4H); 6.70-6.95 (m, 3H); 5.95 (s, 2H); 3.54 (s, 2H); 3.52 (s, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.30 (s, 9H).
- 11 8.15-8.40 (m, 1H); 7.68-7.95 (m, 2H); 7.25-7.65 (m, 8H); 3.94 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.20 (s, 3H); 0.24 (s, 9H).
- 12 8.16-8.27 (m, 1H); 7.70-7.88 (m, 2H); 6.84-7.52 (m, 13H); 3.88 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.25 (s, 3H); 1.22-1.28 (m, 4H).
- 13 7.2-7.85 (m, 10H); 4.9 (dd, $J = 7.5 + 4$ Hz, 1H); 3.95 (s, 2H); 3.74 (dd, $J = 18 + 7.5$ Hz, 1H); 3.25 (dd, $J = 18 + 4$ Hz, 1H); 1.7 (s, 1H); 1.30 (s, 9H).
- 14 7.2-7.8 (m, 10H); 5.0 (dd, $J = 7.5 + 4$ Hz, 1H); 3.25-3.6 (m, 4H); 2.19 (s, 3H); 1.30 (s, 9H).
- 15 8.0-8.25 (m, 1H); 7.7-8.0 (m, 2H); 7.2-7.65 (m, 8H); 3.96 (s, 2H); 3.84 (qua, $J = 6.5$ Hz, 1H); 2.15 (s, 3H); 1.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); 1.33 (s, 9H).

- 16 8.15-8.45 (m, 1H); 7.65-8.0 (m, 2H); 7.15-7.65 (m, 13H); 7.1 (s, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.6 (s, 2H); 2.2 (s, 3H).
- 17 7.15-7.5 (m, 8H); 3.54 (s, 2H); 3.49 (s, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.34 (s, 9H); 1.32 (s, 9H).
- 18 7.95-8.2 (m, 1H); 7.6-7.95 (m, 2H); 7.1-7.6 (m, 8H); 4.1 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 1.7-2.05 (m, 1H); 1.32 (s, 9H); 0.1-0.4 (m, 4H).
- 19 8.0 (d, J = 8Hz, 1H); 7.76 (d, J = 7Hz, 1H); 7.52 (dd, J = 8 + 7Hz, 1H); 7.25-7.35 (Système AA'BB', 4H); 7.0-7.13 (m, 2H); 4.11 (d, J = 3Hz, 2H); 3.64 (s, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.3 (s, 9H).
- 20 8.05-8.27 (m, 1H); 6.75-7.90 (m, 10H); 3.90 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.30 (s, 9H).
- 21 8.15-8.40 (m, 1H); 7.65-7.95 (m, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H); 4.50 (dt, J = 48 + 5.5Hz, 2H); 4.12 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 2.84 (dt, J = 26 + 5.5Hz, 2H); 1.29 (s, 9H).
- 22 8.14-8.42 (m, 4H); 7.03 (s, 1H); 3.48 (s, 2H); 3.45 (s, 2H); 2.75-3.05 (m, 8H); 2.08 (s, 3H); 1.85-2.20 (m, 4H); 1.30 (s, 9H).
- 23 8.16-8.40 (m, 1H); 7.68-7.95 (m, 2H); 7.04-7.64 (m, 7H); 3.99 (s, 2H); 3.81 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.36 (s, 9H).
- 24 8.20-8.42 (m, 1H); 7.70-8.00 (m, 2H); 7.24-7.68 (m, 13H); 4.00 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 2.27 (s, 3H); 0.59 (s, 6H).
- 25 8.12-8.40 (m, 1H); 7.66-7.95 (m, 2H); 7.20-7.62 (m, 8H); 3.95 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 1.53 (s, 6H).
- 26 8.20-8.42 (m, 1H); 7.72-8.12 (m, 4H); 7.30-7.68 (m, 6H); 3.95 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 2.20 (s, 3H).

- 27 8.20-8.42 (m, 1H); 7.26-7.98 (m, 10H); 3.97 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.34 (s, 9H).
- 28 8.20-8.38 (m, 1H); 7.36-7.84 (m, 12H); 6.86-6.98 (m, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.64 (s, 2H); 2.21 (s, 3H).
- 29 8.27-8.39 (m, 1H); 7.24-7.94 (m, 14H); 4.00 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 2.44 (s, 3H); 2.24 (s, 3H).
- 30 8.24-8.34 (m, 1H); 7.74-7.92 (m, 2H); 7.08-7.60 (m, 12H); 5.40 (s, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.20 (s, 3H).
- 31 8.24-8.35 (m, 1H); 7.74-7.92 (m, 2H); 7.12-7.60 (m, 13H); 5.42-5.47 (m, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.20 (s, 3H).
- 32 8.30-8.41 (m, 1H); 7.74-7.96 (m, 4H); 7.36-7.64 (m, 7H); 6.98-7.03 (d, J = 4 Hz, 1H); 4.02 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 2.26 (s, 3H).
- 33 8.24-8.28 (m, 1H); 7.72-7.85 (m, 3H); 7.34-7.52 (m, 7H); 6.74 (d, J = 4 Hz, 1H); 6.64 (d, J = 4 Hz, 1H); 5.44 (s, 1H); 5.18 (s, 1H); 3.95 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.24 (s, 3H).
- 34 8.18-8.24 (m, 1H); 7.76-7.84 (m, 2H); 7.08-7.48 (m, 12H); 3.92 (s, 2H); 3.54 (s, 2H); 2.17 (s, 3H); 1.20-1.29 (m, 4H).
- 35 8.16-8.28 (m, 1H); 7.74-7.90 (m, 2H); 7.10-7.57 (m, 12H); 3.96 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 1.64 (s, 6H).
- 36 8.13-8.35 (m, 1H); 7.64-7.92 (m, 2H); 7.24-7.60 (m, 8H); 3.92 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.30 (s, 9H).
- 37 8.05-8.4 (m, 1H); 7.6-8.0 (m, 2H); 7.1-7.6 (m, 8H); 3.92 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.2 (s, 3H); 1.66 (qua, J = 7Hz, 6H); 0.64 (t, J = 7Hz, 9H);

- 38 8.20-8.35 (m, 1H); 7.70-7.92 (m, 2H); 7.36-7.60 (m, 4H); 7.05-7.35 (m, 4H); 3.90 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.18 (s, 3H).
- 39 8.20-8.36 (m, 1H); 7.70-7.95 (m, 2H); 7.15-7.62 (m, 8H); 3.93 (s, 2H); 3.52 (s, 2H); 2.18 (s, 3H).
- 40 8.18-8.36 (m, 1H); 7.30-7.96 (m, 8H); 7.00-7.18 (m, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.17 (s, 3H).
- 41 7.70-7.90 (m, 1H); 7.20-7.55 (m, 7H); 3.82 (s, 2H); 3.59 (s, 2H); 2.16 (s, 3H); 1.32 (s, 9H).
- 42 8.18-8.40 (m, 1H); 7.16-7.90 (m, 10H); 3.99 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.56 (qua, 2H, J = 6,75 Hz); 1.28 (s, 9H); 1.10 (t, 3H, J = 6,75 Hz).
- 43 8.20-8.42(m, 1H); 7.30-8.00 (m, 10H); 3.97 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 2.20 (s, 3H).
- 44 8.10-8.40 (m, 2H); 7.15-7.65 (m, 7H); 6.75 (d, J = 8Hz, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.08 (s, 3H); 1.30 (s, 9H).
- 45 7.75-8.05 (m, 2H); 7.20-7.55 (m, 7H); 3.76 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.12 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).
- 46 7.65-7.90 (m, 1H); 7.20-7.55 (m, 8H); 3.82 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).
- 47 7.76 (dd, J = 7 + 3Hz, 1H); 7.2-7.55 (m, 7H); 3.81 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.3 (s, 9H).
- 48 7.95-8.2 (m, 1H); 7.65-7.95 (m, 2H); 7.10-7.6 (m, 8H); 4.23 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 2.9 (sept, J = 7Hz, 1H); 1.73 (s, 1H); 1.23 (d, J = 7Hz, 6H).

- 49 8.1-8.4 (m, 1H); 7.65-8.0 (m, 2H); 7.10-7.6 (m, 8H); 3.92 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.90 (sept, J = 7Hz, 1H); 2.2 (s, 3H); 1.24 (d, J = 7Hz, 6H).
- 50 8.1-8.35 (m, 1H); 7.7-7.95 (m, 2H); 7.25-7.65 (m, 8H); 3.95 (s, 2H); 3.6 (s, 2H); 2.2 (s, 3H); 1.64 (qua, J = 7.5Hz, 2H); 1.26 (s, 6H); 0.66 (t, J = 7.5Hz, 3H).
- 51 7.63-7.7 (m, 1H); 7.15-7.45 (m, 7H); 3.59 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.32 (s, 9H).
- 52 8.2-8.45 (m, 1H); 7.65-8.0 (m, 2H); 7.10-7.6 (m, 8H); 3.92 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.33 (s, 9H).
- 53 7.9-8.15 (m, 2H); 7.0-7.6 (m, 8H); 3.9 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.3 (s, 9H).
- 54 6.73-7.48 (m, 8H); 5.75-5.85 (m, 1H); 4.70-4.85 (m, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.28 (d, J = 1,5Hz, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).
- 55 7.96-8.18 (m, 1H); 7.62-7.94 (m, 2H); 7.05-7.62 (m, 8H); 4.23 (s, 2H); 3.87 (s, 2H); 2.60 (tr, J = 7,5 Hz, 2H); 2.00 (s, 1H); 1.10-1.80 (m, 4H); 0.91 (tr, J = 7 Hz, 3H).
- 56 8.15-8.36 (m, 1H); 7.65-7.95 (m, 2H); 7.04-7.62 (m, 8H); 3.92 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.60 (tr, J = 7,5 Hz, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.10-1.80 (m, 4H); 0.91 (tr, J = 7 Hz, 3H).
- 57 8.02-8.24 (m, 1H); 7.66-8.0 (m, 2H); 7.22-7.64 (m, 8H); 4.26 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 1.69 (s, 1H); 1.33 (s, 9H).
- 58 8.16-8.40 (m, 1H); 7.60-7.82 (m, 1H); 7.12-7.58 (m, 8H); 3.90 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.32 (s, 9H).

- 59 7.96-8.03 (m, 1H); 7.62-7.70 (m, 1H); 7.48-7.55 (m, 1H); 7.36-7.45 (m, 1H); 7.12-7.32 (m, 9H); 6.97 (ddd, J = 10,5, 8,5 et 2,5 Hz, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.54 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.67 (s, 6H).
- 60 7.00-7.45 (m, 7H); 3.52 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.27 (s, 6H); 2.13 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).
- 61 7.00-7.45 (m, 12H); 3.52 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.30 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.70 (s, 6H).
- 62 6.92-7.60 (m, 7H); 3.78 (s, 3H); 3.61 (s, 2H); 3.52 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.31 (s, 9H).
- 63 6.90-7.60 (m, 12H); 3.78 (s, 3H); 3.61 (s, 2H); 3.51 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.68 (s, 6H); 1.40 (s, 9H).
- 64 7.74-8.02 (m, 1H); 7.12-7.45 (m, 12H); 3.79 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.66 (s, 6H).
- 65 7.90-8.15 (m, 2H); 7.02-7.60 (m, 13H); 3.90 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.66 (s, 6H).
- 66 7.65-7.86 (m, 1H); 7.15-7.55 (m, 13H); 3.82 (s, 2H); 3.59 (s, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.68 (s, 6H).
- 67 7.10-7.60 (m, 12H); 3.67 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.68 (s, 6H).
- 68 7.46-7.56 (m, 1H); 7.25-7.40 (m, 5H); 7.14-7.24 (m, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).
- 69 8.86 (d, J = 5 Hz, 1H); 6.08-6.20 (m, 2H); 7.65-7.73 (m, 1H); 7.46-7.56 (m, 2H); 7.25-7.40 (m, 4H); 3.93 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 2.25 (s, 3H); 1.32 (s, 9H).

- 70 8.25 (d, s, 1H); 7.70-7.77 (m, 1H); 7.05-7.40 (m, 8H); 3.73 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.32 (s, 9H).
- 71 8.20-8.25 (m, 1H); 7.74-7.84 (m, 2H); 7.07-7.47 (m, 12H); 3.93 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.18 (s, 3H).
- 72 8.44-8.60 (m, 1H); 8.16-8.42 (m, 1H); 7.70-7.96 (m, 2H); 7.20-7.68 (m, 6H); 3.98 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.35 (s, 9H).
- A 7.22-7.48 (m, 4H); 4.46 (s, 2H); 1.30 (s, 9H).
- B 7.10-7.80 (m, 8H); 4.48 (s, 2H); 2.26 (s, 3H).
- C 7.20 (s, 4H); 7.10 (s, 4H); 4.45 (s, 2H); 2.27 (s, 3H); 1.62 (s, 6H).
- D 7.1-7.5 (m, 4H); 4.48 (s, 2H); 1.34 (s, 9H).
- E 7.15-7.50 (m, 4H); 4.67 (s, 2H); 1.37 (s, 9H).
- F 7.40 (s, 4H); 4.52 (s, 2H); 3.09 (s, 3H); 1.63 (s, 6H).
- G 8.50-8.66 (m, 1H); 7.20-7.80 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 1.35 (s, 9H).
- H 7.20-7.70 (m, 9H); 3.75 (s, 2H); 2.42 (s, 3H); 1.80 (s, 1H).
- I 6.68 (s, 3H); 5.93 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 2.43 (s, 3H); 1.36 (s, 1H).
- J 7.85-8.25 (m, 1H); 7.2-7.8 (m, 6H); 4.2 (s, 2H); 2.1 (qui, J = 5Hz, 1H); 1.7 (s, 1H); 0.35 (d, J = 5Hz, 4H).
- K 6.95-7.25 (m, 3H); 3.70 (s, 2H); 2.50 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.10 (s, 1H).
- L 8.05-8.35 (m, 1H); 7.15-8.0 (m, 6H); 4.15 (s, 4H); 3.48 (qua, J = 7 Hz, 2H); 2.45 (s, 3H); 1.2 (t, J = 7 Hz, 3H).

- M
- a) 7.98 (dt, $J = 9 + 6,5$ Hz, 1H); 6.8-7.1 (m, 2H); 5.8-6.8 (1, 1H); 3.2-3.4 (m, 2H); 2.8 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H).
- b) 7.15 (dt, $J = 8 + 7$ Hz, 1H); 6.7-6.9 (m, 2H); 2.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 2.38 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 1.75-2.1 (m, 2H).
- c) 7.57 (ddd, $J = 9, 2,5 + 1,5$ Hz, 1H); 7.02 (ddd, $J = 9, 8 + 2,5$ Hz, 1H); 2.93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2.7 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2.0-2.3 (m, 2H).
- d) 7.12 (dd, $J = 9 + 2,5$ Hz, 1H); 6.86 (ddd, $J = 9, 8 + 2,5$ Hz, 1H); 2.63-2.71 (m, 2H); 1.96 (s, 1H), 1.7-2.0 (m, 4H); 1.51 (s, 3H).
- e) 7.8-8.0 (m, 1H); 7.3-7.5 (m, 3H); 6.98 (ddd, $J = 10,5, 9 + 2,5$ Hz, 1H); 2.6 (s, 3H).
- f) 7.85-8.15 (m, 1H); 7.30-7.65 (m, 3H); 6.98 (ddd, $J = 10,5, 9 + 2,5$ Hz, 1H); 4.80 (s, 2H).
- g) 7.80-8.15 (m, 1H); 7.15-7.65 (m, 3H); 6.90 (ddd, $J = 10,5, 9 + 2,5$ Hz, 1H); 4.02 (s, 2H); 2.48 (s, 3H); 1.38 (s, 1H).
- N
- a) 6.8-6.95 (m, 2H); 5.03-5.1 (m, 1H); 3.09 (sext, $J = 7$ Hz, 1H); 2.57 (dd, $J = 7 + 3$ Hz, 1H); 1.7-2.02 (m, 4H); 1.34 (dd, $J = 7 + 1,5$ Hz, 3H).
- b) 7.8-8.1 (m, 1H); 6.8-7.6 (m, 4H); 2.8 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).
- c) 7.8-8.2 (m, 1H); 6.85-7.6 (m, 4H); 5.05 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H).
- O
- a) 10.4 (d, $J = 1$ Hz, 1H); 9.03 (dt, $J = 8,8 + 0,7$ Hz, 1H); 8.41 (dqui, $J = 7,5 + 0,7$ Hz, 1H); 8.05 (dd, $J = 7 + 1,3$ Hz, 1H); 7.71 (dd, $J = 7,5 + 7$ Hz, 1H); 7.63 (uaa, $J = 8,8, 7,8 + 5,9$ Hz, 1H); 7.27 (daa, $J = 10,4, 7,8 + 1,0$ Hz, 1H).

b) 8.0-8.16 (m, 1H); 7.85-8.0 (m, 1H); 7.35-7.6 (m, 3H); 7.17 (dd, J = 10, 5, 8 + 1 Hz, 1H); 4.20 (s, 2H); 2.56 (s, 3H); 1.5 (s, 1H).

P a) 7.05-7.60 (m, 9H); 2.35 (s, 3H); 0.52 (s, 6H).
b) 7.10-7.60 (m, 9H); 4.38 (s, 2H); 0.52 (s, 6H).

Q a) 7.10-7.40 (m, 9H); 3.10 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.82 (s, 3H).
b) 7.23 (s, 9H); 5.43 (s, 2H); 4.5 (s, 2H).

R a) 7.71 (d, J = 9 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 4 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H); 6.95 (d, J = 4 Hz, 1H); 2.40 (s, 3H).
b) 7.30-7.90 (m, 5H); 6.97 (d, J = 4 Hz, 1H); 4.50 (s, 2H).

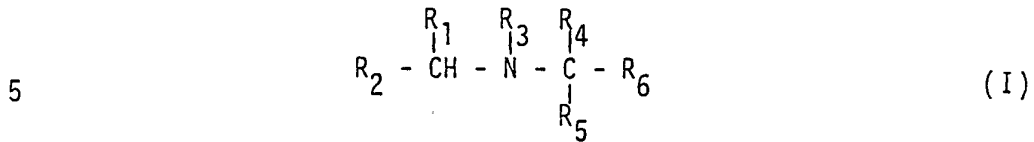
S a) 7.10-7.80 (m, 8H); 5.55 (s, 2H).
b) 7.15-7.70 (m, 8H); 1.30 (s, 4H).
c) 7.15-7.30 (m, 8H); 3.80 (s, 2H); 1.80 (br s, 2H); 1.25 (s, 4H).

T a) 6.90-7.50 (m, 3H); 4.60 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 1.40 (s, 9H).
b) 6.85-7.40 (m, 3H); 3.80 (s, 5H); 2.46 (s, 3H); 1.50 (t, s, 1H); 1.39 (s, 9H).

U b) 7.00-7.50 (m, 9H); 1.32 (s, 4H).
c) 7.15-7.25 (m, 9H); 3.80 (s, 2H); 1.60 (t, s, 2H); 1.25 (s, 4H).

REVENDEICATIONS

1.- Les composés de formule I



dans laquelle

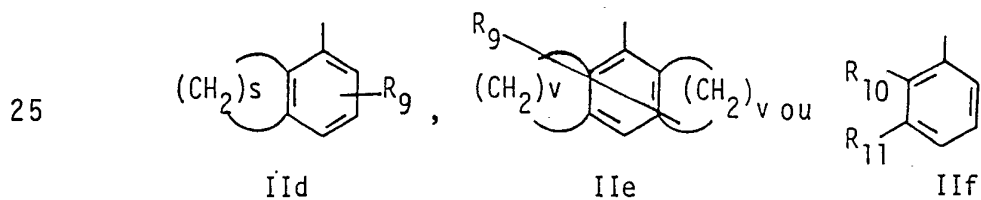
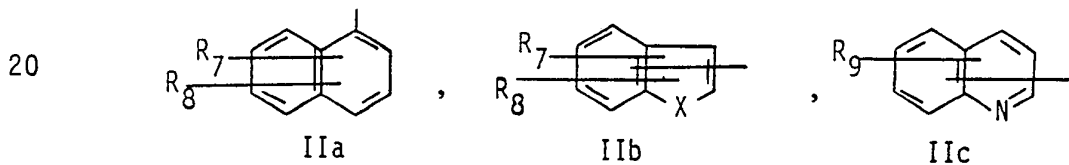
10 R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un groupe de formule IIg



15 dans laquelle

p signifie 1, 2 ou 3, ou bien

R_2 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_1 représente un groupe de formule IIa à IIf



dans lesquelles

30 R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,

R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,

R_{10} et R_{11} représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur, l'un des symboles R_{10} et R_{11} devant avoir une signification autre que l'hydrogène lorsque l'autre symbole signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy inférieur,

X représente l'oxygène, le soufre, un groupe imino, alkylimino inférieur, $-O-CH_2-$ ou $-CH_2-$,

s signifie 3, 4 ou 5,

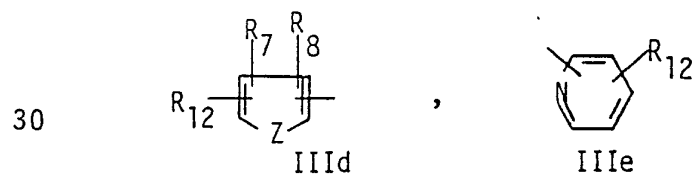
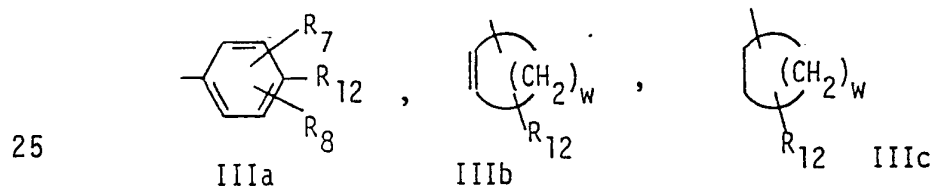
v signifie 3, 4, 5 ou 6,

un ou deux des groupes $-CH_2-$ dans la formule IID pouvant être remplacés par l'oxygène ou le soufre,

R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

R_3 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle ou halogénoalkyle et

R_6 représente un groupe de formule



dans lesquelles

R_7 et R_8 ont les significations données précédemment,
 w signifie 2, 3, 4, 5 ou 6,

Z représente l'oxygène, le soufre ou NR_3 où R_3 a la
 5 signification donnée précédemment, et

R_{12} représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle,
 cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alcoxy inférieur,
 alcoxycarbonyle inférieur, alkylthio inférieur,
 phényle, phénylalkyle, trialkylsilyle, dialkyl-
 10 phénylsilyle ou un halogène, les groupes alkyle,
 alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle,
 phényle et phénylalkyle pouvant être substitués
 par des groupes phényle, alcoxy inférieur, alkyl-
 thio inférieur, phénylalcoxy, (alcoxy inférieur)-
 15 phényle, (alkyl inférieur)-phényle, halogéno-
 phényle, halogène ou un hétérocycle éventuellement
 substitué, et pouvant éventuellement être fixés par
 l'intermédiaire d'un groupe carbonyle, ou bien

R_1 représente un groupe de formule IIa à IIf tel
 20 que défini précédemment,

R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_u-$ où u
 signifie un nombre entier de 1 à 8 et

R_4 , R_5 et R_6 ont les significations données précédem-
 25 ment,

sous forme de base libre ou d'un sel d'addition
 d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisa-
 tion comme médicaments systémiques.

2.- Les composés selon la revendication 1,
 pour l'utilisation comme antifongiques systémiques.

30 3.- Les composés de formule I tels que définis
 à la revendication 1, sous forme de base libre ou
 sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique accep-
 table en agriculture, pour l'utilisation comme produits

agrochimiques.

4.- Les composés selon la revendication 3, pour l'utilisation dans la lutte contre les champignons phytopatogènes.

5 5.- Une composition pharmaceutique systémique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I spécifié à la revendication 1, sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, en association avec un diluant ou
10 véhicule pharmaceutiquement acceptable, et se présente sous une forme appropriée pour l'administration systémique.

6.- Une composition selon la revendication 5, présentée sous une forme appropriée pour l'administration systémique non topique.

15 7.- Une composition agrochimique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I spécifié à la revendication 1, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe métallique acceptable en agriculture, en association avec un diluant ou véhicule
20 acceptable en agriculture.

8.- L'utilisation selon la revendication 1 ou 2 ou une composition selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que dans la formule I

(i) a) R_1 représente un groupe de formule IIa ou IIb
25 b) R_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur

c) R_3 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle

d) R_6 représente un groupe de formule IIIa

où

30 R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy inférieur,

X représente $-O-CH_2-$, l'oxygène ou le soufre, R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et

5 R_{12} représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkylalkyle, alcoxy inférieur, alcoxy-carbonyle inférieur, alkylthio inférieur, phényle, phénylalkyle, trialkylsilyle, dialkylphénylsilyle ou un halogène, les groupes alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkylalkyle, phényle
10 et phénylalkyle pouvant être substitués par un groupe phényle, alcoxy inférieur, alkylthio-inférieur, phénylalcoxy, (alcoxy inférieur)-phényle, (alkyl inférieur)-phényle, halogéno-phényle, un halogène ou un hétérocycle éventuellement substitué, et pouvant éventuellement
15 être fixés par l'intermédiaire d'un groupe carbonyle,

(ii) a) R_2 représente l'hydrogène,
20 b) R_3 représente un groupe alkyle inférieur,
c) R_7 et R_8 représentent l'hydrogène,
d) X représente le soufre,
e) R_4 et R_5 représentent l'hydrogène,
et les autres substituants ont les significations données sous (i),
25

(iii) R_1 et R_2 forment ensemble un groupe de formule IIg dans lequel p signifie 1, 2 ou 3, ou bien R_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_1 représente un groupe de formule IIa, IIb, IIc, IID ou IIE dans lesquelles R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur et R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou
30

un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, R_{10} et R_{11} représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur, trifluorométhyle, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur, l'un des symboles R_{10} et R_{11} devant être autre que l'hydrogène lorsque l'autre signifie l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoxy inférieur, X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe imino, alkylimino inférieur, $-O-CH_2-$ ou $-CH_2-$, s signifie 3, 4 ou 6 et v signifie 3, 4, 5 ou 6, et un ou deux des groupes CH_2 dans la formule IIId pouvant être remplacés par l'oxygène ou le soufre, R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R_3 représente l'hydrogène ou un groupe cycloalkyle, halogénoalkyle ou alkyle et R_6 représente un groupe de formule IIIa, IIIb, IIIc, IIId ou IIIe, dans lesquelles R_7 et R_8 ont les significations données ci-dessus, w signifie 2, 3, 4, 5 ou 6, Z représente l'oxygène, le soufre ou $N-R_3$ où R_3 est tel que défini ci-dessus, et R_{12} est tel que défini pour la formule I, ou bien R_1 représente un groupe de formule IIa à IIe, R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_u-$ où u est un nombre entier de 1 à 8, et R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus.

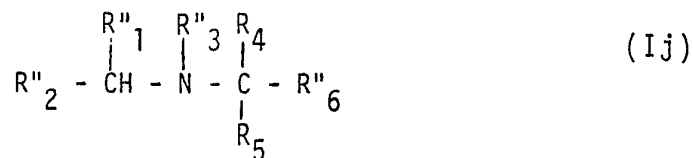
9.- L'utilisation selon la revendication 1 ou 2 ou une composition selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que dans la formule I

- a) R_1 représente un groupe naphtyle,
 R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent l'hydrogène et
 R_6 représente un groupe de formule IIIa,
dans laquelle
 R_8 représente l'hydrogène et

- R₇ et R₁₂ ont les significations données à la revendication 1, R₇ et R₁₂ ne pouvant signifier tous les deux un halogène et R₁₂ ayant une signification autre qu'un halogène ou qu'un groupe méthyle
- 5 lorsque R₇ est l'hydrogène, ou bien
- b) R₁ représente un groupe de formule IIa, IIb, IIc ou IID dans lesquelles
- R₈ représente l'hydrogène,
- R₇ et R₉ représentent, indépendamment l'un de
- 10 l'autre, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur,
- R₂ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,
- X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe imino,
- R₄ et R₅ représentent l'hydrogène et
- 15 R₆ a la signification donnée à la revendication 1, R₆ ne pouvant signifier un groupe de formule IIIa ou IIId
- dans lesquelles Z représente l'oxygène ou le soufre,
- R₇ représente l'hydrogène,
- 20 R₈ représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur, et
- R₁₂ représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle ou halogéno-alkyle.

10.- Un composé de formule Ij

25

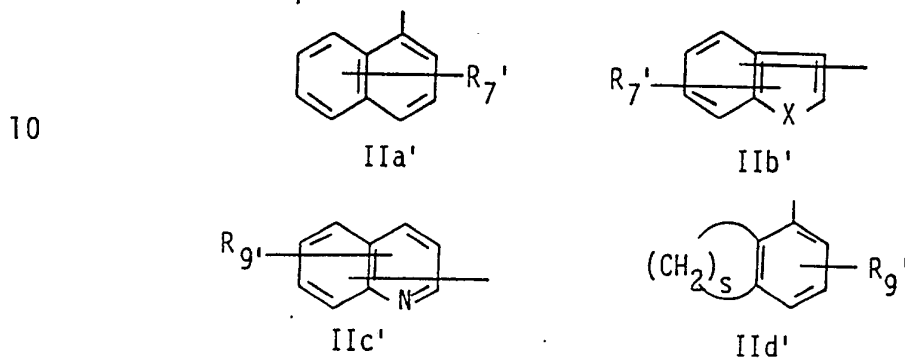


dans laquelle R₄ et R₅ ont les significations données à

30 la revendication 1 et R''₁, R''₂, R''₃ et R''₆ ont respectivement les significations de R₁, R₂, R₃ et R₆ données à la revendication 1, avec les conditions que

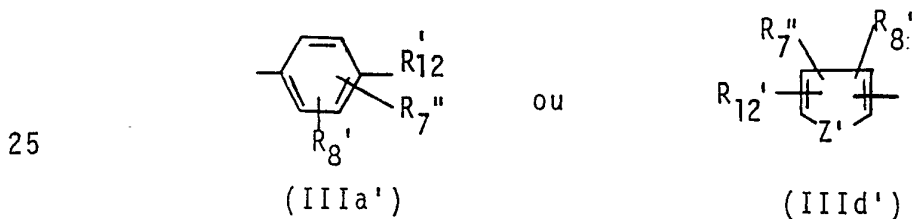
a) lorsque R_1'' représente un groupe naphthyle, R_2'' , R_3'' , R_4 et R_5 représentent l'hydrogène et R_6'' représente un groupe de formule IIIa dans laquelle R_8 est l'hydrogène, alors R_{12} et R_7 ne signifient pas tous les deux un halogène et R_{12} ne signifie pas un halogène ou un groupe méthyle lorsque R_7 est l'hydrogène,

b) lorsque R_1'' représente un groupe de formule



15 dans lesquelles R_7' et R_9' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou un halogène et s est le nombre 3, 4 ou 5, R_2'' représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, X représente l'oxygène, le soufre ou l'azote et R_4 et R_5 représentent l'hydrogène, alors R_6'' ne signifie pas un groupe de formule

20



30 dans lesquelles Z' est l'oxygène ou le soufre, R_7'' est l'hydrogène, R_8'' est l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur et R_{12}' est l'hydrogène, un groupe alkyle, cycloalkyle ou halogénoalkyle ou un halogène,

sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

11.- Un composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que , dans la formule I, les substituants ont les significations données à la revendication 8, avec les conditions données à la revendication 10.

12.- La N-méthyl-N-(1-naphtylméthyl)-4-(2-phényl-2-propyl)benzylamine, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

13.- Un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicament.

14.- Un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme anti-fongique.

15.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme substance active, un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

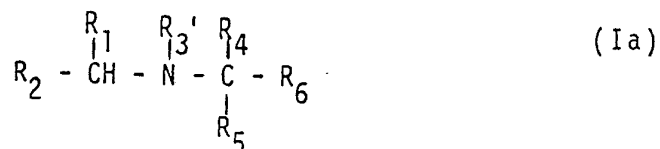
16.- Un procédé de préparation des composés de formule Ij selon la revendication 10, et de leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce que
a) on fait réagir un composé de formule IV



avec un composé de formule V

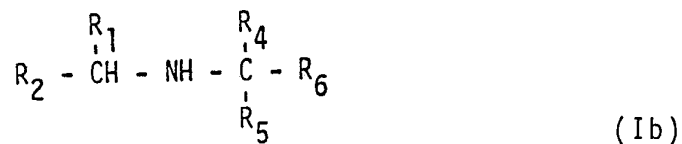


5 b) pour préparer les composés de formule Ia



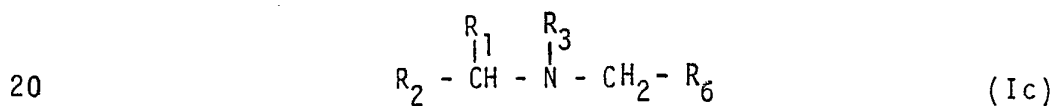
10

on introduit un groupe R_3' dans un composé de formule Ib



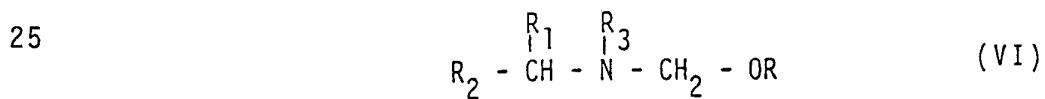
15

c) i) pour préparer un composé de formule Ic



20

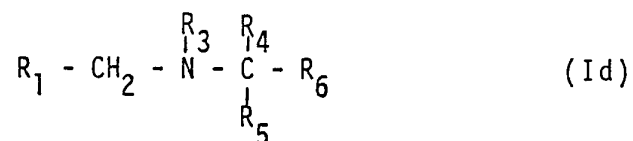
on fait réagir un composé de formule VI



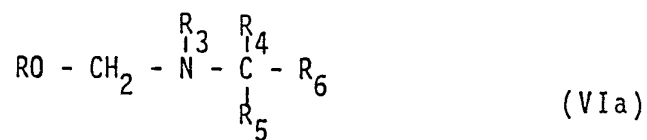
25

avec un composé de formule VII

30 ii) pour préparer un composé de formule Id



on fait réagir un composé de formule VIa

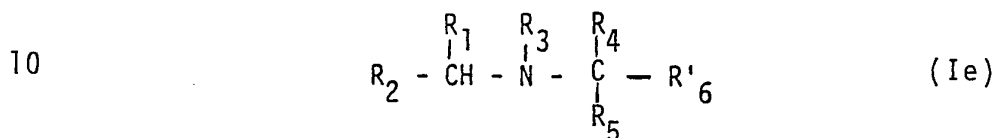


5

avec un composé de formule VIIa

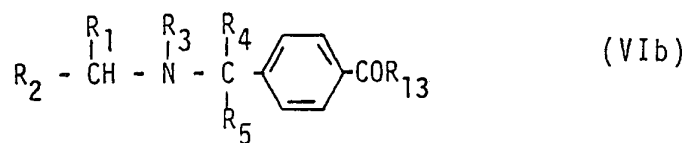


d) pour préparer un composé de formule Ie



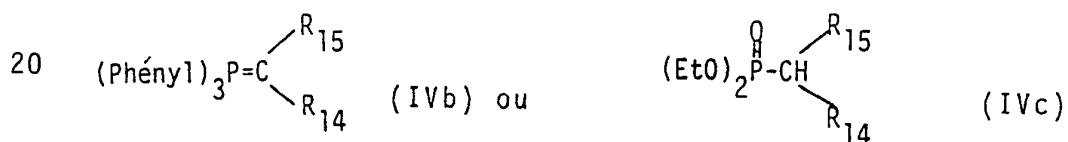
10

on fait réagir un composé de formule VIb



15

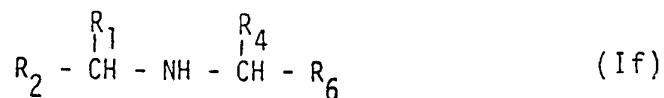
avec un réactif de Wittig de formule IVb ou IVc



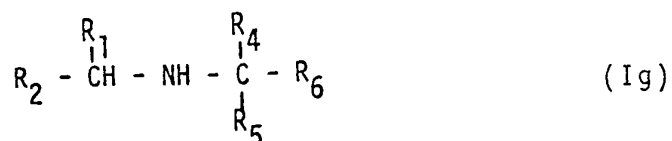
20

e) pour préparer un composé de formule If et Ig

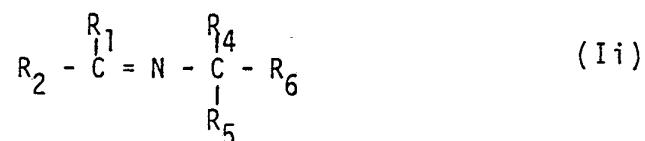
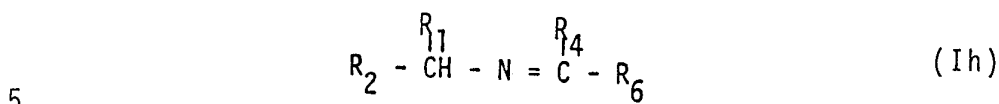
25



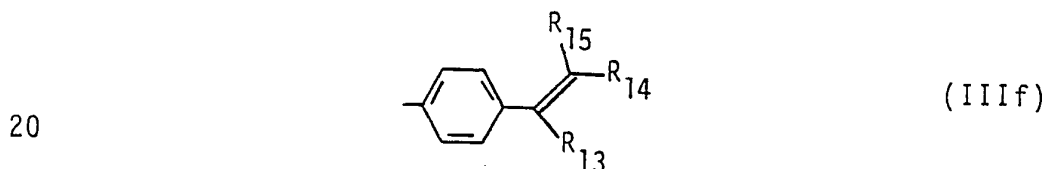
30



on réduit une base de Schiff de formule Ih ou Ii



10 dans les formules précédentes R , R_2 , R_3 , R_4 , R_5
 et R_6 ont les significations données pour la formule
 Ij, l'un des symboles Y représente un groupe élimi-
 nable et l'autre un groupe $-\text{NH}-R_3$, R'_3 représente
 un groupe cycloalkyle, halogénoalkyle ou alkyle infé-
 15 rieur, R représente un groupe alkyle inférieur,
 Me représente l'équivalent d'un métal et R'_6 repré-
 sente un groupe de formule IIIf



dans laquelle
 25 R_{13} , R_{14} et R_{15} représentent indépendamment l'hydrogène
 ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur,
 phényle, phényl alcoxy, (alcoxy inférieur)-phényle,
 (alkyl inférieur)-phényle, halogénophényle, un
 halogène ou un hétérocycle éventuellement substitué,
 et on récupère le composé ainsi obtenu, sous forme libre
 30 ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.