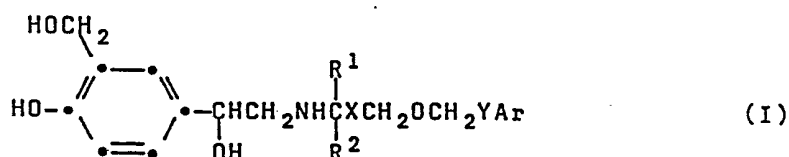


Les composés de formule I ont une action stimulante sélective aux B2-adrénorécepteurs et sont utiles, en particulier dans le traitement des maladies associées aux obstructions réversibles des voies aériennes comme l'asthme et la bronchite chronique.

La présente invention concerne des composés de phénéthanolamine ayant une action stimulante aux B2-adrénorécepteurs, des procédés pour leur préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leur application en médecine.

5 Ainsi l'invention fournit des composés de formule générale (I)



où

Ar représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis entre les atomes d'halogène, ou C1-C6-alcoyle (alcoyle en C1 à C6), $-(\text{CH}_2)_q \text{R}$, /où R est un hydroxy, un C1-C6-alcoxy, $-\text{NR}_3\text{R}_4$ (où

10 R3 et R4 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle, ou $-\text{NR}_3\text{R}_4$ forme un groupe amino hétérocyclique saturé qui a de 5 à 7 chaînons et contient éventuellement dans le noyau un ou plusieurs atomes choisis entre -O- ou -S- ou un groupe -NH- ou -N(CH3)-), NR_5COR_6 (où R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, et R6

15 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, C1-C4-alcoxy ou $-\text{NR}_3\text{R}_4$), $-\text{NR}_5\text{SO}_2 \text{R}_7$ (où R7 représente un groupe C1-C4-alcoyle, phényle ou $-\text{NR}_3\text{R}_4$), $-\text{COR}_8$ (où R8 représente hydroxy, C1-C4-alcoxy ou $-\text{NR}_3\text{R}_4$),

20 $-\text{SR}_9$ (où R9 est un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle ou phényle), $-\text{SOR}_9$, $\text{SO}_2 \text{R}_9$, ou -CN, et q représente un nombre entier allant de 0 à 3/, $-\text{O}(\text{CH}_2)_r \text{R}_{10}$ /où R10 représente un groupe hydroxy ou C1-C4-alcoxy et r est un nombre entier 2 ou 3/, ou des groupes -NO2 ou un groupe alcoylènedioxy de formule $-\text{O}(\text{CH}_2)_p \text{O}-$, où p représente un nombre entier 1 ou 2;

R1 et R2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C3-alcoyle avec la précision que le total des atomes de carbone dans R1 et R2

25 ne dépasse pas 4;

X représente une chaîne C1-C7-alcoylène, C2-C7-alcénylène ou C2-C7-alcynylène et

Y représente une liaison, ou une chaîne C1-C6-alcoylène, C2-C6-alcénylène ou C2-C6-alcynylène avec les précisions que le total des atomes de carbone dans X et Y est de 2 à 10 et que lorsque X représente un C1-C7-alcoylène, et Y représente une liaison ou un C1-C6-alcoylène, alors le groupe Ar est un groupe phényle substitué avec la précision supplémentaire que lorsqu'il est substitué par un ou deux substituants seulement choisis entre les atomes d'halogène ou les groupes C1-C3-alcoyle ou C1-C3-alcoxy, il contient au moins un substituant additionnel qui est différent de ces substituants; et leurs sels et produits de solvatation (p. ex. hydrates) physiologiquement acceptables.

On appréciera que les composés de formule générale (I) possèdent un ou deux atomes de carbone asymétriques, à savoir l'atome de carbone du groupe



et, lorsque R1 et R2 sont des groupes différents, l'atome de carbone auquel ils sont attachés.

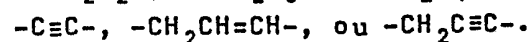
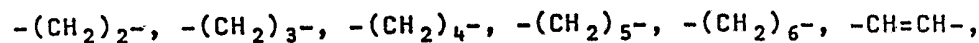
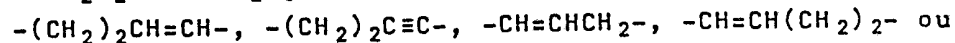
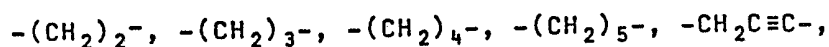
Les composés selon l'invention comprennent donc tous leurs énantiomères, diastéréoisomères et mélanges, y compris les racémates. On préfère les composés où l'atome de carbone dans le groupe



est dans la configuration R.

Dans la définition de la formule générale (I), le terme alcénylène comprend à la fois les structures cis et trans.

Dans la formule générale (I), la chaîne X peut p. ex. contenir de 2 à 7 atomes de carbone et peut être p. ex.



En général, le nombre total d'atomes de carbone dans les chaînes X et Y est de préférence de 4 à 10 compris et peut être p. ex. 5, 6, 7 ou 8. On préfère en particulier les composés où le total des atomes de carbone dans

les chaînes X et Y est de 5, 6 ou 7.

Dans un groupe préféré de composés de formule (I) X représente une chaîne C1-C7-alcoylène et Y représente une liaison ou une chaîne C1-C6-alcoylène. Les composés particuliers de ce type sont ceux où

5 X est $-(CH_2)_4-$ et Y est $-CH_2-$,
 $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$.

Dans les composés de formule (I) R1 et R2, p. ex. , peuvent être chacun des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle sauf que si l'un des radicaux R1 et R2 est un groupe propyle ou isopropyle, l'autre est un atome d'hydrogène
10 ou un groupe méthyle. Ainsi p. ex. R1 peut être un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle ou propyle. R2, p. ex. , peut être un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

R1 et R2 sont chacun de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

15 Un groupe préféré de composés est celui où R1 et R2 sont tous deux des atomes d'hydrogène, ou R1 est un atome d'hydrogène et R2 est un groupe C1-C3-alcoyle, en particulier un groupe méthyle, ou R1 est un groupe méthyle et R2 est un groupe méthyle.

Lorsque $-NR_3R_4$ dans les composés de formule (I) représente un groupe
20 amino hétérocyclique saturé, celui-ci peut avoir 5, 6 ou 7 chaînons et éventuellement contenir dans le noyau un hétéroatome choisi entre -O-, -S-, ou un groupe -NH- ou $-N(CH_3)-$. Comme exemples de tels groupes $-NR_3R_4$ on peut citer pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylènimino, pipérazino, N-méthylpipérazino, morpholino, homomorpholino ou thiamorpholino.

25 Le groupe phényle représenté par Ar peut contenir p. ex. 1, 2 ou 3 substituants, qui peuvent être présents dans les positions 2, 3, 4, 5 ou 6 sur le noyau phényle.

Comme exemples des substituants qui peuvent être présents sur le groupe phényle représenté par Ar on peut citer

- chlorure,
brome, iode, fluor, méthyle, éthyle, $-(CH_2)_qR$
[où R est hydroxy, méthoxy, éthoxy, amino, méthylamino,
éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, morpholino,
5 pipéridino, pipérazino, N-méthylpipérazino, $-NHCHO$, $NHCO_2R^6$
(où R^6 est Cl-C4-alc., p. ex. méthyle, éthyle, isopropyle ou
n-butyle, Cl-C4-alcoxy, p. ex. méthoxy, éthoxy, isopropoxy, ou
n-butoxy, phényle, amino ou N,N-diméthylamino),
10 $-N(CH_3)COCH_3$, $-NR^5SO_2R^7$, où R^5 représente un atome d'hydro-
gène ou un groupe méthyle et R^7 représente méthyle, éthyle,
isopropyle, n-butyle ou phényle, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2N(CH_3)_2$,
 $-COOH$, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONR^3R^4$ (où NR^3R^4
est pipéridino, morpholino, pipérazino ou N-méthyl-
pipérazino) $-SR^9$ (où R^9 est méthyle, éthyle ou phényle)
15 $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, ou CN et q est zéro, 1, 2 ou 3], $-NO_2$,
 $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3OH$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, ou $-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$.

- Les exemples particuliers d'un groupe phényle monosubstitué représenté
par Ar comprennent le phényle substitué par le groupe $-(CH_2)_qR$ où R est
un C1-C6-alcoxy et q est un nombre entier 1, 2 ou 3, ou R est $-NR^3R^4$,
20 $NR^5SO_2R^7$, $-COR^8$, $-SR^9$ ou $O(CH_2)_rR^{10}$ /où q, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , r et R^{10}
sont tels que définis pour la formule (I). En particulier, le groupe Ar peut
être un phényle substitué par $-OH$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$,
 $-(CH_2)_3OH$, $-CH_2OCH_3$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$,
morpholino, pyrrolidino, pipéridino, $-CH_2N(CH_3)_2$,
25 $-CH_2$ -pipéridino, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2(CH_2)_2CH_3$,
 $-NHSO_2(CH_2)_3CH_3$, $-NHSO_2$ -phényle, $-NHSO_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$,
 $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2(CH_2)_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$,
 $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S$ -phényle, ou $-O(CH_2)_2OCH_3$.

Les exemples particuliers d'un groupe phényle trisubstitué représenté par Ar comprennent le phényle substitué par un amino et deux groupes méthyle, (p. ex. 3,5-diméthyl-4-amino-phényle), un groupe amino et 2 atomes de chlore, (p. ex. 3,5-dichloro-4-aminophényle), ou 3 groupes méthoxy, (p. ex. 3,4,5-triméthoxyphényle). Les exemples particuliers d'un groupe phényle disubstitué représenté par Ar comprennent le phényle substitué par 2 groupes hydroxyle, (p. ex. 3,5-dihydroxyphényle), ou un hydroxyle et un groupe méthoxy, (p. ex. 3-méthoxy-4-hydroxyphényle).

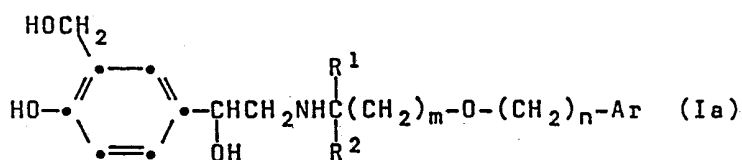
En général, lorsque le substituant sur le groupe phényle représenté par Ar est un des groupes $-(CH_2)_q R$, où R est

$-NR^3R^4$, $-NR^5COR^6$, $-NR^5SO_2R^7$, $-COR^8$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$
ou $-CN$

et q est un nombre entier 1, 2 ou 3, il est souhaitable que tout substituant additionnel présent sur le groupe phényle soit un substituant qui est différent de ces substituants.

Lorsque X et/ou Y dans les composés de formule (I) est une chaîne alcénylène ou alcynylène, le groupe Ar peut être p. ex. un phényle.

Dans un aspect, l'invention fournit des composés de formule (I) qui peuvent être représentés par la formule (Ia)



où m est un nombre entier allant de 2 à 8 et
n est un nombre entier allant de 1 à 7 avec la précision que le total de
m + n est de 4 à 12;

Ar représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis entre les atomes d'halogène, ou C1-C6-alcoyle, $-(CH_2)_q R$, /où R est un hydroxy, un C1-C6-alcoxy, $-NR^3R^4$ (où R3 et R4 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle, ou $-NR^3R^4$ forme un groupe amino hétérocyclique saturé qui a de 5 à 7 chaînons et contient éventuellement dans le noyau un ou plusieurs atomes choisis entre -O- ou -S- ou un groupe -NH- ou $-N(CH_3)-$), $-NR^5COR^6$ (où R5 représente un atome d'hydrogène

ou un groupe C1-C4-alcoyle, et R6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, C1-C4-alcoxy, phényle ou -NR3R4), -NR5SO₂ R7 (où R7 représente un groupe C1-C4-alcoyle, phényle ou -NR3R4), -COR8 (où R8 représente un hydroxy, C1-C4-alcoxy ou -NR3R4), -SR9 (où R9 est un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle ou phényle), -SOR9, SO₂ R9, ou -CN, et q représente un nombre entier allant de 0 à 3/, -O(CH₂)_r R10 /où R10 représente un hydroxy ou un groupe C1-C4-alcoxy et r est un nombre entier 2 ou 3/, ou des groupes -NO₂, avec la précision que si le groupe phényle Ar est substitué par seulement 1 ou 2 substituants choisis dans les atomes d'halogène ou les groupes C1-C3-alcoyle ou C1-C3-alcoxy, il contient au moins un substituant additionnel qui est différent de ces substituants; R1 et R2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C3-alcoyle avec la précision que le total des atomes de carbone dans R1 et R2 ne dépasse pas 4; et leurs sels et produits de solvation (p. ex. hydrates) physiologiquement acceptables).

Un groupe particulier de composés de formule (Ia) est celui où m est un nombre entier allant de 2 à 8 et n est un nombre entier allant de 1 à 7 avec la précision que le total de m + n est de 4 à 12; Ar représente un groupe phényle substitué par 1 ou 2 substituants choisis entre hydroxy, -NR3R4 (où R3 et R4 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle, ou -NR3R4 forme un groupe amino hétérocyclique saturé qui a de 5 à 7 chaînons et contient éventuellement dans le noyau un ou plusieurs atomes choisis entre -N-, -O- ou -S-), -NR5COR6 (où R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, et R6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, C1-C4-alcoxy, phényle ou -NR3R4), -NR5SO₂ R7 (où R7 représente un groupe C1-C4-alcoyle, phényle ou -NR3R4), -COR8 (où R8 représente un hydroxy, un C1-C4-alcoxy ou -NR3R4), -SR9 (où R9 est un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle ou phényle), -SOR9, SO₂ R9, -NO₂ ou -CH₂ R11 (où R11 est un hydroxy ou -NR3R4); R1 et R2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C3-alcoyle avec la précision que le total des atomes de carbone dans R1 et R2 ne dépasse pas 4;

et leurs sels et produits de solvatation (p. ex. hydrates) physiologiquement acceptables.

Dans les composés de formule (Ia) la chaîne $-(CH_2)_m-$ peut contenir p. ex. de 3 à 8 atomes de carbone et peut être p. ex.

5 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ ou $-(CH_2)_6-$. La chaîne $-(CH_2)_n-$ peut être p. ex. $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ ou $-(CH_2)_7-$.

Les composés préférés de formule (Ia) sont ceux où m est 3, 4, 5 ou 6, en particulier 4 ou 5 et n est 2, 3, 4, 5 ou 6, en particulier 2, 3 ou 4.

10 De préférence, le nombre total d'atomes de carbone dans les chaînes $-(CH_2)_m-$ et $-(CH_2)_n-$ est de 6 à 12 compris et peut être p. ex. 7, 8, 9 ou 10. On préfère en particulier les composés où le total de m et n est de 7, 8 ou 9.

15 Comme exemples de substituants particuliers qui peuvent être présents sur le groupe phényle représenté par Ar dans les composés de formule (I) on peut citer ceux décrits ci-dessus pour les composés de formule (I).

Sous un autre aspect, l'invention fournit des composés de formule (I) où R1 et R2 sont tels que définis pour la formule (I), X représente une chaîne C1-C7-alcoylène, C2-C7-alcénylène ou C2-C7-alcynylène et Y représente 20 une liaison, ou une chaîne C1-C6-alcoylène, C2-C6-alcénylène ou C2-C6-alcynylène, avec les précisions que le total des atomes de carbone dans X et Y ne dépasse pas 10, et que lorsque X représente un C1-C7-alcoylène, Y représente un C2-C6-alcénylène ou un C2-C6-alcynylène, et Ar est un groupe phényle substitué tel que défini pour la formule (I).

25 Sous un autre aspect l'invention fournit des composés de formule (I) où X et Y sont tels qu'ils viennent d'être définis, Ar représente un groupe phényle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis entre les atomes d'halogène, les groupes C1-C3-alcoyle ou C1-C3-alcoxy, ou par un groupe alcoylènedioxy de formule $-O(CH_2)_pO-$ où p vaut 1 ou 2 et R1 et 30 R2 sont tels que définis pour la formule (I).

Comme composés particulièrement importants de l'invention on peut citer:

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(hydroxyméthyl)phényl]propoxy]-
hexyl]amino]méthyl]benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[5-[2-[4-(phénylthio)phényl]éthoxy]phényl]-
amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
5 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pipéridinyl)phényl]éthoxy]-
hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
Méthyl 4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)
phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate;
 α^1 -[[[6-[4-(4-Amino-3,5-diméthylphényl)butoxy]hexyl]amino]
10 méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol; et leurs sels et
produits de solvatation physiologiquement acceptables.

Comme autres composés particulièrement importants de l'inven-
tion, on peut citer:

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-hydroxyphényl)butoxy]hexyl]amino]-
15 méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 α^1 -[[[6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)propoxy]hexyl]-
amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol; et leurs sels
et produits de solvatation physiologiquement acceptables.

D'autres composés particulièrement importants de l'invention
20 sont:

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(méthylthio)phényl]éthoxy]hexyl]-
amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(méthoxyméthyl)phényl]propoxy]-
hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
25 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-méthoxyéthoxy)phényl]propoxy]-
hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pipéridinyl)phényl]propoxy]-
hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]propoxy]-
30 hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]éthoxy]
hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)
phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]butane-
35 sulfonamide; et leurs sels et produits de solvatation
physiologiquement acceptables.

Comme autres composés particulièrement importants de l'invention, on peut citer:

Ethyl 4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)-phényl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate;

5 Propyl 4-[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-hydroxyéthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]benzoate;

et leurs sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables.

Les sels physiologiquement acceptables appropriés des composés de formule générale (I) comprennent les sels d'addition d'acides dérivés d'acides
10 inorganiques et organiques, comme les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, maléates, tartrates, citrates, benzoates, 4-méthoxy-benzoates, 2- ou 4-hydroxybenzoates, 4-chlorobenzoates, p-toluènesulfonates, méthane-sulfonates, ascorbates, salicylates, acétates, fumarates, succinates, lactates, glutarates, gluconates, tricarballoylates, hydroxynaphtalénecarboxylates,
15 p. ex. 1-hydroxy- ou 3-hydroxy-2-naphtalénecarboxylates, ou oléates. Les composés peuvent également former des sels avec les bases appropriées. Comme exemples de tels sels on peut citer les sels de métaux alcalins (p. ex. de sodium et de potassium), et de métaux alcalino-terreux (p. ex. de calcium ou de magnésium).

20 Les composés selon l'invention ont une action stimulante sélective aux β_2 -adrénorécepteurs, qui en outre est d'un profil particulièrement intéressant. On a mis en évidence l'action stimulante sur la trachée isolée du cobaye, où l'on a montré que les composés provoquent une relaxation des contractions induites par $\text{PGF}_2\alpha$. Les composés selon l'invention ont montré une durée
25 d'action particulièrement longue dans ce test.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des maladies associées à une obstruction réversible des voies aériennes comme l'asthme et la bronchite chronique.

30 Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés pour le traitement de l'accouchement prématuré, de la dépression et de la défaillance cardiaque due à une congestion, et sont également indiqués comme utiles dans le traitement des maladies inflammatoires et dermatologiques allergiques, du glaucome, et dans le traitement des états où il y a avantage à abaisser l'acidité gastrique, en particulier dans l'ulcération gastrique et gastro-
35 duodénale.

L'invention fournit donc en outre les composés de formule (I) et leurs sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables pour application dans le traitement ou la prophylaxie de maladies associées à des obstructions réversibles des voies aériennes chez des sujets humains ou animaux.

5 Les composés selon l'invention peuvent être formulés pour l'administration de n'importe quelle manière commode. L'invention comprend donc dans sa portée les compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels ou produits de solvatation physiologiquement acceptables formulé pour application en médecine humaine ou vétérinaire.

10 Ces compositions peuvent être présentées pour application avec des supports ou excipients physiologiquement acceptables, éventuellement avec des agents médicinaux supplémentaires

Les composés peuvent être formulés sous une forme appropriée à l'administration par inhalation ou insufflation, ou pour l'application orale, buccale,

15 parentérale, locale (y compris nasale) ou rectale. On préfère l'administration par inhalation ou insufflation.

Pour l'administration par inhalation il est commode de fournir les composés selon l'invention sous la forme d'une présentation en aérosol à pulvériser, à partir de conditionnements sous pression, avec utilisation d'un vecteur

20 approprié, comme le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le dichlorotétrafluoroéthane, le dioxyde de carbone ou un autre gaz approprié, ou à partir d'un nébuliseur. Dans le cas d'un aérosol sous pression, l'unité posologique peut être déterminée en fournissant une soupape pour fournir une quantité mesurée.

25 Autre solution, pour l'administration par inhalation ou insufflation, les composés selon l'invention peuvent prendre la forme d'une composition de poudre sèche, p. ex. d'un mélange pulvérulent du composé et d'une base de poudre appropriée comme le lactose ou l'amidon. La composition de poudre peut être présentée sous une forme posologique unitaire, p. ex. dans des

30 capsules ou des cartouches, p. ex. de gélatine, ou des conditionnements en alvéoles à partir desquels on peut administrer la poudre à l'aide d'un inhalateur ou insufflateur.

Pour l'administration buccale, la composition peut prendre la forme de comprimés, gouttes ou pastilles formulés de façon classique.

35 Les composés de l'invention peuvent être formulés pour l'administration

parentérale. Les formulations injectables peuvent être présentées sous forme posologique unitaire en ampoules, ou en récipients multi-doses avec addition d'un agent de conservation. Les compositions peuvent prendre des formes comme des suspensions, solutions ou émulsions dans des véhicules
5 huileux ou aqueux, et peuvent contenir des agents de formulation comme des agents de suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. Autre solution, l'ingrédient actif peut être sous forme de poudre aux fins de reconstitution avec un véhicule approprié, p. ex. l'eau apyrogène stérile, avant l'emploi.

Pour l'administration locale, la composition pharmaceutique peut prendre
10 la forme d'onguents, lotions ou crèmes formulés de façon classique, avec p. ex. une base aqueuse ou huileuse, généralement avec addition d'agents épaississants et/ou solvants appropriés. Pour l'application nasale, la composition peut prendre la forme d'un agent de pulvérisation, formulé p. ex. en solution ou suspension aqueuse ou en aérosol avec utilisation d'un vecteur
15 approprié.

Les composés de l'invention peuvent également être formulés en compositions rectales comme les suppositoires ou les lavements à garder, p. ex. contenant des bases suppositoires classiques comme le beurre de cacao ou un autre glycéride.

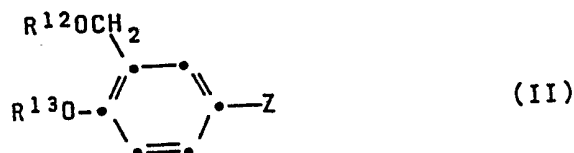
20 Lorsque les compositions pharmaceutiques sont décrites ci-dessus pour l'administration orale, buccale, rectale ou locale, elles peuvent être présentées de façon classique associées à des formes à libération retard.

Une posologie quotidienne proposée de composé actif pour le traitement de l'homme est de 0,0005 mg à 100 mg, qui peut être commodément administrée
25 en 1 ou 2 doses. La dose précise employée dépend naturellement de l'âge et de l'état du malade et du mode d'administration. Ainsi une dose appropriée pour l'administration par inhalation est de 0,0005 mg à 10 mg, pour l'administration orale de 0,02 mg à 100 mg, et pour l'administration parentérale de 0,001 mg à 2 mg.

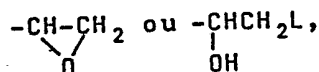
30 On peut préparer les composés selon l'invention par un certain nombre de procédés décrits ci-dessous où X, Y, Ar, R1 et R2 sont tels que définis pour la formule générale (I) sauf indication contraire. On appréciera que certaines des réactions décrites ci-dessous sont capables d'affecter d'autres groupes dans le produit de départ qui sont souhaités dans le produit final:

ceci s'applique en particulier aux procédés de réduction décrits, en particulier lorsqu'on utilise du diborane ou de l'hydrogène et un catalyseur métallique et lorsqu'une liaison éthylène ou acétylène est requise dans le composé de l'invention. Il faut donc prendre soin selon la pratique classique d'utiliser des réactifs et/ou des conditions réactionnelles dans lesquels ces groupes restent substantiellement inertes. Dans les procédés généraux décrits ci-dessous l'étape finale dans la réaction peut être l'enlèvement d'un groupe protecteur. Les groupes protecteurs appropriés et leur enlèvement sont décrits dans le procédé général (3) ci-dessous.

Selon un procédé général (1), on peut obtenir un composé de formule générale (I) par réaction d'un composé de formule générale (II)



(où Z représente un groupe



R¹² et R¹³ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, et L représente un groupe sortant, p. ex. un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe hydrocarbylsulfonyloxy comme méthane-sulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy) avec une amine de formule générale (III)



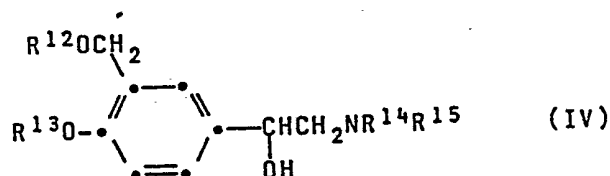
(où R¹⁴ est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur) puis par enlèvement des groupes protecteurs éventuellement présents comme il est dit ci-dessous.

On peut conduire la réaction en présence d'un solvant approprié, p. ex. un alcool, comme l'éthanol, un hydrocarbure halogéné, p. ex. le chloroforme.

un amide substitué, p. ex. le diméthylformamide ou un éther comme le tétrahydrofuranne ou le dioxanne à une température allant de la température ambiante (TA) au reflux, éventuellement en présence d'une base comme une amine organique, p. ex. la diisopropyléthylamine ou une base inorganique comme le carbonate de sodium.

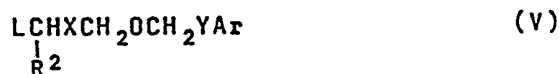
Dans un autre procédé général (2), on peut préparer un composé de formule générale (I) par alcoylation. On peut utiliser des procédés d'alcoylation classiques.

Ainsi, p. ex., dans un procédé (a), on peut préparer un composé de formule générale (I) où R¹ est un atome d'hydrogène par alcoylation d'une amine de formule générale (IV)



(où R¹², R¹³ et R¹⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et R¹⁵ est un atome d'hydrogène) puis par enlèvement de tout groupe protecteur éventuellement présent.

On peut conduire l'alcoylation (a) en utilisant un agent alcoylant de formule générale (V):

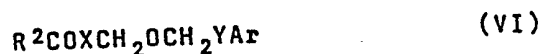


(où L est tel que défini ci-dessus).

L'alcoylation est de préférence conduite en présence d'un épurateur acide approprié, p. ex. des bases inorganiques comme le carbonate de sodium ou de potassium, des bases organiques comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ou la pyridine, ou d'alcoylène-oxydes comme l'éthylèneoxyde ou le propylèneoxyde. La réaction est commodément conduite dans un solvant comme l'acétonitrile ou un éther, p. ex. le tétrahydrofuranne ou le dioxanne, une cétone, p. ex. la butanone ou la méthyl-isobutyl-cétone, un amide substitué, p. ex. le diméthylformamide ou un hydrocarbure chloré, p. ex. le chloroforme

à une température comprise entre la TA et la température de reflux du solvant.

5 Selon un autre exemple (b) d'un procédé d'alcoylation, on peut préparer un composé de formule générale (I) où R1 représente un atome d'hydrogène par alcoylation d'une amine de formule générale (IV) telle que définie ci-dessus, sauf que R15 est un atome d'hydrogène ou un groupe transformable en un atome d'hydrogène dans les conditions de la réaction, avec un composé de formule générale (VI):



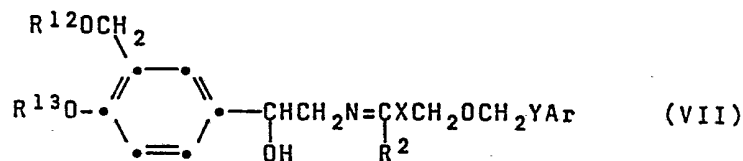
10 en présence d'un agent réducteur, suivie si nécessaire par l'enlèvement des groupes protecteurs éventuellement présents.

Comme exemples de groupes R15 appropriés transformables en un atome d'hydrogène, on peut citer les groupes arylméthyle comme benzyle, alpha-méthylbenzyle et benzhydryle.

15 Les agents réducteurs appropriés comprennent l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique comme le platine, l'oxyde de platine, le palladium, le nickel de Raney ou le rhodium, sur un support comme le charbon de bois, en utilisant un alcool, p. ex. l'éthanol ou un ester, p. ex. l'acétate d'éthyle ou un éther, p. ex. le tétrahydrofurane (THF), ou l'eau, comme solvant de la réaction, ou un mélange de solvants, p. ex. un mélange de 2 ou plus
20 de ceux qui viennent d'être mentionnés, à température et pression normales ou augmentées, p. ex. entre 20 et 100°C et entre 1 et 100 atmosphères.

Autre solution, lorsque R14 et/ou R15 sont des atomes d'hydrogène, l'agent réducteur peut être un hydrure comme le diborane ou un hydrure métallique comme le borohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium
25 ou l'hydrure de lithium-aluminium. Les solvants appropriés pour la réaction avec ces agents réducteurs dépendent de l'hydrure particulier utilisé, mais comprennent des alcools comme le méthanol ou l'éthanol, ou des éthers comme le diéthyléther ou le tert-butyl-méthyl-éther, ou le THF.

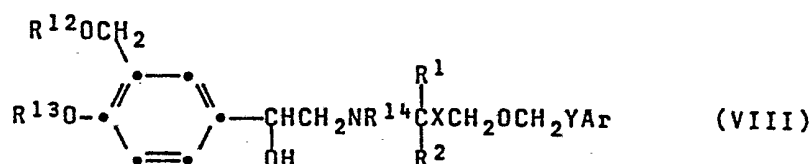
Lorsqu'on utilise un composé de formule (IV) où R14 et R15 sont tous
30 deux des atomes d'hydrogène, on peut former l'intermédiaire de formule (VII):



(où R¹² et R¹³ sont tels que définis pour la formule (II)).

La réduction de l'imine en utilisant les conditions décrites ci-dessus, suivie, si nécessaire, par l'enlèvement des groupes protecteurs éventuels, donne un composé de formule générale (I).

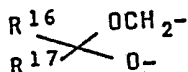
- 5 Dans un autre procédé général (3), on peut obtenir un composé de formule générale (I) par déprotection d'un intermédiaire protégé de formule générale (VIII):



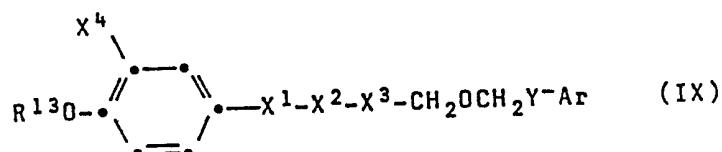
(où R¹², R¹³ et R¹⁴ sont tels que définis ci-dessus sauf qu'au moins l'un des radicaux R¹², R¹³ et R¹⁴ est un groupe protecteur).

- 10 Le groupe protecteur peut être n'importe quel groupe protecteur classique, p. ex. tel que décrit dans "Protective Groups in Organic Chemistry", dir. publ. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973). Ainsi R¹² et/ou R¹³ p. ex. peuvent être chacun un tétrahydropyranyle, et R¹⁴ peut être un groupe acyle comme trichloracétyl ou trifluoracétyl.
- 15 On peut conduire la déprotection pour donner un composé de formule générale (I) en utilisant des techniques classiques. Ainsi p. ex. lorsque R¹² et/ou R¹³ est un tétrahydropyranyle, on peut le cliver par hydrolyse dans des conditions acides. Les groupes acyle représentés par R¹⁴ peuvent être enlevés par hydrolyse, p. ex. avec une base comme l'hydroxyde de sodium,
- 20 ou un groupe comme le trichloracétyl peut être enlevé par réduction avec, p. ex. du zinc et de l'acide acétique.

Dans un mode de réalisation particulier du procédé de déprotection (3), R12OCH₂ - et R13 O- peuvent ensemble représenter un groupe protecteur



(où R16 et R17, qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ou aryle). On peut cliver le groupe protecteur en utilisant p. ex. de l'acide chlorhydrique dans un solvant comme l'eau ou un alcool comme l'éthanol à des températures normales ou augmentées. Dans un autre procédé général, on peut préparer un composé de formule générale (I) par réduction. Ainsi, p. ex., on peut préparer un composé de formule générale (I) en réduisant un intermédiaire de formule générale (IX):



/où R13 est tel que défini pour la formule générale (II) et au moins un des radicaux X1, X2, X3, X4 et Y représente un groupe réductible et/ou Ar contient un groupe réductible et les autres prennent la signification appropriée comme suit, à savoir X1 est -CH(OH)-, X2 est -CH₂NR14, X3 est -CR12RX, X4 est -CH OR12 et Y et Ar sont tels que définis pour la formule (I)/ puis si nécessaire en enlevant les groupes protecteurs éventuels.

Les groupes réductibles appropriés comprennent ceux où X1 est un groupe -C=O, X2 est un groupe -CH₂NR₁₄-, (où R₁₄ représente un groupe transformable en hydrogène par hydrogénation catalytique, p. ex. un groupe arylméthyle comme benzyle, benzhydryle ou alpha-méthylbenzyle) ou un groupe imine (-CH=N-) ou un groupe -CONH-, X3 est un groupe -COX- ou un groupe CR₁R₂X (où X est un C2-C7-alcénylène ou un C2-C7-alcynylène) ou -X2-X3- est un groupe -CH₂N=CR₂X, X4 est un groupe -CO₂ R₁₈ (où R₁₈ représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alcoyle, aryle ou aralcoyle) ou -CHO et Y est un C2-C6-alcénylène ou un C2-C6-alcynylène et Ar est un phényle substitué

par un groupe $-\text{CO}_2\text{R}19$ où R19 est un groupe aralcoyle, p. ex. benzyle.

On peut conduire la réduction en utilisant les agents réducteurs commodément employés pour la réduction des acides carboxyliques, aldéhydes, esters, cétones, imines, amides, amines protégées, éthylènes et acétylènes. Ainsi, p. ex., lorsque X1 dans la formule générale (IX) représente un groupe $-\text{C}=\text{O}$ celui-ci peut être réduit en un groupe $-\text{CH}(\text{OH})-$ en utilisant de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique comme il est dit ci-dessus pour le procédé (2) partie (b). Autre solution, l'agent réducteur peut être, p. ex., un hydrure comme le diborane ou un hydrure métallique, p. ex. l'hydrure de lithium-aluminium, l'hydrure de sodium-bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium, le borohydrure de sodium ou l'hydrure d'aluminium. On peut conduire la réaction dans un solvant, si approprié dans un alcool, p. ex. le méthanol ou l'éthanol, ou un éther comme le THF, ou un hydrocarbure halogéné comme le dichlorométhane.

Lorsque X2 dans la formule générale (IX) représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}14-$ ou le groupe $-\text{CH}=\text{N}-$, ou $-\text{X}2-\text{X}3-$ représente $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}2\text{X}$, ceci peut être réduit en un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{NHCHR}2\text{X}-$ en utilisant de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique comme il est dit ci-dessus pour le procédé (2) partie (b). Autre solution, lorsque X2 ou $-\text{X}2-\text{X}3-$ est le groupe $-\text{CH}=\text{N}-$ ou $\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}2\text{X}$ celui-ci peut être réduit en un groupe $-\text{CHNH}-$ ou $\text{CH}_2\text{NHCHR}2\text{X}$ en utilisant un agent réducteur et les conditions telles que celles qui viennent d'être décrites pour la réduction de X1 lorsque celui-ci représente un groupe $-\text{C}=\text{O}$.

Lorsque X2 ou X3 dans la formule générale (IX) représente un groupe $-\text{CONH}-$ ou $-\text{COX}-$ celui-ci peut être réduit en un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ou $-\text{CHX}-$ respectivement en utilisant un hydrure comme le diborane ou un hydrure métallique complexe, p. ex. l'hydrure de lithium-aluminium ou l'hydrure de sodium-bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium dans un solvant comme un éther, p. ex. le THF ou le diéthyl-éther.

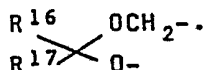
Lorsque X3 représente un groupe $\text{CR}1\text{R}2\text{X}$ où X est un C2-C7-alcénylène ou un C2-C7-alcynylène ou Y représente un C2-C6-alcénylène ou un C2-C6-alcynylène, on peut réduire celui-ci en un C2-C7-alcoylène ou un C2-C6-alcoylène en utilisant de l'hydrogène en présence d'un catalyseur comme le platine ou le palladium sur un support comme le charbon de bois dans un solvant comme un alcool, p. ex. l'éthanol ou le méthanol, ou un ester, p. ex. l'acétate d'éthyle, ou un éther, p. ex. le THF, à température et pression

normale ou augmentée. Autre solution, lorsque X est un C2-C7-alcoylène ou Y est un C2-C6-alcynylène, on peut réduire ceux-ci en C2-C7-alcénylène en utilisant p. ex. de l'hydrogène et un catalyseur au palladium sur carbonate de calcium empoisonné au plomb dans un solvant comme la pyridine, ou de l'hydrure de lithium-aluminium dans un solvant comme le diéthyléther à basse température, p. ex. 0°C.

Lorsque X₄ représente un groupe -CO₂R₁₈ ou -CHO celui-ci peut être réduit en un groupe -CH₂OH en utilisant un hydrure comme le diborane ou un hydrure métallique complexe, p. ex. l'hydrure de lithium-aluminium, l'hydrure de sodium-bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium, le borohydrure de sodium, l'hydrure de diisobutylaluminium ou le triéthylborohydrure de sodium dans un solvant comme un éther, p. ex. le THF ou le diéthyléther, ou un hydrocarbure halogéné, p. ex. le dichlorométhane à une température allant de 0°C au reflux.

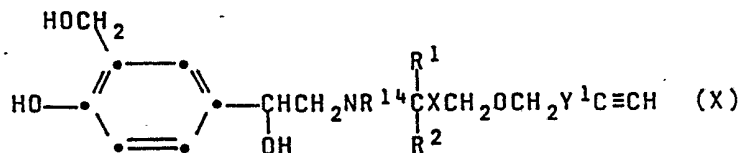
Lorsque Ar est un phényle substitué par un groupe -CO₂R₁₉ celui-ci peut être réduit en un phényle substitué par un groupe -CO₂H en utilisant de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique comme il est dit ci-dessus pour le procédé (2) partie (b).

Dans les procédés de réduction qui viennent d'être décrits, les groupes X₄ et R₁₃ O dans un composé de formule (IX) peuvent ensemble commodément représenter un groupe



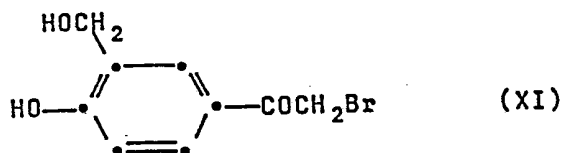
Lorsque la réduction est terminée, le clivage de ce groupe en utilisant p. ex. un acide dilué dans un solvant comme l'eau à température normale donne un composé de formule (I).

Dans un autre procédé, on peut préparer un composé de formule (I) où Y est une chaîne C2-C6-alcynylène où le groupe acétylène est adjacent au groupe Ar par réaction d'un intermédiaire de formule (X)



(où Y1 et une liaison ou un groupe C1-C4-alcoylène et de préférence l'un des radicaux R1 et/ou R2 est un atome d'hydrogène) avec un halogénure d'aryle Ar Hal (où Hal est un atome d'halogène, p. ex. un atome d'iode) suivie si nécessaire par l'enlèvement d'un groupe protecteur éventuel. La réaction est conduite en présence d'un catalyseur métallique (p. ex. le cuivre) et d'un réactif organo-métallique comme le chlorure de bis(triphénylphosphino)palladium (II) et d'une base comme une amine organique, p. ex. la diéthylamine, la diisopropyléthylamine.

On peut préparer les intermédiaires de formule (X) par réaction d'une bromocétone de formule (XI)



avec une amine $R^{14}HNC(R^1)(R^2)XCH_2OCH_2Y^1C\equiv CH$

en présence d'une base comme le carbonate de sodium et d'un solvant comme l'acétate d'éthyle, suivie par une réduction en utilisant un agent réducteur comme le borohydrure de sodium dans un solvant comme l'éthanol. On peut préparer les amines intermédiaires utilisées dans ce procédé par réaction

d'un bromure $HC\equiv CY^1CH_2OCH_2XC(R^1)(R^2)Br$

avec une amine $R^{14}NH_2$. On peut préparer les bromures par alcoylation d'un alcool approprié $HC\equiv CY^1CH_2OH$

avec un alcane disubstitué $BrCH_2XC(R^1)(R^2)Br$

en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium et d'un catalyseur de transfert de phase comme le bisulfate de tétrabutylammonium. Les produits de départ pour cette réaction sont connus ou peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux qui sont utilisés pour la préparation des composés connus.

Il est également possible de préparer un composé de formule générale (I) par un procédé comprenant l'interconversion d'un autre composé de formule générale (I).

Ainsi, on peut transformer un composé de formule (I) où Ar est un phényle substitué par un groupe nitro en le composé correspondant où Ar est un phényle substitué par un groupe amino par réduction. On peut utiliser des agents réducteurs classiques, p. ex. de l'hydrogène en présence d'un catalyseur
5 comme le platine ou le palladium sur un support comme le charbon de bois dans un solvant comme un alcool, p. ex. l'éthanol.

Dans les procédés généraux décrits ci-dessus, le composé de formule (I) obtenu peut être sous la forme d'un sel, commodément sous la forme d'un sel physiologiquement acceptable. Si on le désire, on peut transformer de
10 tels sels en les bases libres correspondantes en utilisant des procédés classiques.

On peut préparer des sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) en faisant réagir un composé de formule générale (I) avec un acide ou une base approprié(e) en présence d'un solvant approprié comme l'acétonitrile, l'acétone, le chloroforme, l'acétate d'éthyle ou un
15 alcool, p. ex. le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

On peut également préparer des sels physiologiquement acceptables à partir d'autres sels, y compris d'autres sels physiologiquement acceptables, des composés de formule générale (I), en utilisant des procédés classiques.

Lorsqu'un énantiomère spécifique d'un composé de formule générale (I) est requis, on peut l'obtenir en dédoublant un racémate correspondant d'un composé de formule générale (I) en utilisant des procédés classiques.
20

Ainsi, dans un exemple on peut utiliser un acide optiquement actif approprié pour former des sels avec le racémate d'un composé de formule générale (I). On peut séparer le mélange de sels isomériques résultant p. ex. par cristal-
25 lisation fractionnée, en les sels diastéréoisomériques à partir desquels on peut isoler l'énantiomère requis d'un composé de formule générale (I) par transformation en la base libre requise.

Autre solution, on peut synthétiser les énantiomères d'un composé de formule générale (I) à partir des intermédiaires optiquement actifs appropriés en utilisant l'un quelconque des procédés généraux ici décrits.
30

On peut obtenir les diastéréoisomères spécifiques d'un composé de formule (I) par des procédés classiques, p. ex. par synthèse à partir d'un produit de départ asymétrique approprié en utilisant l'un quelconque des procédés ici décrits, ou par transformation d'un mélange d'isomères d'un composé

de formule générale (I) en dérivés diastéréoisomériques appropriés, p. ex. sels que l'on peut alors séparer par des moyens classiques, p. ex. par cristallisation fractionnée. On peut obtenir les racémates des diastéréoisomères par des procédés classiques de séparation, p. ex. par cristallisation fractionnée d'isomères de composés de formule (I).

Les composés intermédiaires utilisés dans les procédés généraux ci-dessus sont des composés connus ou peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux utilisés pour la préparation des composés connus. Des procédés appropriés pour préparer les composés intermédiaires sont décrits dans le brevet britannique N° 2 140 800 A (description et exemples joints).

Les exemples suivants précisent l'invention.

Les températures sont en °C. "Séché" se réfère au séchage utilisant du sulfate de magnésium sauf indication contraire. On effectue la chromatographie en couche mince (t.l.c.) sur SiO_2 .

On emploie les abréviations suivantes:

DMF	diméthylformamide;
THF	tétrahydrofuranne;
EA	acétate d'éthyle;
ER	diéthyléther;
[C]	chromatographie sur colonne sur silice (Merck 9385);
[FCS]	chromatographie instantanée sur colonne de silice (Merck 9385);
Interm.	intermédiaire;
àpd	à partir de/du;
él.av.	élution avec;
tr.	trouvé
néc.	nécessite
T.l.c.(ou TLC)	chromatographie en couche mince ("Thin layer chromatography");
anal.	de manière analogue à;
.Cl	chlorure de (ex.: isobutyryl.Cl = chlorure d'isobutyryle);
C1-C4-alc.	alcoyle en C1 à C4.
CT	composé du titre.

Interm. 1 ci-dessous est α^1 -(aminométhyl)-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol.

Interm. 2

a) 1-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]-2-(méthylthio)benzène

- 5 On agite rapidement du 2-(méthylthio)benzèneéthanol (2,0 g) et du 1,6-dibromohexane (9,31 g) à la TA avec du bisulfate de tétrabutylammonium (0,34 g) et de l'hydroxyde de sodium aqueux 12,5 M (11 ml) pendant 16 h. On dilue le mélange avec de l'eau (45 ml), on extrait avec ER (3 x 55 ml) et on lave consécutivement les extraits organiques réunis avec de l'eau (45 ml)
- 10 et de la saumure (45 ml), on sèche et on fait évaporer. On purifie l'huile résiduelle (8,84 g) par /FCS/ en utilisant ER-cyclohexane (0:100 → 2:98) comme éluant pour donner le composé du titre. T.l.c. (cyclohexane - ER, 79 : 1) Rf 0,17.

On prépare les composés suivants de manière analogue:

15 b) 1-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]-4-(méthylthio)benzène,

(3,08g) àpd 4-(méthylthio)benzèneéthanol (3,06g) et 1,6-dibromohexane (6,3ml). Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (1:99 + 1:40). T.l.c. (Cyclohexane-ER 4:1) Rf 0,5.

20 c) 4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]-N,N-diméthylbenzénamine

(2,03g) àpd Interm. 3 (1,87g) et 1,6-dibromohexane. Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (1:00 + 1:15).

d) 1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-4-nitrobenzène, (1,92g) àpd

4-nitrobenzènebutanol (2,0g) et 1,6-dibromohexane (4,73ml). Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (3:200 + 1:19).

25 Analyse tr.: C,54,05;H,6,95;N,4,15;Br,22,4.

C₁₆H₂₄BrNO₃ néc.: C,53,65;H,6,75;N,3,9;Br,22,3%.

e) 1-[2-(5-Bromopentyl)oxy]éthyl]-4-(phénylthio)benzène, (1,3g) àpd

- 4-(phénylthio)benzèneéthanol (1,5g) et 1,5 dibromopentane (3,45g).
Purification par [C] él. av. cyclohexane puis av. cyclohexane - ER (19:1). T.l.c. (cyclohexane - ER 9:1) Rf 0,3.
- f) 1-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]-4-(éthylthio)benzène, (2,25g) àpd
5 Inter. 4 (2,0g) et 1,6-dibromohexane (6,6g). Purification par [C] él. av. cyclohexane puis av. cyclohexane - ER (19:1). T.l.c. (cyclohexane-EA 19:1) Rf 0,2.
- g) 1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-4-(méthylthio)benzène, (2,7g) àpd
4-(méthylthio)benzènebutanol (5,6g) et 1,6-dibromohexane (18,3g).
10 Purification par [C] él. av. cyclohexane puis av. cyclohexane - ER (19:1). T.l.c. (cyclohexane - ER 19:1) Rf 0,3.
- h) 4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzonitrile, (4,7g) àpd Inter.
5 (3,5g) et 1,6-dibromohexane (15,9g). Purification par [C] él. av. cyclohexane - ER (19:1). T.l.c. (cyclohexane - ER 9:1) Rf 0,2.
- i) 1-Bromo-4-[3-[(6-bromohexyl)oxy]propyl]benzène, (13,9g) àpd 4-
15 bromobenzènepropanol (12,7g) et 1,6-dibromohexane (36,6g).
Purification par [C] él. av. cyclohexane puis av. cyclohexane - ER (93:7). T.l.c. (cyclohexane - ER 9:1) Rf 0,4.
- j) [(E)-1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butényl]-3-méthoxy-4-(méthoxyméthoxy)benzène, (1,55g) àpd Inter. 6 (1,4g) et 1,6-dibromohexane (6,13g).
20 Purification par [FCS] él. av. 5% EA/hexane jusqu'à 20%. T.l.c. (25% EA-cyclohexane) Rf 0,5.
Inter. 3
- 4-(Diméthylamino)benzènepropanol
- 25 On ajoute du (E)-éthyl-3-/4-(diméthylamino)phényl/-2-propénoate (10,00 g) dans le THF (80 ml) à de l'hydruure de lithium-aluminium (5,73 g) dans le THF (20 ml) sous azote tout en agitant à 0-5° et on agite le mélange à la TA pendant 2 h 1/2. On ajoute de l'eau (6 ml) en refroidissant avec de la glace et en agitant vigoureusement, puis de l'hydroxyde de sodium aqueux à 15% (6 ml), puis de l'eau (18 ml). On filtre le mélange et on lave bien le
30 précipité avec du THF (100 ml). On fait évaporer le filtrat et les eaux de lavage réunis et on extrait le résidu aqueux avec EA (80 ml). On sèche l'extrait organique (Na_2SO_4), on fait évaporer. et on purifie l'huile résiduelle par /FCS/. L'élution avec de l'ER-cyclohexane (1:1) donne une huile (3,66 g) que

l'on absorbe dans l'éthanol (40 ml) et qu'on ajoute à de l'oxyde de palladium à 10% sur charbon pré-réduit (sec, 1,00 g) dans l'éthanol (10 ml). On hydrogène le mélange agité à la TA, on enlève le catalyseur (Hyflo), on fait évaporer la solution et on distille l'huile résiduelle pour donner le composé du titre (CT) (3,5 g). T.l.c. (cyclohexane - ER 1:1) Rf 0,15.

Interm. 4

4-(Ethylthio)benzèneéthanol

On ajoute goutte à goutte du 1-bromo-4-(éthylthio)benzène (16,0 g) dans le THF (80 ml) à du magnésium (1,82 g) pour maintenir un reflux doux. On refroidit à 0° la solution trouble résultante et on ajoute goutte à goutte de l'éthylénoxyde (6,6 g) dans le THF (10 ml). On agite le mélange à la TA pendant 30 min. et au reflux pendant 1 h. On ajoute du chlorure d'ammonium aqueux saturé (200 ml) et on extrait le mélange avec ER (2 x 200 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on purifie le résidu par /C/ en éluant avec du cyclohexane - ER (7:3) pour donner l'alcool du titre (2,15 g). T.l.c. (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,4.

Interm. 5

4-(3-Hydroxypropyl)benzonitrile

On chauffe à 180-190° pendant 4 h un mélange de 4-bromobenzènepropanol (9,0 g), cyanure de cuivre (4,5 g), iodure de cuivre (20 mg), et N-méthyl-2-pyrrolidone (20 ml) et on verse dans une solution de chlorure ferrique hexahydraté (4,5 g) dans l'acide chlorhydrique (2 M; 30 ml). On chauffe le mélange à 70-80° pendant 15 min. et on extrait avec EA (3 x 100 ml). On lave l'extrait avec HCl (2 M; 50 ml), de l'eau (50 ml), et de l'hydroxyde de sodium aqueux (2M; 50 ml), on sèche et on fait évaporer. On purifie le résidu par /C/ en éluant avec du cyclohexane-ER (1:1) pour donner le CT (3,5 g). TLC (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,15.

Interm. 6

(E)-4-[3-Méthoxy-4-(méthoxyméthoxy)phényl]-3-buten-1-ol

On ajoute goutte à goutte du n-butyl-lithium (1,6 M dans l'hexane, 25 ml) à une suspension agitée de bromure de (3-hydroxypropyl)triphénylphos-

phonium (8,03 g) dans le THF sec (50 ml) refroidi à 0° sous azote. On agite la solution rouge sang résultante à 0° pendant 10 min. puis on ajoute goutte à goutte du 3-méthoxy-4-(méthoxyméthoxy)-benzaldéhyde (3,60 g) dans le THF sec (10 ml) pendant 5 min. On laisse le mélange se réchauffer à la TA, on agite pendant 4 h, on ajoute de l'eau (10 ml) et on enlève la plus grande partie du solvant sous vide à 40°. On lave une solution de l'huile résiduelle dans ER (200 ml) avec de l'eau (150 ml), on sèche, on traite avec du charbon de bois, on concentre et on purifie par /FCS/ en éluant avec EA/hexane (1:1) pour donner le CT (1,55 g). TLC (EA-hexane 1:1) Rf 0,30.

10 Interm. 7

1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-3-méthoxy-4-(méthoxyméthoxy)benzène

On hydrogène une solution d'Interm. 2j (2,05 g) dans l'éthanol absolu (30 ml) sur un catalyseur pré-réduit au PdO à 10% sur charbon (0,2 g, pâte à 50% dans l'eau) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène (130 ml) cesse. On enlève le catalyseur par filtration (Hyflo) et on enlève le solvant sous vide à 40° pour donner le CT (2,05 g). TLC (EA-hexane 1:2) Rf 0,64.

Interm. 8

4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-2-méthoxyphénol

On fait refluer pendant 2 h 1/2 un mélange d'Interm. 7 (1,50 g), d'acide 4-toluènesulfonique (0,78 g) dans l'eau (3 ml) et le THF (27 ml), on refroidit et on enlève le solvant sous vide à 40°. On absorbe l'huile résiduelle dans EA (50 ml), on lave la solution avec du bicarbonate de sodium à 8% (50 ml), on sèche, on concentre et on purifie par /FCS/ él. av. 20% EA/hexane, donnant le CT (1,0 g). TLC (EA-hexane 1:2) Rf 0,56.

25 Interm. 9

6-[(Tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1-hexanol

On fait fondre de l'hexane-1,6-diol (70,9 g) dans un bain d'eau à env. 60°, on refroidit la masse fondue à 45° et on ajoute rapidement du dihydropropane (16,82 g) suivi par de l'acide chlorhydrique 10 N (0,1 ml). On agite le mélange et on ajoute de l'eau froide pour maintenir une température réactionnelle d'environ 50°. Lorsque la réaction exothermique est tombée, on agite le mélange à la TA pendant 1/2 h, puis on le dilue avec de l'eau (500 ml) et on extrait avec ER (2 x 250 ml). On lave la solution d'ER avec

de l'eau (3 x 500 ml), on sèche et on concentre pour donner une huile que l'on purifie par /FCS/ él. av. EA/hexane (1:1), donnant le CT (19,6 g). TLC (EA/hexane (1:1) Rf 0,40.

Interm. 10

5 6-[(2-Propynyl)oxy]-1-hexanol

On agite à la TA pendant 5 h un mélange d'interm. 9 (18,6 g), de bromure de propargyle (à 80% ds le toluène; 14,88 g), de solution aqueuse à 40% p/v d'hydroxyde de sodium (200 ml) et de bisulfate de tétrabutylammonium (3,34 g), on dilue avec de l'eau (500 ml) et on extrait avec ER (2 x 250 ml).

10 On sèche la solution d'ER et on concentre pour donner une huile qu'on absorbe dans un mélange de méthanol (100 ml) et d'acide chlorhydrique 2 N. Après avoir agité pendant 2 h, on enlève le méthanol sous vide à 40°, on dilue la phase aqueuse résiduelle avec de la saumure (100 ml), on extrait avec ER (2 x 75 ml), on sèche, on concentre, et on purifie par /FCS/ él. av. 25% EA/cyclohexane, donnant le CT (8,6 g) TLC (EA:hexane 1:4) Rf 0,16.

Interm. 11

6-[[3-(4-Aminophényl)-2-propynyl]oxy]hexanol

20 On ajoute de l'iodure cuivreux (100 mg) à une solution agitée de 4-iodo-benzèneamine (5,5 g), d'intermédiaire 10 (3,9 g) et de chlorure de bis(triphényl-phosphine)palladium (II) (175 mg) dans la diéthylamine (60 ml) sous azote. Au bout de 24 h, on fait évaporer le solvant et on répartit le résidu entre le bicarbonate de sodium aqueux à 8% (100 ml) et l'EA (100 ml). On lave à l'eau la couche organique, on sèche (Na₂SO₄), on concentre et on purifie par /FCS/ él. av. hexane/EA 1:1 pour donner le CT (3,9 g). TLC (hexane/ER 1:1) Rf 0,05.

Interm. 12

6-[3-(4-Aminophényl)propoxy]hexanol,

(3,8 g) Pf 39-41° à pd l'interm. 11 (3,9 g) anal. Interm. 7.

Interm. 13

30 6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)propoxy]hexanol

On ajoute du N-chlorosuccinimide (3,25 g) à une solution d'interm. 12

5 (2,9 g) dans le DMF (30 ml) à 40° sous azote. On agite la solution à 40° pendant 90 min., on fait évaporer le solvant et on ajoute de l'ER (100 ml) au résidu. On filtre le mélange (Hyflo) et on fait évaporer le filtrat sur silice, qu'on soumet à /FCS/ él.av. hexane/ER 1:1 pour donner le CT (2,1 g). TLC (hexane/ER 1:1) Rf 0,19.

Interm. 14

4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]-2,6-dichlorobenzèneamine

10 On ajoute une solution de triphénylphosphine (3,68 g) dans le dichlorométhane (15 ml) à une solution, refroidie avec un bain glacé, d'interm. 13 (2,0 g) et de tétrabromure de carbone (2,32 g) dans le dichlorométhane (35 ml). On agite la solution à 0° pendant 30 min., on fait évaporer sur silice et on soumet à /FCS/ él.av. hexane/ER (9:1) puis /C/ él.av. hexane/ER (15:1 → 9:1) pour donner le CT (1,9 g); TLC (hexane/ER 9:1) Rf 0,36.

Interm. 15

15 4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzaldéhyde

20 On ajoute goutte à goutte du n-butyl-lithium dans l'hexane (1,65 M; 18 ml) à l'interm. 2i (12,0 g) dans le THF (30 ml) à 0° sous azote. On agite la solution à -78° pendant 20 min. et on ajoute goutte à goutte du DMF (2,66 g). On agite la solution à -78° pendant 1 h et à la TA pendant 30 min., on traite avec de l'eau (50 ml), et on extrait avec ER (2 x 200 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on purifie le résidu par /C/ él.av. cyclohexane-ER (13:5) pour donner le CT (6,8 g). TLC (cyclohexane - ER 3:1) Rf 0,33.

Interm. 16

4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzène-méthanol

25 On ajoute en plusieurs fois du borohydrure de sodium (0,28 g) à l'interm. 15 (1,5 g) dans le méthanol (25 ml) à 0° sous azote. On agite la solution à 0° pendant 5 min. et à la TA pendant 20 min. et on la traite à l'eau (20 ml). On fait évaporer le méthanol à pression réduite et on extrait le résidu avec ER (2 x 50 ml), on sèche et on fait évaporer pour donner le CT (1,42 g). TLC (cyclohexane - ER 3:1) Rf 0,2.

30

Interm. 174-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzèneéthanol

On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium dans l'hexane (1,6 M; 16,5 ml) à l'interm. 2i (10 g) ds THF (25 ml) à -78° sous azote. On agite la solution à -78° pendant 40 min. et on ajoute de l'éthylèneoxyde (2,32 g) dans le THF (10 ml). On laisse le mélange se réchauffer lentement à la TA, on agite pendant 30 min., on traite avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (100 ml) et on extrait avec ER (3 x 100 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on purifie le résidu par /C/ él. av. cyclohexane-ER (3:1) pour donner le CT (4,8 g), TLC SiO2 (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,25.

Interm. 184-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzamide

On agite à 50-60° pendant 2 h un mélange d'interm. 2h (3,0 g), de peroxyde d'hydrogène (50%: 2,8 ml), d'éthanol (4 ml), et d'hydroxyde de sodium aqueux (1M; 2 ml), on traite avec HCl (2M, 10 ml) et on extrait avec ER (3 x 50 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on purifie le résidu par /C/ él. av. ER pour donner le CT (2,35 g). Pf 79-82°.

Interm. 191-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]-4-(méthoxyméthyl)benzène

On ajoute en plusieurs fois de l'hydrure de sodium (dispersion à 60%, 0,72 g) à une solution d'interm. 16 (6 g) et d'iodure de méthyle (12,6 g) ds THF (50 ml). On fait refluer le mélange pendant 3 h, on le traite avec de l'eau (50 ml), on extrait avec ERr (3 x 100 ml), on sèche, on fait évaporer et on purifie par /C/ él. av. cyclohexane - ER (9:1) pour donner le CT (4,0 g). TLC (cyclohexane - ER 3:1) Rf 0,8.

Interm. 201-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]-4-(bromométhyl)benzène, (6,8g) à pd

Interm. 16 (8,0g) anal. Interm. 14.

Purification par [C] él. av. cyclohexane-ER (9:1).

30 T.l.c. (cyclohexane - ER 9:1) Rf 0,3

Interm. 214-[[4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]phényl]méthyl]morpholine

On agite à la TA pendant 16 h un mélange d'interm. 20 (5,0 g), de morpholine (1,5 g), de THF (50 ml) et de carbonate de potassium (1,8 g), on filtre et on fait évaporer. On purifie le résidu par /C/ en éluant avec ER pour donner le CT (3,3 g). TLC (ER) Rf 0,15.

Interm. 22 Acide4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzoïque

On ajoute goutte à goutte une solution de trioxyde de chrome (5,34 g) dans l'acide sulfurique (18 M; 4,6 ml) et l'eau (14 ml) à l'interm. 15 (4,5 g) dans l'acétone (50 ml) à 0°. On agite le mélange à la TA pendant 1 h, on dilue avec de la saumure (30 ml), on extrait avec ER (2 x 50 ml), on sèche, on fait évaporer et on purifie par /C/ él. av. cyclohexane-ER (3:1) pour donner le CT (2,4 g) Pf 70-71 g.

Interm. 23Méthyl 4-[3-[(6-bromohexyl)oxy]propyl]benzoate

On fait refluer pendant 48 h un mélange d'interm. 22 (2,4 g), d'acide sulfurique (18 M; 1 goutte) et de méthanol (10 ml) et on fait évaporer le méthanol. On répartit le résidu entre une solution de bicarbonate de sodium (1M; 20 ml) et ER (100 ml). On fait évaporer la phase organique séchée et on purifie le résidu par /C/ en éluant av. cyclohexane-ER (9:1) pour donner le CT (2,1 g). TLC (cyclohexane-ER 3:1) Rf 0,6

Interm. 244-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzèneacétonitrile

On agite à la TA pendant 16 h un mélange d'interm. 20 (6,5 g), de cyanure de sodium (0,83 g) et de diméthylsulfoxyde sec (50 ml), on l'ajoute à l'eau (300 ml), on extrait av. ER (3 x 200 ml), on sèche, on fait évaporer et on purifie par /C/ él. av. cyclohexane-ER (3:1) pour donner le CT (3,0 g). TLC (cyclohexane-ER 3:1) Rf 0,3.

Interm. 254-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]benzèneacétamide

On agite vigoureusement pendant 16 h un mélange d'interm. 24 (3,0 g) et d'HCl (11 M; 15 ml), on dilue avec de l'eau (150 ml), et on extrait avec EA (2 x 100 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on triture le résidu av. ER (50 ml) pour donner le CT (2,55 g) Pf 110-113°.

Interm. 261-[2-(4-Bromobutoxy)éthyl]-4-nitrobenzène, (8,97g)

à partir du 4-nitrobenzène-éthanol (7,25 g) et du 1,4-dibromobutane (28,1 g) anal. interm. 2a. Purification par /FCS/ él.av. ER-cyclohexane (0:100 puis 5:95).

Interm. 27Ethyl α -acétyl- ϵ -[2-(4-nitrophényl)éthoxy]hexanoate

On ajoute goutte à goutte de l'acétoacétate d'éthyle (3,69 g) à une solution de sodium (0,67 g) dans l'éthanol (60 ml) au reflux. On ajoute goutte à goutte l'interm. 26 (7,60 g) et on fait refluer la suspension pendant 16 h, on filtre et on fait évaporer. On répartit le résidu entre l'ea (75 ml) et ER (3 x 150 ml) et on fait évaporer les extraits étherés séchés. On purifie le résidu par /FCS/ él.av. ER-cyclohexane (1:3) pour donner le CT (2,07 g).

Interm. 287-[2-(4-Nitrophényl)éthoxy]-2-heptanone

On agite à la TA pendant 16 h un mélange d'hydroxyde de sodium aqueux (1M, 7,4 ml) et d'interm. 27 (2,0 g) et on ajoute goutte à goutte de l'acide sulfurique (18 M, 0,58 ml). On chauffe le mélange à 75° pendant 6 h puis on extrait av. ER (3 x 50 ml) et on fait évaporer les extraits organiques séchés pour donner le CT (1,40 g).

Interm. 291-[2-[(6,6-Diméthoxyheptyl)oxy]éthyl]-4-nitrobenzène

On laisse reposer à la TA pendant 1 h un mélange de méthanol (5 ml), d'acide 4-toluènesulfonique (2,5 mg), de triméthylorthoformiate (1,0 g) et d'interm. 28 (1,34 g), on dilue avec du bicarbonate de sodium aqueux à 8%

(10 ml) et on extrait av. ER (3 x 15 ml). On fait évaporer les extraits organiques séchés (Na₂SO₄) combinés pour donner le CT (1,37 g).

Interm. 30

7-[2-[4-(Diméthylamino)phényl]éthoxy]-2-heptanone

- 5 On hydrogène à la TA et à une pression de 3,5 kg/cm² l'interm. 29 (1,36 g), du formaldéhyde aqueux à 37% (1,35 g) dans l'éthanol (5 ml) avec de l'oxyde de palladium à 10% dans le charbon de bois (pâte à 50% dans l'eau). On filtre le mélange réactionnel (Hyflo) et on fait évaporer pour donner
- 10 une huile que l'on dissout dans THF (10 ml) et qu'on laisse reposer pendant 24 h av. HCl aqueux (1N, 10 ml), puis qu'on rend basique avec du bicarbonate de sodium aqueux à 8% (50 ml) et on extrait la phase aqueuse av. ER (3 x 50 ml). On fait évaporer les extraits séchés (Na₂SO₄) et on purifie le résidu par /FCS/ él.av. ER-hexane-triéthylamine (50:50:1) pour donner le CT (0,72 g).

- 15 On prépare les interm. 31 et 32 anal. Interm. 2a:

Interm. 31

- 1-[2-[(5-Bromopentyl)oxy]éthyl]-4-(méthylthio)benzène, (10,7g) à pd 4-(Méthylthio)benzèneéthanol (7,44g) et 1,5-dibromopentane (30,48g). Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (1:100→3:97).
- 20 T.l.c. (ER-cyclohexane (1:79) Rf 0,08.

Interm. 32

- 1-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]-4-nitrobenzène, (9,52g) à pd 4-nitrobenzèneéthanol (10,25g), et 1,6-dibromohexane (27ml). Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (0:100→1:19)
- 25 T.l.c. ER-cyclohexane (1:19) Rf 0,11.

Interm. 33

7-[2-[4-(Méthylthio)phényl]éthoxy]-2-heptanone

- 30 On ajoute goutte à goutte l'interm. 31 (5,00 g) dans ER (7,0 ml) à des tournures de magnésium (0,384 g) avec un cristal d'iode à la TA sous azote tout en agitant. On chauffe au reflux le mélange agité pendant 3 h sous azote et on ajoute lentement la solution de réactif de Grignard à une solution agitée d'anhydride acétique (2,86 g) ds ER (70 ml) pendant une période

d'1 h en maintenant la température entre -60 et -70°. Au bout d'encore 2 h entre -60 et -70°, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à -10° et on le traite avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 ml). On sépare la couche d'ER et on extrait la phase aqueuse av. ER (3 x 40 ml). On lave les extraits réunis avec de l'hydroxyde de sodium 2 N (30 ml) et de la saumure (30 ml). On extrait les eaux de lavage av. ER (3 x 40 ml) et on sèche et on fait évaporer ces extraits, combinés avec les extraits précédents. On purifie l'huile résiduelle (3,73 g) par /FCS/ él.av. ER-hexane (1:14 → 1:7) puis av. ER-cyclohexane (1:7) pour donner le CT (2,17 g).

Analys e tr.: C,69,9;H,9,2;S,11,05.

C₁₆H₂₄O₂S néc.: C,68,55;H,8,65;S,11,45%.

Interm. 34

N-[6-[2-(4-Nitrophényl)éthoxy]hexyl]benzèneméthanamine

On ajoute goutte à goutte l'interm. 32 (25,9 g) pendant 40 min. à de la benzylamine (62 ml) à 120° (bain). Au bout de 2 h à 120° on refroidit le mélange et on ajoute de l'eau (750 ml) et HCl aqueux 2 N (375 ml). On extrait le mélange av. EA (3 x 800 ml) et on lave les extraits combinés avec du carbonate de sodium aqueux 2 N (1 l), de la saumure (500 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer. On purifie l'huile résiduelle (30,4 g) par /FCS/ en éluant avec EA-cyclohexane-triéthylamine (25:75:1) pour donner le CT (22,58 g) TLC (EA-cyclohexane, 1:2 avec quelques gouttes de triéthylamine. Rf 0,33.

Interm. 35

2-Bromo-1-(2,2-diméthyl-1,3-benzodioxan-6-yl)éthanone

On ajoute du 2-méthoxypropène (10 g) pendant 15 min. à une solution agitée de 2-bromo-1-/4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl/éthanone (5 g) et d'acide toluène-4-sulfonique (0,5 g) dans le dichlorométhane (100 ml) à 23°. On agite le mélange pendant 3 h, on filtre à travers un tampon de silice désactivée à la triéthylamine et on fait évaporer pour donner une huile. La purification par /FCS/ (silice désactivée à la triéthylamine) él.av. cyclohexane-EA (19:1) donne l'acétal du titre sous la forme d'une huile (4,8 g). On cristallise un petit échantillon à partir du pétrole léger (Peb 60-80°) pour donner des cristaux blancs, Pf 47-48°.

Interm. 36

2,2-Diméthyl- α -[[[6-[2-(4-nitrophényl)éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-6-(4H-1,3-benzodioxinméthanol)

On laisse reposer à la TA pendant la nuit une solution d'interm. 35 (6,0 g), d'interm. 34 (7,5 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (2,75 g) dans le THF (50 ml). on enlève le précipité par filtration et on concentre le filtrat en une huile qu'on dissout dans le méthanol/THF (2:1, 150 ml), on refroidit dans un bain glacé et on traite avec du borohydrure de sodium (1,5 g) en plusieurs fois sous azote, et on agite à la TA pendant la nuit. On ajoute de l'eau (100 ml) et de l'EA (100 ml), on sépare les phases et on réextrait la couche aqueuse av. EA (100 ml). On lave les extraits organiques réunis avec de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre en une huile qu'on purifie par /FCS/ él.av. cyclohexane/EA/triéthylamine 66:33:1 pour donner le CT (9,0 g). TLC (cyclohexane/EA/triéthylamine 66:33:1) R_f 0,16.

Interm. 37

α -[[[6-[2-(4-Aminophényl)éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-2,2-diméthyl-6-(4H-1,3-benzodioxinméthanol)

On hydrogène l'interm. 36 (1,0 g) dans l'éthanol (35 ml) sur de l'oxyde de platine à 5% pré-réduit sur charbon (100 mg) pendant 1 h 1/2. On enlève le catalyseur par filtration sur Hyflo et on fait évaporer l'éthanol pour donner le CT (870 mg).
TLC (cyclohexane/EA/triéthylamine 66:33:1) R_f 0,06.

Interm. 38

N-[4-[2-[[6-[[2-(2,2-Diméthyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyéthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]formamide

On agite au reflux pendant 2 h l'interm. 37 (2,5 g) dans le formiate de n-butyle. On fait évaporer le formiate de butyle, on dissout le résidu dans le méthanol, on ajoute du carbonate de potassium (200 mg) et on agite le mélange à la TA pendant 1 h, on dilue avec de l'eau (50 ml) et on extrait avec EA (2 x 50 ml). On lave les extraits organiques avec de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre en une huile qu'on purifie par /FCS/ en éluant avec ER pour donner le CT (1,64 g).
TLC EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,56.

Interm. 39

2,2-Diméthyl- α -[[[6-[2-[(4-méthylamino)phényl]éthoxy]hexyl]
(phénylméthyl)amino]méthyl]-6-(4H-1,3-benzodioxinméthanol)

5 A une suspension agitée de LiAlH₄ (200 mg) dans le THF sec (15 ml) sous
azote, on ajoute, pendant 5 min., une solution d'interm. 38 (1,64 g) dans le
THF sec (10 ml). On agite le mélange réactionnel au reflux pendant la nuit,
on refroidit, on traite avec précaution avec de l'eau (10 ml) et on extrait
avec EA (2 x 25 ml). On lave les extraits organiques avec de l'eau et de
la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre sous vide pour donner le
10 CT (1,46 g). TLC (EA/triéthylamine, 99:1) R_f 0,74.

Interm. 40

2,2-Diméthyl- α -[[[6-[2-[(4-méthylamino)phényl]éthoxy]hexyl]amino]
méthyl]-6-(4H-1,3-benzodioxinméthanol), (260mg)

15 à partir de l'interm. 39 (350 mg) anal. interm. 7. TLC (EA/triéthylamine,
99:1) R_f 0,06.

Interm. 41

(Phénylméthyl)4-[3-[(6-bromohexyl)oxy]propyl]benzoate

20 On fait refluer pendant 20 h un mélange d'interm. 22 (2,8 g), d'alcool
benzylique (10 ml) et d'acide sulfurique (18 M; 1 goutte) et on purifie par
/C/ él. av. cyclohexane-ER (19:1) pour donner le CT (1,5 g) TLC (cyclohexane-
ER 19:1) R_f 0,2.

Interm. 42

(Phénylméthyl)4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate

25 On chauffe à 70-75° pendant 2 h un mélange d'interm. 1 (0,7 g), d'interm.
41 (1,5 g), de N,N-diisopropyléthylamine (0,65 g), et de DMF (20 ml) et on verse
dans du bicarbonate de sodium aqueux (1 M, 50 ml), on extrait avec EA
(3 x 100 ml) et on fait évaporer l'extrait séché pour donner une huile. La
purification par /C/ en él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) puis la
30 trituration avec ER (10 ml) donne le CT (0,6 g) P_f 51-52°.

Interm. 432,2,2-Trifluoro-N-[6-[2-(4-nitrophényl)éthoxy]hexyl]-N-(phénylméthyl)acétamide

On ajoute goutte à goutte l'interm. 32 (5,2 g) pendant 30 min. à de la benzylamine (12,25 g) à 120° (bain). On maintient le mélange à 120° pendant 2 h, on refroidit et on ajoute de l'eau (150 ml) et HCl aqueux 2 N (75 ml). On extrait le mélange avec EA (2 x 200 ml, 1 x 100 ml) et on lave les extraits réunis avec du carbonate de sodium aqueux 2 N (200 ml), de la saumure (200 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer pour donner une huile (5,76 g). On refroidit avec de la glace l'huile dans le dichlorométhane (15 ml) et la triéthylamine (2,5 ml) et on traite avec de l'anhydride trifluoracétique (2,55 ml) dans le dichlorométhane (10 ml) pendant 5 min. On agite le mélange réactionnel pendant encore 1 h à la TA. Au bout de 64 h on ajoute du dichlorométhane (20 ml) et on lave le mélange avec HCl aqueux 2 N (20 ml), du bicarbonate de sodium aqueux à 8% (20 ml), de l'eau (20 ml), de la saumure (20 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer pour donner une huile (7,46 g). On purifie l'huile par /FCS/ en éluant avec EA-cyclohexane-triéthylamine (20:80:1) pour donner le CT (5,91 g). TLC (EA-cyclohexane (1:2) + quelques gouttes de triéthylamine) R_f 0,45.

Interm. 44N-[6-[2-(4-Aminophényl)éthoxy]hexyl]-2,2,2-trifluoro-N-(phénylméthyl)acétamide, (3,57g)

à partir de l'interm. 43 (4,95 g) de manière analogue à l'interm. 37. La purification par /FCS/ en éluant avec EA-cyclohexane (1:2) avec 1% de triéthylamine. TLC (EA-cyclohexane (1:2) + qq gouttes triéthylamine) R_f 0,24.

Interm. 45N-[6-[2-[4-(1-Pipéridinyl)phényl]éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine

On agite à 100° pendant la nuit une solution d'interm. 44, de 1,5-dibromopentane (1,2 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (650 mg) dans le DMF (100 ml) puis on concentre sous vide en un solide qu'on répartit entre l'eau (100 ml) et EA (75 ml). On réextrait la couche aqueuse avec EA (2 x 75 ml)

et on lave les extraits organiques réunis avec de l'eau et de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre. On traite l'huile obtenue dans le méthanol (20 ml) avec du carbonate de potassium (1,38 g) et on agite à la TA pendant 5 jours, on ajoute encore du carbonate de potassium (1,38 g) au bout de 24 h et 48 h. On ajoute de l'eau (100 ml) et on extrait le mélange avec EA (3 x 50 ml). On lave les extraits organiques avec de l'eau, de la saumure, on sèche (Na₂SO₄), on concentre et on purifie par /FCS/ en éluant avec EA/triéthylamine 99:1 pour donner le CT (1,0 g). TLC (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,29.

10 Interm. 46

4-Hydroxy- α^1 -[[(phénylméthyl)[6-[2-[4-(1-pipéridinyl)phényl]éthoxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On laisse reposer à la TA pendant la nuit une solution de 2-bromo-1-/4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl/éthanone (310 mg), d'interm. 45 (500 mg) et de N,N-diisopropyléthylamine (320 mg) dans le THF (15 ml), puis on filtre et on concentre le filtrat en une huile qu'on dissout dans le méthanol/THF (env. 9:1, 10 ml) refroidi dans un bain glacé, on traite avec NaBH₄ (150 mg) et on agite à la TA pendant la nuit. On ajoute de l'eau (25 ml) et on extrait le mélange avec EA (3 x 25 ml). On lave les extraits organiques avec de la saumure, on sèche (Na₂SO₄), on concentre et on purifie par /FCS/ en éluant avec du cyclohexane/EA/Triéthylamine 50:50:1 - EA/triéthylamine 99:1 pour donner le CT (210 mg). TLC (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,68.

Interm. 47

25 N-[4-[2-[[6-[[2-(2,2-Diméthyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyéthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide, (1,5g)

à partir de l'interm. 37 (2,0 g) et de l'anhydride acétique (805 mg) anal. Interm. 74a. Purification par /FCS/ en éluant avec ER. TLC (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,36.

Interm. 48

30 N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide

On agite pendant la nuit l'interm. 47 (470 mg) dans le méthanol (5 ml)

contenant HCl 2 N (1 ml). On ajoute du bicarbonate de sodium aqueux à 8% (15 ml) et on extrait le mélange avec EA (2 x 20 ml). On lave les extraits organiques réunis avec de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre sous vide pour donner le CT (400 mg). TLC (EA/méthanol/triéthylamine, 80:20:1) R_f 0,52.

Interm. 49

α -[[[6-[2-[(4-Ethylamino)phényl]éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-2,2-diméthyl-6-(4H-1,3-benzodioxinméthanol), (830mg) àpd

Interm. 47 (1,04g) anal. Interm. 39.

T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,64.

Interm. 50

α^1 -[[[6-[2-(4-Ethylamino)phényl]éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (720mg) T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine, 80:20:1) R_f 0,54. Préparé àpd Interm. 49 (780mg)

anal. Interm. 48.

Interm. 51

N-[4-[2-[[6-[[2-(2,2-Diméthyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyéthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]-N-méthylacétamide, (680mg)

T.l.c. (ER) R_f 0,27. Préparé àpd Interm. 39 (1,14g)

anal. Interm. 47.

Interm. 52

N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]-N-méthylacétamide, (410mg)

T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) R_f 0,49. Préparé àpd

Interm. 51 anal. Interm. 48.

Interm. 53

Butyl [4-[2-[[6-[(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]carbamate

On traite goutte à goutte une solution d'interm. 44 (2,1 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (675 mg) dans le THF (25 ml) avec une solution de n-butyl-chloroformiate (710 mg) dans le THF (5 ml) puis on laisse reposer à la TA pendant la nuit. On ajoute ER (25 ml), on sépare le précipité par filtration, on concentre le filtrat en une huile qu'on dissout dans le méthanol (25 ml), on traite avec du carbonate de potassium (1,38 g) et on agite pendant la nuit. On ajoute de l'eau (50 ml) et on extrait le mélange avec EA (3 x 30

ml), on lave les extraits organiques avec de la saumure, on sèche (Na₂SO₄), on concentre et on purifie par /FCS/ él.av. EA/triéthylamine 99:1 pour donner le CT (1,78 g). TLC (EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,32.

Interm. 54

- 5 Butyl [4-[2-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl[phényl]carbamate, (290mg) T.l.c.
(EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,78. Àpd 2-bromo-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanone (365mg), et Interm. 53 (640mg)
anal. Interm. 46. Purifié par [FCS] él. av.
10 cyclohexane/EA/triéthylamine (50:50:1) → EA/méthanol/triéthylamine (95:5:1).

Interm. 55

1-Iodo-4-(2-méthoxyéthoxy)benzène

- 15 On fait refluer pendant 18 h un mélange de 4-iodophénol (1,0 g), 1-bromo-2-méthoxyéthane (0,7 g), iodure de potassium (0,83 g), carbonate de potassium (0,7 g) et méthyl-isobutylcétone (10 ml), on dilue avec ER (50 ml), on filtre et on fait évaporer. On distille le résidu pour donner le CT (0,83 g). TLC (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,6.

Interm. 56

- 20 1-Bromo-6-[(2-propynyl)oxy]hexane, (15,0g) àpd propargyl alco ol (5,6g)
et 1,6-dibromohexane (73,2g) anal. Interm. 2a.
Purification par [C] él. av. cyclohexane puis av. cyclohexane - ER (19:1). T.l.c. (cyclohexane - ER 9:1) Rf 0,4.

Interm. 57

- 25 N-[6-[(2-Propynyl)oxy]hexyl]benzèneméthanamine

- 30 On ajoute goutte à goutte l'interm. 56 (1,5 g) à de la benzylamine (10 ml) à 120°. On agite la solution à env. 120° pendant 1 h, on refroidit, et on l'ajoute à HCl (2 M; 50 ml). On rend le mélange basique avec de l'hydroxyde de sodium aqueux (2 M) et on extrait avec ER (2 x 200 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on enlève l'excès de benzylamine à pression réduite (env. 10 ml). On purifie le résidu par /C/ él.av. ER pour donner le CT (0,96 g). TLC (ER) Rf 0,1.

Interm. 58

4-Hydroxy- α^1 -[[[phénylméthyl][6-[(2-propynyl)oxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol.

On agite à la TA pendant 3 h un mélange de 2-bromo-1-/4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl/éthanone (8,0 g), interm. 57 (7,0 g), carbonate de sodium aqueux (2 M; 31 ml), et EA (40 ml), on traite à l'eau (50 ml), et on extrait avec EA (2 x 100 ml). On fait évaporer l'extrait séché (Na₂SO₄), on dissout le résidu dans l'éthanol (150 ml) et on le traite en plusieurs fois avec NaBH₄ (5,7 g) à 0° sous azote, on agite à 0° pendant 2 h, à la TA pendant 16 h puis on enlève l'éthanol à pression réduite. On traite le résidu avec du méthanol (2 x 100 ml), on fait évaporer, et on purifie par /C/ él.av. ER pour donner le CT (3,5 g). TLC (ER) R_f 0,35.

Interm. 59

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[[3-[4-(2-méthoxyéthoxy)phényl]-2-propynyl]oxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0.25g) à pd

Interm. 58 (0,5g) et Interm. 55 (0,35g) anal.

Interm. 11. Purification par [C] él. av. cyclohexane - ER (1:1) puis ER. T.l.c. (ER) R_f 0,35.

Interm. 60

6-[3,5-Bis(phénylméthoxy)phényl]-5-hexén-1-ol, (4,65g)

en utilisant du n-butyllithium (25 ml, 1,6 M ds hexane), du bromure de 5-hydroxypentyltriphénylphosphonium (8,58 g) et du 3,5-bis(phénylméthoxy)-benzaldéhyde (6,36 g) anal. interm. 6. Purif. par /FCS/ él.av. cyclohexane-ER (2:1). TLC (cyclohexane-ER 2:1) R_f 0,125.

Interm. 61

a) 1-[6-Bromo-1-hexényl]-3,5-bis(phénylméthoxy) benzène

On ajoute goutte à goutte de la triphénylphosphine (3,51 g) dans le dichlorométhane sec (20 ml) pendant 5 min. à une solution agitée d'interm. 60 (4 g) et de tétrabromure de carbone (4,44 g) dans le dichlorométhane sec (35 ml) à 0° sous azote. On laisse la solution se réchauffer à la TA, on agite pendant 2 h et on absorbe sur de la silice (Merck 9385, 20 g) qu'on a soumis à /C/ él.av. hexane-ER (20:1) pour donner le CT (3,28 g). TLC (hexane-ER 20:1) R_f 0,23.

On prépare de manière analogue le composé suivant:

b) 1-[6-(3-Bromopropoxy)-5-hexényl]-3,5-bis(phénylméthoxy)benzène,
(0,73g) àpd Interm. 62 (0,8g). Purification par [FCS] él. av.
hexane - ER (6:1). T.l.c. (hexane-ER 5:1) Rf 0,29

Interm. 62

5 3-[[6-[3,5-Bis(phénylméthoxy)phényl]-5-hexényl]oxy]-1-propanol, (0,91g)
àpd Interm. 61a (3g) et 1,3-propanediol (2,02g) anal.
Interm. 56. Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane

(1:1). T.l.c. (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,19.

Interm. 63

10 (E)4-Hydroxy- α^1 -[[[3-[[6-[3,5-bis(phénylméthoxy)phényl]-5-hexényl]oxy]propyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On ajoute goutte à goutte une solution d'interm. 61b (0,65 g) ds DMF
(5 ml) à une solution agitée d'interm. 1 (0,35 g) et de N,N-diisopropyléthylamine
(0,21 g) ds DMF (10 ml) à 70° sous azote. On agite la solution à 70° sous azote
15 pendant 2 h 1/2, on dilue avec de l'eau (50 ml), on extrait avec EA (2 x 50
ml), on lave à l'eau (50 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer sous vide
pour donner une huile. La purification par /FCS/ (silice désactivée à la
triéthylamine) él. av. EA-méthanol (9:1) donne le CT (0,3 g). TLC
(solution toluène:éthanol:ammoniaque à 0,88 39:10:1) Rf 0,18.

20 Interm. 64

4-(3,5-Diméthyl-4-nitrophényl)-3-butén-1-ol

A une suspension agitée de bromure de 3-(hydroxypropyl)triphénylphos-
phonium (10,5 g) ds THF sec (100 ml) à 0° sous azote on ajoute du n-butyl-
lithium (1,8 M ds hexane, 30 ml). On continue d'agiter à 0° pendant 30 min.
25 puis on ajoute une solution de 3,5-diméthyl-4-nitrobenzaldéhyde (4,5 g) ds
THF sec (50 ml) pendant 10 min. On agite le mélange à -10° pendant 1 h et
à 0° pendant 1 h, on ajoute du chlorure d'ammonium saturé (50 ml) et on
extrait le mélange avec EA (3 x 50 ml), on lave les extraits organiques avec
de l'eau, de la saumure, on sèche, on concentre et on purifie par /FCS/
30 él. av. cyclohexane/EA 4:1 pour donner le CT (1,05 g). TLC (cyclohexane/EA
4:1) Rf 0,08.

Interm. 65

a) 1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butényl]-3,5-diméthyl-4-nitrobenzène, àpd
Interm. 64 (1,0g) et 1,6-dibromohexane (3ml) anal.

Interm. 2a. Purification par [FCS] él.av. cyclohexane+
5 cyclohexane/ER 4:1. T.l.c. (cyclohexane/EA 4:1) Rf 0,32.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

b) 1-[[[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butényl]-4-(phénylméthoxy)benzène, E:Z=2:1,
(4,6g) àpd 1,6-dibromohexane (10g) et Interm. 68 (3g).

Purification par [FCS] él. av. cyclohexane+cyclohexane-EA 4:1.

10 T.l.c. (Cyclohexane-EA 4:1) Rf 0,55

c) 3,5-Bis(phénylméthoxy)-1-[4-[(6-bromohexyl)oxy]-3-butényl]benzène,

(1,1g) àpd 1,6-dibromohexane (2,54g) et Interm. 68b (1,25g).

Purification par [FCS] él. av. cyclohexane+cyclohexane- EA 9:1.

Analys.e tr.: C,68,95; H,6,75.

15 C₃₀H₃₅BrO₃ néc.: C,68,8; H,6,7%.

d) 1-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]-2-nitrobenzène, (16,2g) àpd
2-nitrobenzèneéthanol (10g) et 1,6-dibromohexane (27ml).

Purification par [FCS] él. av. cyclohexane+cyclohexane/EA 19:1.

T.l.c. (cyclohexane/EA 4:1) Rf 0,42

20 e) 1-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]-3-nitrobenzène, (25,95g) àpd

Interm. 82 (18,16g) et 1,6-dibromohexane (50ml). Purification

par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (0:100+5:95) Rf 0,2

Interm. 66

N-[6-[[4-(3,5-Diméthyl-4-nitrophényl)-3-butényl]oxy]hexyl]-N-(phényl-
25 méthyl)benzèneméthanamine, (700mg), àpd Interm. 65a (950mg) et

benzylamine (3ml) anal. Interm. 34. Purification par

[FCS] él. av. EA/triéthylamine 99:1.

T.l.c. (EA/triéthylamine) 99:1 Rf 0,13

Interm. 67

30 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-[[4-(3,5-diméthyl-4-
nitrophényl)-3-butényl]oxy]hexyl](phénylméthyl)amino]éthanone

On laisse reposer à la TA pendant la nuit une solution de 2-bromo-1-
/4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl)/éthanone (425 mg), d'interm. 66 (690

mg) et de N,N-diisopropyléthylamine (450 mg) ds THF sec (20 ml), puis on filtre et on concentre le filtrat en une huile rouge qu'on purifie par /FCS/ él.av. EA/triéthylamine 99:1 - EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1 pour donner le CT (820 mg). TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,68.

5 Interm. 68

a) 4-[4-(Phénylméthoxy)phényl]-3-buténol

On ajoute une solution de n-butyllithium dans l'hexane (1,6 M, 20 ml) à une suspension agitée de poudre fine de bromure de /3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)propyl/triphénylphosphonium (14 g) ds THF sec (100 ml) à 0°. On agite le mélange à 0° pendant 30 min, on le traite avec une solution de 4-(phénylméthoxy)benzaldéhyde (5 g) ds THF (25 ml), on agite à 0° pendant 2 h et on filtre à travers de la silice. On lave le tourteau de filtration avec ER, on fait évaporer sous vide les filtrats réunis et on triture l'huile résiduelle avec ER (50 ml) et on filtre à travers de la silice. On fait évaporer le filtrat et on dissout le résidu dans THF-eau-HCl 2 M (50:5:1, 56 ml) et on maintient à 23° pendant 20 min. On dilue le mélange avec de l'eau (200 ml), on extrait avec ER (200 ml) et on lave l'extrait avec de l'eau (100 ml), de la saumure (50 ml), on sèche et on fait évaporer pour donner un solide blanc qu'on agite dans l'hexane et qu'on filtre pour donner l'alcool du titre (5,2 g) Pf 93-95°.

20

On prépare de manière analogue le composé suivant:

b) 4-[[3,5-Bis(phénylméthoxy)]phényl]-3-butén-1-ol, (1,48g)

en utilisant le 3,5-bis(phénylméthoxy)benzaldéhyde (2,24 g) au lieu du 4-(phénylméthoxy)-benzaldéhyde. Etape finale additionnelle de purification par /FCS/ él.av. ER-cyclohexane (3:2). TLC (ER-cyclohexane 3:1) Rf 0,26.

25

Interm. 69

a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[[4-(phénylméthoxy)phényl]-3-butényl]oxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On maintient à 75° pendant 2 h un mélange d'interm. 1 (2,3 g), DMF (25 ml), N,N-diisopropyléthylamine (2,4 g) et interm. 65b (3,5 g). On dilue le mélange avec de l'eau (150 ml), on acidifie à pH 5 avec HCl 2 M, on rend basique à pH 8 avec du bicarbonate de sodium solide et on extrait avec EA (2 x 80 ml). On lave les extraits avec de l'eau, de la saumure, on sèche (Na₂SO₄),

30

on fait évaporer et on purifie par /FCS/ (silice désactivée à la triéthylamine) él.av. EA-méthanol (85:15) puis la trituration avec ER donne la saligénine du titre (0,95 g) Pf 79-80°.

On prépare de manière analogue le composé suivant:

- 5 b) α^1 -[[[6-[[4-[3,5-Bis(phénylméthoxy)phényl]-3-butényl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (0,42g)

àpd interm. 65c (0,8 g) et interm. 1 (0,42 g). Purif. par /FCS/ (silice désact. à la triéthylamine) él.av. EA-méthanol (7:2). TLC silice désact. à la triéthylamine (EA-méthanol 7:2) Rf 0,47.

- 10 Interm. 70
2,2,2-Trifluoro-N-[6-[2-[4-(formylamino)phényl]éthoxy]hexyl]-N-(phényl-méthyl)acétamide

- 15 On chauffe à 80° pendant 3 jours l'interm. 44 (0,50 g) ds le n-butyl-formiate (5,0 ml). On fait évaporer le mélange réactionnel et on purifie l'huile résultante par /FCS/ él.av. EA-cyclohexane-triéthylamine (10:2:3) pour donner le CT (0,40 g). TLC (EA-cyclohexane (1:1) avec qq gouttes de triéthylamine) Rf 0,12.

Interm. 71

N-[4-[2-[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]formamide

- 20 On agite à la TA sous azote pendant 2 h 1/2 l'interm. 70 (0,31 g) ds le méthanol (5,0 ml) avec du carbonate de potassium anhydre (0,106 g). On ajoute de l'hydroxyde de sodium aqueux (2N; 2,0 ml) et au bout de 16 h on dilue le mélange avec de l'eau (10 ml), et on extrait avec EA (3 x 25 ml). On lave les extraits réunis avec de l'eau (10 ml), de la saumure (10 ml), on sèche (Na₂SO₄), on fait évaporer et on purifie par /FCS/ él.av. EA-triéthylamine (100:1) pour donner le CT (0,162 g). TLC (EA av. qq gouttes de triéthylamine) Rf 0,13.

Interm. 72

- 30 a) N-[4-[2-[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]formamide

On laisse reposer à la TA pendant la nuit une solution de 2-bromo-1-

/4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl/éthanone (425 mg), interm. 71 (610 mg) et N,N-diisopropyléthylamine (450 mg) ds THF (20 ml). On enlève le solvant sous vide et on répartit le résidu entre ER (50 ml) et l'eau (50 ml). On lave la couche organique avec de l'eau et de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et
 5 on concentre en une huile qu'on purifie par /FCS/ él.av. EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1 pour donner le CT ss forme d'huile orange (650 mg). TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) R_f 0,50.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

10 b) N-[4-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]méthanesulfonamide, (1,4g) àpd Interm. 73 (1,2g).

T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) R_f 0,4

15 c) N-[4-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]benzamide, (890mg) àpd Interm. 74a (870mg). T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,5.

d) N-[4-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]-2-méthylpropanamide, (950mg) àpd Interm. 74b (810mg). Purification par [FCS] él.av. EA/méthanol/triéthylamine 40:10:1.

20 T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,5

e) N-[4-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]pentanamide, (630mg) àpd

- Interm. 74c (870mg). Purification par[FCS] él. av. EA/tri-éthylamine 99:1.
T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine) Rf 0,69.
- 5 f) 4-[2-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]urée . HBr (740mg)
àpd Interm. 76 (850mg). Purification par [FCS] él.av.
EA/triéthylamine 99:1+EA/méthanol/ méthanol/triéthylamine 90:10:1)
T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,25.
- 10 g) N-[2-[2-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide, (1,05g) apd
Interm. 79 (1,0g). Purification par [FCS] él.av.
EA/triéthylamine 99:1+EA/méthanol/triéthylamine.90:10:1
T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,59.
- 15 h) N-[4-[4-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]-
hexyl]oxy]butyl]phényl]-N',N'-diméthylurée, (1,43g) àpd Interm.
74d (1,5g). Purification par[FCS] él. av. EA-triéthylamine
(100:1) T.l.c. (EA-triéthylamine 100:1) Rf 0,1
- 20 i) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[6-[2-(3-nitrophényl)
éthoxy]hexyl] (phénylméthyl)amino]éthanone, (1,74g) àpd Interm.
84 (2,6g), sous azote. Purification par[FCS] él. av.
EA-triéthylamine (100:1)
T.l.c. (EA + qq gouttes triéthylamine) Rf 0,24
- 25 j) N-[4-[4-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]-N,N'-diméthylsul f amide,
(1,27g) àpd Interm. 85 (2,06g). Purification par[FCS] él. av.
EA-triéthylamine (100:1)
T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1)) Rf 0,67
- 30 k) N-[4-[2-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]butanesul f onamide, (860mg)
àpd Interm. 74e (900mg). Purification par[FCS] él. av.
EA/triéthylamine 99:1+EA/méthanol/ triéthylamine 90:10:1).
T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,41
- 35 l) N-[4-[2-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]propanesul f onamide,
(920mg) àpd Interm. 74f (900mg). Purification par [FCS] él.av.
EA/triéthylamine 99:1+EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1).
T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,41

- m) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-[[3-[4-(1-pipéridinyl)phényl]-2-propynyl]oxy]hexyl](phénylméthyl)amino]éthanone,
 àpd Interm. 86 (700mg) Purification par [FCS] él. av.
 EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1). On rechrom. le produit (600 mg)
 5 sur une colonne analogue (toluène/éthanol/triéthylamine
 95:5:1) pour donner le CT (270mg)
 T.l.c. (toluène/éthanol/triéthylamine 95:5:1) Rf 0,12.
- n) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-[4-[4-(4-morpholinyl)phényl]butoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]éthanone, (830mg)
 10 àpd Interm. 88 (866mg). Purification par [FCS] él.av.
 toluène-éthanol-triéthylamine (95:5:1).
 T.l.c. (Toluène-éthanol-triéthylamine 95:5:1) Rf 0,24
- o) N-[4-[4-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
 (phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]benzènesulfonamide, (0,9g)
 15 àpd Interm. 74g (1,5g). Purification par [FCS] él.av.
 EA-triéthylamine (100:1). T.l.c. (EA-triéthylamine 100:1) Rf 0,1.
 Interm. 73
N-[4-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]méthane-
sulfonamide, (1,25g)
 20 àpd chlorure de méthanesulfonyle (573 mg) et de l'interm. 44 (21 g) anal.
 interm. 74a. Purif. par /FCS/ él.av. EA/triéthylamine 99:1. TLC (EA/triéthyl-
 amine (99:1) Rf 0,12.
- Interm. 74
 a) N-[4-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]benzamide
 25 On traite goutte à goutte à 0° une solution d'interm. 44 (3,0 g) et de
 pyridine (0,57 ml) dans le dichlorométhane (30 ml) avec du chlorure de benzoyle
 (0,998 g) dans le dichlorométhane (5 ml) pendant 5 min. On agite le mélange
 réactionnel à la TA pendant 1 h 1/2, on dilue avec ER (100 ml), on lave à
 l'eau (50 ml), de la saumure (50 ml), on sèche et on fait évaporer. On agite
 30 pendant 16 h l'huile obtenue dans le méthanol (40 ml) et du carbonate de
 potassium (1,96 g), on ajoute encore du carbonate de potassium (0,98 g) et
 on agite le mélange réactionnel pendant 72 h. On ajoute de l'eau (40 ml)

et on extrait le mélange avec EA (2 x 100 ml). On lave les extraits organiques réunis avec de l'eau (50 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer. On purifie le résidu dans le chloroforme par /FCS/ él.av. EA-cyclohexane-triéthylamine (33:66:1 → 50:50:1) pour donner le CT (2,42 g). TLC (EA-triéthylamine, 99:1)

5 Rf 0,15.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

- b) 2-Méthyl-N-[4-[2-[[6-[(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]-phényl]propanamide (2,23g) à pd Interm. 44 (3,0g) et isobutyryl. Cl (0,757g). T.l.c. (EA-triéthylamine 99:1) Rf 0,15.
- 10 c) N-[[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]pentanamide, (2,38g) à pd Interm. 44 (3,0g), et du valéryl.Cl (0,86g). T.l.c. (EA-cyclohexane + qq gouttes de triéthylamine) Rf 0,25.
- d) N,N-Diméthyl-N'-[4-[4-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]butyl]-phényl]urée, (1,84g) à pd Interm. 81 (3,0g) et diméthylcarbamyl. Cl (0,716g). T.l.c. (EA-triéthylamine 100:1) Rf 0,1.
- 15 e) N-[4-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]butane sulfonamide, (2,2g) à pd Interm. 44 (5,5g) et butanesulf onyl. Cl (2,5g). T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,22.
- f) N-[4-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]propane sulfonamide, (2,0g) à pd Interm. 44 (5,5g) et propanesulf onyl. Cl (2,2g). T.l.c. (EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,22
- 20 g) N-[4-[4-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]-benzènesul fonamide, (3,15g) à pd Interm. 81 (3,0g) et benzène-sulf onyl. Cl (1,18g). T.l.c. (EA-triéthylamine 100:1) Rf 0,3
- 25 Interm. 75
- N-[6-[2-[4-[(Aminocarbonyl)amino]phényl]éthoxy]hexyl]-2,2,2-trifluoro-N-(phénylméthyl)acétamide

On ajoute une solution d'interm. 44 (2,6 g) ds THF (10 ml) à une solution refroidie avec de la glace, de phosgène (1M dans le toluène, 25 ml) ds THF.

- 30 On agite la solution à la TA pendant 1 h, on y fait barboter de l'azote pendant 30 min., puis de l'ammoniac anhydre pendant 15 min. On ajoute de l'ER (50 ml) au mélange et on enlève le solide par filtration (urée). On concentre le filtrat en une huile qu'on purifie par /FCS/ él.av. cyclohexane/EA 4:1) pour donner le CT (1,2 g). TLC (EA/triéthylamine 99:1) Rf 0,31.

Interm. 76

[4-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]urée

On ajoute du carbonate de potassium (1,0 g) à une solution d'interm. 75 (1,2 g) dans le méthanol (10 ml) et on agite le mélange à la TA pendant la nuit. On ajoute encore du carbonate de potassium (1,0 g) et on continue d'agiter pendant 24 h, lorsque, après addition d'eau (20 ml), on extrait le mélange avec EA (3 x 25 ml). On lave les extraits organiques avec de l'eau et de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre sous vide pour donner le CT (890 mg). TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,38.

10 Interm. 77

2,2,2-Trifluoro-N-[6-[2-(2-nitrophényl)éthoxy]hexyl]-N-(phénylméthyl)-acétamide, (16,1g). T.l.c. (cyclohexane/EA 4:1) Rf 0,3. Préparé

anal. Interm. 43 àpd Interm. 65d (15,0g) et benzylamine (45ml).

15 Interm. 78

N-[6-[2-(2-Aminophényl)éthoxy]hexyl]-2,2,2-trifluoro-N-(phénylméthyl)-acétamide, (10,7g) àpd Interm. 77 (12,0g) anal.

Interm. 7. T.l.c. (cyclohexane/EA/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,19.

Interm. 79

20 N-[2-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide, (3,32g) àpd Interm. 78 (4,32g) et de l'anhydride acét. (1,04g)

anal. Interm. 74a. Purification par [FCS] él. av.

EA/triéthylamine 99:1+EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1).

T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,24.

25 Interm. 80

2,2,2-Trifluoro-N-[6-[4-(4-nitrophényl)butoxy]hexyl]-N-(phénylméthyl)-acétamide, (19,9g), T.l.c. (EA-cyclohexane 1:4 + qq gouttes de

triéthylamine) Rf 0,35. Préparé anal. Interm.

43 àpd Interm. 2d (19,1g) et benzylamine (42ml).

30 Interm. 81

N-[6-[4-(4-Aminophényl)butoxy]hexyl]-2,2,2-trifluoro-N-(phénylméthyl)-acétamide, (15,8g) àpd Interm. 80 (19,70g) anal.

Interm. 7. Purification par [FCS] él. av. EA-cyclohexane-triéthylamine (20:80:1).

T.l.c. (EA-cyclohexane (1:2) + qq gouttes de triéthylamine). Rf 0,23
Interm. 82

3-Nitrobenzèneéthanol

On ajoute goutte à goutte du borane dans le THF (1M, 200 ml) pendant
5 1 h à de l'acide 3-nitrophényléthanoïque (20,0 g) dans le THF sec (100 ml)
à la TA sous azote tout en agitant. On agite le mélange réactionnel pendant
3 h, on ajoute goutte à goutte du méthanol et on fait évaporer le mélange
pour donner une huile (26,8 g). On purifie l'huile par /FCS/ él.av. cyclohexane-
EA (2:1) pour donner le CT (18,3 g). TLC (cyclohexane-EA, 2:1) Rf 0,17.

10 Interm. 83

2,2,2-Trifluoro-N-[6-[2-(3-nitrophényl)éthoxy]hexyl]-N-(phénylméthyl)-
acétamide, (30g). T.l.c. (EA-cyclohexane 1:2 + qq gouttes de
triéthylamine). Rf 0,46. Préparé anal. Interm.

43 à pd Interm. 65e (25,7g) et benzylamine (61ml).

15 Interm. 84

N-[6-[2-(3-Nitrophényl)éthoxy]hexyl]benzène-méthanamine, (3,75g) à pd
Interm. 83 (5,0g) anal. Interm. 76
T.l.c. (EA/cyclohexane/triéthylamine 33:66:1) Rf 0,3.

Interm. 85

20 N,N-Diméthyl-N'-[4-[4-[6-[(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]butyl]-
phényl]sul famide

On refroidit avec de la glace une solution d'interm. 81 (3,0 g) et de
pyridine (0,54 ml) dans le dichlorométhane (30 ml) et on traite goutte à goutte
avec du chlorure de N,N-diméthyl-sulfonyle (0,956 g) dans le dichlorométhane
25 (5 ml) pendant 5 min. sous azote tout en agitant. On agite le mélange réactionnel
pendant 2 h à la TA et au reflux pendant 50 h, en rajoutant encore du chlo-
rure de N,N-diméthylsulfonyle (0,956 g) et de la pyridine (0,50 ml) au bout
X de 3 h et au bout de 27 h (1,91 g), et (1,08 ml). On fait évaporer
le solvant et on ajoute de l'EA (100 ml) au résidu. On lave le mélange avec
30 de l'acide chlorhydrique aqueux 2 N (50 ml), du carbonate de sodium aqueux
à 8% (50 ml) et de la saumure (50 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on concentre
en une huile qu'on purifie par /FCS/ él.av. EA-cyclohexane-triéthylamine
(10/90/1 → 20/80/1) pour donner une huile. On agite pendant 60 h l'huile

(3,01 g) dans le méthanol (100 ml) avec du carbonate de potassium (13,0 g) puis on verse dans l'eau (50 ml) et on extrait avec EA (3 x 50 ml). On lave les extraits avec de l'eau (50 ml) et de la saumure (50 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer pour donner le CT (2,27 g).

5 TLC (EA + qq gouttes de triéthylamine) R_f 0,33.

Interm. 86

N-[6-[[3-[4-(1-Pipéridinyl)phényl]-2-propynyl]oxy]hexyl]benzène-méthanamine, (0,75g)

10 Préparée anal. interm. 11 à pd interm. 57 (0,98 g) et de la 1-(4-iodophényl)-pipéridine (1,15 g). Purif. par /FCS/ él.av. ER. TLC (ER) R_f 0,33.

Interm. 87

2,2,2-Trifluoro-N-[6-[4-[4-(4-morpholinyl)phényl]butoxy]hexyl]-N-(phénylméthyl)acétamide

15 On chauffe à 100° sous azote pendant 48 h un mélange d'interm. 81 (5,0 g), 2-chloroéthyl-éther (1,57 g), N,N-diisopropyléthylamine (2,85 g) et d'iodure de sodium (3,30 g) dans le DMF (250 ml). On fait évaporer le mélange réactionnel et on ajoute de l'eau (100 ml) au résidu. On extrait le mélange avec EA (3 x 100 ml) et on fait évaporer les extraits réunis séchés (Na₂SO₄) pour donner une huile (6,75 g) qu'on purifie par /FCS/ él.av. ER-cyclohexane (1:2)

20 pour donner le CT (2,47 g). TLC (ER-cyclohexane 1:1) R_f 0,34.

Interm. 88

N-[6-[4-[4-(4-morpholinyl)phényl]butoxy]hexyl]benzène-méthanamine

25 On agite l'interm. 87 (2,43 g) dans le méthanol (30 ml) sous azote pendant 3 jours avec du carbonate de potassium (9,0 g). On ajoute de l'eau (50 ml) et on extrait le mélange avec EA (3 x 50 ml). On lave les extraits réunis avec de l'eau (50 ml), de la saumure (50 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer pour donner le CT (1,67 g).

TLC (EA + qq gouttes de triéthylamine) R_f 0,25.

Interm. 89

3-[(8-Bromooctyl)oxy]-1-propyne, (7,6g) à pd 1,8-dibromooctane (54,4g)
et propargyl alcool (2,8g) anal. Interm. 65a.

Purification par[FCS] él. av. cyclohexane→cyclohexane/EA (9:1).

5 T.l.c. (ER-hexane 1:4) Rf 0,7

Interm. 90

N-[8-[(2-Propynyl)oxy]octyl]benzène-méthanamine, (4,75g) à pd

Interm. 89 (7,0g) et benzylamine (30ml) anal.

10 Interm. 34. Purification par[FCS] él. av. ER. T.l.c. (ER)
Rf 0.4

Interm. 91

N-(4-Iodophényl)méthanesulfonamide, à pd 4-iodoaniline (21,9g) et
méthanesulfonyle-Cl (11,43g) anal. Interm.

15 74a. Purification par recristallisation à pd EA/hexane donne le CT
ss forme de solide crème très cristallin (25,0g) Pf 135-136,5°.

Interm. 92

a) N-[4-[3-[[8-[(Phénylméthyl)amino]octyl]oxy]-1-propynyl]phényl]-
méthanesulfonamide

20 On agite à la TA sous azote pendant 20 h un mélange d'interm. 91 (2,97
g), interm. 90 (2,73 g), dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II)
(70,1 mg) et d'iodure de cuivre (I) (9,5 mg) dans la diéthylamine (60 ml). On
enlève le solvant sous vide à 35°. On lave une solution du résidu dans EA
(100 ml) avec de l'eau (2 x 75 ml), on sèche (Na₂SO₄), on concentre et on
purifie par /FCS/ (désact. à la triéthylamine) él. av. EA pour donner le CT
25 (3,0 g). TLC (toluène:éthanol:0,88 NH₄OH, 39:10:1), Rf 0,55.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

- b) 2-[4-[3-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]-1-propynyl]phénoxy]-
éthanol, (1,87g) àpd Interm. 57 (1,23g) et Interm. 98
 (1,32g). [FCS] él. av. EA-méthanol (9:1). T.l.c. (solution
 toluène-éthanol-ammoniaque à 0,88 39:10:1) Rf 0,6.
- 5 c) N-[4-[3-[(6-Hydroxyhexyl)oxy]-1-propynyl]phényl]méthanesulfonamide,
 àpd Interm. 10 (7,02g) et Interm. 91 (13,37g). [FCS] él.
 av. EA/hexane (4:1), puis recristallisation àpd
 EA/hexane donne le CT (11,2g) Pf 83-84,5°
- 10 d) 6[[3-[4-(1-Pyrrolidinyl)phényl]-2-propynyl]oxy]hexanol, àpd
 Interm. 10 (690mg) et 1-(4-iodophényl)pyrrolidine (1,2g).
 [FCS] él. av. ER donne le CT (850mg). T.l.c. (ER) Rf
 0,7
 Interm. 93
- 15 N-[4-[3-[[8-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-
(phénylméthyl)amino]octyl]oxy]-1-propynyl]phényl]méthanesulfonamide,
 àpd Interm. 92a (885mg) anal. Interm. 72a.
 Purification par [FCS] (désactivée à la triéthylamine), él. av. 15%
 éthanol/toluène donne le CT (875mg)
 T.l.c. (Toluène:éthanol:0,88NH₄OH-39:10:1) Rf 0,26
- 20 Interm. 94
2,2,2-Trifluoro-N-(phénylméthyl)-N-[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]-
éthoxy]hexyl]acétamide
 On agite à 90-100° sous azote pendant 16 h une solution d'interm. 44
 (5,0 g), 1,4-dibromobutane (2,55 g) et N,N-diisopropyléthylamine (3,05 g) ds
 le DMF (250 ml). On fait évaporer le mélange réactionnel et on traite le résidu
 25 avec de l'eau (100 ml), on extrait avec EA (3 x 100 ml) et on fait évaporer
 les extraits séchés (Na₂SO₄). On purifie l'huile visqueuse noire résultante
 (5,19 g) par /FCS/ él. av. ER-cyclohexane (1:6) pour donner le CT (1,72 g).
 TLC (ER-cyclohexane 1:4) Rf 0,3.

Interm. 95

N-[6-[2-[4-(1-Pyrrolidinyl)phényl]éthoxy]hexyl]benzèneméthanamine, (1,25g)

àpd Interm. 94 (1,61g) sous azote, anal.

Interm. 76.

5 T.l.c. (ER-cyclohexane 1:1 + qqgouttes triéthylamine Rf 0.11

Interm. 96

Méthyl 5-[1-oxo-2-[(phénylméthyl)[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]-éthoxy]hexyl]amino]éthyl]-2-(phénylméthoxy)benzoate, (0,82g) àpd

10 Interm. 95 (0,95g) et méthyl 5-(2-bromoacétyl)-2-(phénylméthoxy)benzoate (0,95g) anal. Interm. 72a.

Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (1:2). T.l.c.

(ER-cyclohexane 1:2) Rf 0,18

Interm. 97

15 4-(Phénylméthoxy)- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]hexyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

20 On ajoute goutte à goutte l'interm. 96 (0,879 g) ds le THF (10 ml) à LiAlH₄ (0,100 g) ds le THF (10 ml). Au bout de 4 h à la TA sous azote tout en agitant, on traite le mélange réactionnel avec de l'eau (0,1 ml), de l'hydroxyde de sodium aqueux 2 N (0,2 ml), de l'eau (0,2 ml), on filtre (Hyflo) et on fait évaporer le filtrat et on purifie par /FCS/ él.av. ER-cyclohexane (1:1) pour donner le CT (0,37 g). TLC (ER-cyclohexane 1:1) Rf 0,11.

Interm. 98

2-(4-Iodophénoxy)éthanol

25 On dissout du sodium (0,53 g) ds l'éthanol (50 ml) sous azote et on ajoute successivement du 4-iodophénol (5,0 g) et du 2-chloroéthanol (3,93 g). On fait refluer le mélange pendant 18 h, on traite avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (50 ml) et on fait évaporer. On extrait le résidu aqueux avec ER (3 x 100 ml) et on fait évaporer l'extrait séché sur de la silice (Merck 9385; 50 ml) et on purifie par /C/ él.av. cyclohexane-ER (7:3) puis par cyclohexane-ER (1:1) pour donner le CT (3,0 g) Pf 76-77°.

30

Interm. 99

1-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-[[3-[4-(2-hydroxyéthoxy)-phényl]-2-propynyl]oxy]hexyl](phénylméthyl)amino]éthanone,

5 àpd interm. 92b (1,6 g) anal. interm. 72a. Purif. par /FCS/ (désact. à la triéthylamine) él.av. toluène-éthanol (10:1) donne le CT (1,8 g). TLC silice désactivée à la triéthylamine (toluène-éthanol 5:1) Rf 0,16.

Interm. 100

N-[6-[2-(3-Aminophényl)éthoxy]hexyl]2,2,2-trifluoro-N-(phénylméthyl)-acétamide, (18,76g) àpd Interm. 83 (20,0g) anal.

10 Interm. 7. Purification par [FCS] él.av. EA-cyclohexane-triéthylamine (33:66:1).

T.l.c. (EA-cyclohexane-triéthylamine (33:66:1) Rf 0,33.

Interm. 101

15 N-[3-[2-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide,
àpd Interm. 100 (3,0g) et de l'anhydride acétique (0,725 g)

anal. Interm 74a. Purification par [FCS] él.av.

EA-triéthylamine (100:1) donne le CT (2,43g)

T.l.c. (EA-triéthylamine (100:1)) Rf 0,21.

Interm. 102

20 N-[3-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl]-(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide, àpd

Interm. 101 (0,66g) anal. Interm, 72a.

Purification par [FCS] él. av. EA-méthanol-triéthylamine

(95:5:1+90:10:1) donne le CT (1,09g)

25 T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1)) Rf 0,58.

Interm. 103

(Z)-N-[4-[3-[(6-Hydroxyhexyl)oxy]-1-propényl]phényl]méthanesulfonamide

30 On hydrogène à la pression atmosphérique et à la TA une solution d'interm. 92c (11,0 g) dans la pyridine (250 ml) sur un catalyseur de Lindlar pré-réduit (3,5 g) dans la pyridine (50 ml) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. On enlève le catalyseur par filtration à travers "Hyflo", on lave le tampon avec de l'éthanol (50 ml) et on fait évaporer les solvants sous vide à 50°.

On lave une solution de l'huile brune résiduelle dans l'EA (300 ml) avec HCl 2 N (2 x 250 ml), on sèche et on traite avec du charbon de bois activé. La concentration donne le CT (10,7 g) Pf 65-67°.

Interm. 104

5 (Z)-N-[4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-propényl]phényl]méthanesulfonamide,

(9,1 g) à pd interm. 103 (10,0 g) anal. interm. 14. Purif. par /FCS/ él.av. EA/hexane (1:3) Pf 78-81°.

Interm. 105

1-[[4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]phényl]méthyl]pipéridine

10 On ajoute goutte à goutte l'interm. 20 (3,0 g) à une solution de pipéridine (0,68 g) et de triéthylamine (2,5 g) ds le THF (30 ml). On agite le mélange obtenu à la TA pendant 30 min., on dilue avec ER (50 ml), on filtre, et on fait évaporer. On purifie le résidu par /C/ él.av. cyclohexane-ER (3:2) pour donner le CT (2,4 g). TLC (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,3.

Interm. 106

Ethyl 4-[3-[(6-bromohexyl)oxy]propyl]benzoate

15 On fait refluer pendant 30 h un mélange d'interm. 22 (3,0 g), d'acide sulfurique (18 M; 1 goutte) et d'éthanol et on fait évaporer. On purifie le résidu par FCS él. av. cyclohexane-ER (9:1) pour donner le CT (2,1 g). TLC (cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,3.

Interm. 107

E-Méthyl 3-[4-(diéthylamino)phényl]-2-propénoate

25 On agite au reflux sous azote pendant 24 h une solution de 4-(diéthylamino)benzaldéhyde (10 g) et de carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane (20 g) ds l'acétonitrile sec (100 ml). On fait évaporer le solvant et on traite l'huile résiduelle avec ER (100 ml). On filtre le précipité, on concentre le filtrat en une huile et on répète le traitement ER. Après filtration et évaporation on purifie l'huile orange résultante par /FCS/ él.av. cyclohexane/EA/triéthylamine 80:20:1 pour donner le CT (10,0 g). TLC (cyclohexane/EA/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,33.

Interm. 1084-(Diéthylamino)benzènepropanol

On ajoute pendant 1/2 h une solution d'interm. 107 (9,8 g) ds ER sec (50 ml) à une suspension agitée de LiAlH₄ (4 g) ds ER sec (100 ml) sous azote. On agite le mélange à la TA pendant la nuit, on le traite, tour à tour, avec de l'eau (4 ml), de l'hydroxyde de sodium aqueux 2 M (8 ml) et de l'eau (8 ml), on filtre à travers Hyflo et on concentre en une huile jaune pâle qu'on hydrogène dans l'éthanol (200 l) sur du platine à 5% sur charbon (1 g) pendant 4 h. On enlève le catalyseur par filtration à travers Hyflo et on fait évaporer l'éthanol pour donner une huile qu'on purifie par /FCS/ en éluant av. cyclohexane/EA 4:1 pour donner le CT (7,0 g). TLC (EA/triéthylamine 99:1) R_f 0,45.

Interm. 1094-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]-N,N-diéthylbenzèneamine, (3,2g) àpd

Interm. 108 (2,5g) et 1,6-dibromohexane (7,5g) anal.

Interm. 2a. Purification par [FCS] él.av. cyclohexane + cyclohexane/ER 9:1 pour donner le CT (3,2g).
T.l.c. (cyclohexane/EA/triéthylamine 80:20:1) R_f 0,50.

Interm. 110

(E)-4-(3,4,5-Triméthoxyphényl)-3-butén-1-ol, (8,51g) av. n-butyllithium (1,6M ds hexane, 100ml), (3-hydroxypropyl)triphénylphosphonium (bromure de) (32,1g) et 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (15,7g) anal.

Interm. 6. Purification par [FCS] él.av. EA-cyclohexane (1:1).
T.l.c. (EA-cyclohexane 1:1) R_f 0,19.

Interm. 111

(E)-1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butényl]-3,4,5-triméthoxybenzène, (3,59g) àpd Interm. 110 (4g) et 1,6-dibromohexane (12,28g) anal.

Interm. 2a. T.l.c. (EA-cyclohexane 1:1) R_f 0,39.

Interm. 112

1-[4-(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-3,4,5-triméthoxybenzène, (1,41g) àpd

Interm. 111 (1,5g) anal. Interm. 7.

T.l.c. (EA-cyclohexane 1:1) R_f 0,39.

Interm. 113

Propyl 4-[3-[(6-bromohexyl)oxy]propyl]benzoate

On fait refluer pendant 30 h un mélange d'interm. 22 (3,0 g), d'acide

sulfurique (18 M, 1 goutte) et de n-propanol (15 ml) et on fait évaporer.
On purifie le résidu par /FCS/ él.av. cyclohexane-ER (9:1) pour donner le
CT (1,9 g) TLC (cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,3.

Interm. 114

5 6-[3-[4-(1-Pyrrolidinyl)phényl]propoxy]hexanol

On hydrogène l'interm. 92d (850 mg) ds l'éthanol (15 ml) sur oxyde de
Pd à 10% sur carbone pré-réduit (200 mg) pendant 4 jours. On enlève le cata-
lyseur par filtration (Hyflo) et on fait évaporer l'éthanol pour donner le
CT (820 mg). TLC (ER) Rf 0,71.

10 Interm. 115

1-[4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]phényl]pyrrolidine, (480mg)

àpd interm. 114 (800 mg) anal. interm. 14. Purif. par /FCS/ él.av. hexane/ER
9:1. TLC (hexane/ER 9:1) Rf 0,33.

Interm. 116

15 1-[4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl-4-(méthanesulfonyl)benzène

On agite à la TA pendant 2 h une solution d'interm. 2g (3,8 g) et de per-
borate de sodium (1,7 g) ds l'acide acétique glacial (50 ml), on dilue avec
de l'eau (200 ml), et on extrait avec EA (2 x 150 ml). On lave l'extrait avec
de l'eau (200 ml), du bicarbonate de sodium aqueux (1M; 2 x 100 ml), du bisul-
fate de sodium aqueux (10%; 100 ml) et de la saumure (100 ml), on sèche et
on fait évaporer. On purifie le résidu par /C/ él. av. ER pour donner le
CT (3,1 g). TLC (ER) Rf 0,15.

Interm. 117

1-Bromo-4-[2-[(6-bromohexyl)oxy]éthyl]benzène, (22,5g)

25 àpd 4-bromophénéthyl-alcool (15,1 g), du 1,6-dibromohexane (73,2 g) anal.
interm. 2a. Purif. par /FCS/ él.av. cyclohexane et EA à 5%/cyclohexane.
TLC (cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,4.

Interm. 118 Acide

4-[2-[(6-Bromohexyl)oxy]éthyl]benzoïque

30 On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium (1,6 m ds hexane, 31,3 ml)

pendant 15 min. à une solution agitée d'interm. 117 ds THF sec (50 ml) à -78° sous azote. On agite le mélange à -78° pendant 1/2 h puis on le transfère pendant 15 min. à une bouillie agitée de poudre de glace carbonique (env. 50 g) ds THF sec (50 ml) à -78° sous azote. On laisse alors la masse semi-solide résultante se réchauffer à la TA pendant 2 h, on ajoute lentement HCl 2 M (100 ml) tout en agitant et on enlève le THF sous vide à 40°. On extrait la phase aqueuse résiduelle avec EA (2 x 150 ml), on sèche la couche organique et on concentre puis on recristallise à partir d'ER à -78° pour donner le CT (10,7 g) Pf 85-87,5°.

10 Interm. 119
Propyl 4-[2-[(6-bromohexyl)oxy]éthyl]benzoate

On ajoute du 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (5,58 g) en une fois à une solution agitée d'interm. 118 (8,5 g), 4-diméthylaminopyridine (0,41 g) et 1-propanol (3,25 g) ds le dichlorométhane sec (25 ml) refroidi à 0° sous azote. On agite le mélange à 0° pendant 5 min. puis à la TA pendant 3 h. On ajoute ER (25 ml), on sépare le précipité par filtration et on fait évaporer le solvant pour donner le produit brut qu'on purifie par /FCS/ él.av. ER/cyclohexane (1:6) pour donner le CT (6,87 g). TLC (ER:hexane 1:4) Rf 0,46.

20 Interm. 120
Propyl 4-[2-[[6-[(phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]éthyl]benzoate, (3,2g)àpd
Interm. 119 (3,71g) sous azote anal.

Interm. 34. T.l.c. (Toluène:éthanol:0,88 NH₄OH-39:10:1) Rf 0,45.

Interm. 121
a) N,N-Diéthyl-4-iodobenzamide

25 On ajoute en plusieurs fois du chlorure de 4-iodobenzoyl (10,0 g) à de la diéthylamine (2,92 g) dans la triéthylamine (40 ml) tout en maintenant la température à env. 20°. On agite la bouillie résultante à la TA pendant 1 h, on dilue avec ER (150 ml), on filtre et on fait évaporer pour donner le CT (10,2 g) Pf 68-70°.

30 On prépare de manière analogue le composé suivant:

b) 1-(4-Iodobenzoyl)-4-méthylpipérazine (4,7g) à pd 4-iodobenzoyl.Cl (10,0g) et N-méthylpipérazine (3,8g).

Interm. 122

a) 4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butynyl]-N,N-diéthylbenzamide

5 On agite à la TA pendant 18 h un mélange d'interm. 121a (10,0 g), interm. 125 (8,0 g), chlorure de bis(triphénylphosphino)palladium (II) (0,5 g), iodure cuivreux (0,05 g), N,N-diisopropyléthylamine (50 ml) et THF (25 ml), on dilue avec ER (100 ml), on filtre, on fait évaporer et on purifie par /C/ él.av. cyclohexane-ER (1:1) pour donner le CT (12,5 g). TLC (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,3.

10 On prépare de manière analogue le composé suivant:

b) 4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butynyl]-N,N-diméthylbenzamide, (10,3g) à pd Interm. 126 (9,0g) et Interm. 125 (8,0g). Purification par [C] él. av. ER. T.l.c. (ER) Rf 0,4.

15 Interm. 123

a) 4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-N,N-diéthylbenzamide

20 On hydrogène une solution d'interm. 122a (12,0 g) ds l'éthanol (300 ml) sur palladium à 10% sur charbon de bois (2 g) et platine à 5% sur charbon de bois (2 g) pendant 3 jours, on filtre, on fait évaporer et on purifie par /C/ él.av. ER-cyclohexane (1:1) pour donner le CT (7,5 g). TLC (ER-cyclohexane 1:1) Rf 0,3.

On prépare de manière analogue le composé suivant:

b) 4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-N,N-diméthylbenzamide, (5,0g) à pd Interm. 122b (10,0g). Purification par [C] él. av. ER. T.l.c. (ER) Rf 0,4.

25

Interm. 124

a) 4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-N,N-diéthylbenzèneméthanamine

30 On ajoute goutte à goutte l'interm. 123a (3,0 g) ds THF (15 ml) à du diborane ds THF (1M; 12 ml) à 0° sous azote. On fait refluer la solution pendant 90 min, on traite avec HCl (6M; 10 ml), on fait refluer pendant 2 h, on fait évaporer et on purifie par /C/ él.av. cyclohexane-ER (7:3) pour donner le CT (1,5 g). TLC (cyclohexane-ER 1:1) Rf 0,3.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

- b) 4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]-N,N-diméthylbenzène-méthanamine à pd
 Interm. 123b (3,0g). Purification par [C] él. av. ER donne le
 CT (0,8g). T.l.c. (ER) Rf 0,1.
- 5 c) 1-[(4-Iodophényl)méthyl]-4-méthylpipérazine à pd Interm. 121b
 (5,0g). Purification par [C] él. av. ER puis EA donne le
 CT (2,8g).
 Interm. 125
1-Bromo-6-[(3-butynyl)oxy]hexane, (27,0g) à pd 3-butyn-1-ol (20,0g) et
 10 1,6-dibromohexane (209g) anal. Interm. 2a.
 Purification par [C] él. av. cyclohexane puis cyclohexane-ER (24:1).
 T.l.c. (cyclohexane-ER 19:1) Rf 0,3.
 Interm. 126
4-Iodo-N,N-diméthylbenzamide
- 15 On ajoute du chlorure de 4-iodobenzoyl (10,0 g) en plusieurs fois à
 de la diméthylamine (1,8 g) dans la triéthylamine (40 ml) à 0°. On agite la
 suspension à 0° pendant 1 h, on traite avec du chloroforme (200 ml), on lave
 avec du bicarbonate de sodium aqueux (1M; 100 ml), on sèche et on fait évaporer
 pour donner le CT (9,7 g) Pf 103-106°.
- 20 Interm. 127
1-Iodo-4-[3-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1-propynyl]benzène
 à pd 1,4-diiodobenzène (24,7 g) et du 3-/(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy/-
 1-propyne anal. interm. 11. Purif. par /FCS/ él. av. ER-cyclohexane (1:7) donne
 le CT (6,6 g). TLC (ER-hexane 1:4) Rf 0,53.
- 25 Interm. 128
1-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-propynyl]-4-[3-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-
1-propynyl]benzène.
- 30 On ajoute de l'iodure de cuivre(I) (23 mg) à une solution agitée d'interm.
 127 (4,12 g), interm. 56 (2,64 g) et chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II)
 (168 mg) ds la dicyclohexylamine (40 ml) et on continue d'agiter sous azote
 pendant encore 18 h. On dilue le mélange avec EA (400 ml), on verse dans

HCl 2 N agité, on filtre, on lave avec EA (2 x 75 ml), on sépare le filtrat à 2 phases et on lave la couche organique avec une solution de bicarbonate de sodium à 8% (250 ml), puis on sèche. La concentration, puis /FCS/ él.av. ER-cyclohexane (1:6) donne le CT (5,1 g) TLC (ER-hexane 1:4) Rf 0,34.

5 Interm. 129

3-[4-[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]phényl]-1-propanol

- On hydrogène une solution d'interm. 128 (4,75 g) ds l'éthanol absolu (100 ml) sur mélange catalyseur PdO à 10% sur charbon pré-réduit (1 g) et PtO₂ à 5% sur charbon (1 g) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse.
- 10 On enlève les catalyseurs par filtration (Hyflo) et on fait évaporer la solution sous vide à 40°. On dissout l'huile résiduelle dans le méthanol (60 ml), on ajoute HCl 2 N (10 ml) et on laisse la solution reposer à la TA pendant 2 h. On fait évaporer le méthanol sous vide à 40°, on extrait le résidu avec ER (50 ml) et on lave la phase organique avec une solution de bicarbonate
- 15 de sodium à 8% (25 ml), on sèche, on concentre et on purifie par /FCS/ él.av. ER pour donner le CT (1,9 g). TLC (ER-hexane 2:3) Rf 0,18.

Interm. 130

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[(2-propynyl)oxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzène-diméthanol

- 20 à pd interm. 56 (6,0 g) et interm. 1 (5,0 g) anal. interm. 42. Purif. par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) puis trituration avec ER (2 x 25 ml) donne le CT (1,15 g) Pf 66-68°.

Interm. 131

N-(4-Iodophényl)butanesulfonamide

- 25 On ajoute goutte à goutte du chlorure de butanesulfonyle (7,8 g) à une solution agitée de 4-iodobenzèneamine (10 g) ds la pyridine (50 ml) à 0°, on agite le mélange à la TA pendant 1 h, on concentre et on répartit entre HCl 2 N (100 ml) et EA (100 ml). On lave la couche organique av. HCl 2 N, de l'eau et de la saumure, on sèche et on concentre en un solide qu'on recrystal-
- 30 lise à partir du cyclohexane pour donner le CT (10,5 g) Pf 80-81°.

Interm. 132N-[6-[(3-Butynyl)oxy]hexyl]benzène-méthanamine

On ajoute l'interm. 125 (43,3 g) pendant 20 min. à de la benzylamine (147 ml) à 120° sous azote. On agite le mélange réactionnel à 120° pendant 2 h, on distille (70°, env. 0,1 Torr) et on ajoute ER(1 l). On enlève par filtration le précipité résultant et on concentre le filtrat en une huile qu'on purifie par /FCS/ él.av. cyclohexane-ER 2:1 → ER pour donner le CT (25,5 g). TLC (EA-triéthylamine 99:1) Rf 0,38.

Interm. 133

10 N-[4-[4-[[6-[(Phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]-1-butynyl]phényl]butane-sulfonamide

On agite sous azote pendant 16 h un mélange d'interm. 131 (5,0 g), interm. 132 (3,81 g), chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) (100 mg) et d'iodure de cuivre (I) (60 mg) dans la diéthylamine (80 ml). On fait évaporer le solvant et on répartit le résidu entre EA (150 ml) et le bicarbonate de sodium aqueux à 8% (150 ml). On lave la couche organique avec de l'eau (50 ml) et de la saumure (50 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on concentre puis on purifie par /FCS/ él.av. cyclohexane-EA-triéthylamine 50:50:1 pour donner le CT (6,1 g). TLC (cyclohexane-EA-triéthylamine 50:50:1) Rf 0,14.

Interm. 134

20 N-[4-[4-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-oxoéthyl](phénylméthyl)amino]hexyl]oxy]1-butynyl]phényl]butanesulfonamide.

On laisse reposer à la TA pendant la nuit une solution de 2-bromo-1-/4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl/éthanone (1,04 g), interm. 133 (2,0 g) et N,N-diisopropyléthylamine (1,10 g) ds THF (25 ml). On enlève le précipité par filtration, on fait évaporer le solvant et on purifie le résidu par /FCS/ él.av. EA-triéthylamine (100:1) pour donner le CT (0,38 g). TLC silice (EA-triéthylamine 100:1) Rf 0,16.

Interm. 135

30 (E)-4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-1-butényl]-2-méthoxyphénol

On chauffe au reflux pendant 2 h 1/2 une solution d'interm. 2j (4,50 g)

et d'acide 4-toluènesulfonique (2,34 g) dans un mélange de THF (80 ml) et d'eau (10 ml) puis on fait évaporer le solvant sous vide à 40° pour donner une huile visqueuse. On absorbe ceci dans EA (100 ml) et on lave la solution avec une solution à 8% de bicarbonate de sodium (2 x 75 ml), on sèche, on concentre et on purifie par /FCS/ él.av. EA à 25%-hexane pour donner le

5 CT (3,60 g). TLC (EA-cyclohexane 1:3) Rf 0,44.

On prépare les interm. 136-139 de manière analogue à l'interm. 2a:

Interm. 136

(E/Z)-5-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]-3-butényl]-1,3-benzodioxolane (E:Z = 3:2)

10 (0,92g) àpd 1,6-dibromohexane (2,7g) et (E/Z)-4-[1,3-benzodioxol-5-yl]-3-buténol, (E:Z = 3:2) (0,2g; cf descr. du brevet britannique No. 2140800A). Purification par [FCS] él.av. cyclohexane puis cyclohexane-ER (9:1).

T.l.c. (Cyclohexane-EA 4:1) Rf 0,5.

15 Interm. 137

[4-(2-Propynyloxy)butyl]benzène, (18,3g) àpd propargyl alcool (10g) et (4-bromobutyl)benzène (38g). Purification par [C] él. av. cyclohexane-ER (19:1). T.l.c. (Cyclohexane-ER 19:1) Rf 0,2.

Interm. 138

20 [4-(3-Butynyloxy)butyl]benzène, (9,5g) àpd (4-bromobutyl)benzène (15g) et 3-butyn-1-ol (5g). T.l.c. (Cyclohexane;ER 9:1) Rf 0,45.

Interm. 139

[4-[(2-Propynyl)oxy]-1,3-butényl]benzène, (4,8g) àpd 4-phényl-3,3-butén-1-ol (5g) et du bromure de propargyle (4,05 g). Purific. par [C] él.av. cyclohexane-ER (9:1). T.l.c. (Cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,45.

25

Interm. 140

a) 5-(4-Phénylbutoxy)-3-pentyn-1-ol

On ajoute l'interm. 137 (6,0 g) à une suspension agitée de lithamide /àpd lithium (0,225 g)/ dans l'ammoniaque (30 ml) à -78°. On ajoute du diméthylsulfoxyde (20 ml) et on fait évaporer l'ammoniac sur un bain d'eau à 50°.

30 On traite la solution obtenue à 15° avec de l'éthylèneoxyde (1,55 g) à -60° et on agite le mélange à la TA pendant 2 h. On ajoute de l'eau (50 ml) et on extrait l'émulsion avec ER (5 x 80 ml), on sèche, on fait évaporer et on purifie par /C/ él.av. cyclohexane-ER 7:3 pour donner le CT (4,2 g). TLC (cyclohexane-ER 3:1) Rf 0,15.

35

On prépare de manière analogue le composé suivant:

b) [4-[(6-Chloro-2-hexynyl)oxy]-1,Z-butényl]benzène, (3,5g) àpd
Interm. 139 (4,8g). Distillation au lieu de [C] donne le
CT T.l.c. (Cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,4.

5 On prépare les interm. 141-143 anal. interm. 14:

Interm. 141
[4-[(5-Bromo-2-pentynyl)oxy]butyl]benzène, (4,05g) àpd Interm. 140a
(4g). Purification par [C] él. av. cyclohexane-ER 19:1.
T.l.c. (Cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,4.

10 Interm. 142
[4-[(6-Bromo-3-hexynyl)oxy]butyl]benzène, (4,2g) àpd Interm. 144
(3,8g). Purification par [C] él. av. cyclohexane-ER (4:1).
T.l.c. (Cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,4.

15 Interm. 143
[4-[(4-Bromo-2-butynyl)oxy]butyl]benzène, (8,2g) àpd Interm. 145
(8g). Purification par [C] él. av. cyclohexane-ER (9:1).
T.l.c. (Cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,4.

Interm. 144
6-(4-Phénylbutoxy)-3-hexyn-1-ol, (4,8g)
20 préparé anal. interm. 4 àpd interm. 138 (7 g) ajouté à du bromoéthane (3,82
g) et du magnésium (0,85 g) ds THF. On ajoute alors de l'éthylèneoxyde (3,52
g). Purif. par /C/ él.av. cyclohexane-ER (20:7) puis distillation. TLC (cyclohexane-
ER 1:1) Rf 0,35.

Interm. 145
25 4-(4-Phénylbutoxy)-2-butyn-1-ol, (8,4g) àpd Interm. 137 (9g) et
paraformaldéhyde (1,5g) anal. Interm. 17.
Purification par [C] él. av. cyclohexane-ER (3:1)
T.l.c. (Cyclohexane-ER 3:1) Rf 0,15.

Interm. 146
30 [4-[(6-Iodo-2-hexynyl)oxy]-1,Z-butényl]benzène

On fait refluer pendant 18 h un mélange d'interm. 140b (3,0 g), d'iodure
de sodium (5,25 g) et de butanone (15 ml). On ajoute ER (150 ml) et on filtre

la suspension et on fait évaporer pour donner le CT (3,9 g). TLC (cyclohexane-ER 9:1) Rf 0,4.

Interm. 147

7-(4-Phénylbutoxy)-5-heptyn-2-one

- 5 On fait refluer pendant 16 h un mélange d'interm. 143 (4,0 g), acétylacétone (1,54 g), carbonate de potassium (1,93 g) et éthanol (25 ml), on filtre et on fait évaporer. On traite le résidu av. ER (50 ml), on filtre, on fait évaporer, et on purifie par /C/ él.av. cyclohexane-ER (17:3) puis on distille pour donner le CT (1,5 g). TLC (cyclohexane-ER 3:1) Rf 0,35.

10 Interm. 148

[7-(4-Phényl-3-butynyl)oxy]-2-heptanone, (3,28g) à pd Interm. 145

(20,6g) et anhydride acétique (14ml) anal. Interm.

33. Purification par [FCS] él. av. ER-cyclohexane (1:3).

Exemple 1

- 15 a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[2-(méthylthio)phényl]éthoxy]hexyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol

- On chauffe à 80° pendant 2 h sous azote un mélange d'interm. 1 (1,22 g), interm. 2a (2,00 g) et N,N-diisopropyléthylamine (1,7 ml) ds DMF (13,5 ml). On rend basique la solution brun clair avec du bicarbonate de sodium à 8% (45 ml) et on extrait la phase aqueuse avec EA (3 x 140 ml). On lave successivement les extraits organiques réunis avec de l'eau (140 ml) et de la saumure (70 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on fait évaporer pour donner une huile (2,65 g) qu'on purifie par /FCS/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) pour donner une huile qu'on triture avec ER (25 ml) pour donner le CT (339 mg)
- 20 Pf 74-75°. TLC (EA-méthanol-triéthylamine, 90:10:1) Rf 0,11.
- 25

On prépare de manière analogue les composés suivants:

b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(méthylthio)phényl]éthoxy]hexyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (534mg) àpd Interm. 2b (2,91g),
et Interm. 1 (2,20g). Purification par [FCS] él. av.
EA-méthanol-triéthylamine (94:5:1) puis recristallisation àpd EA
5 PF 89-92⁰.

Analyse tr.: C, 65,55; H, 8,2; N, 3,2; S, 7,35.

C₂₄H₃₅NO₄S.0.22H₂O néc.: C, 65,85; H, 8,15; N, 3,2; S, 7,35%.

c) α^1 -[[[6-[3-[4-(Diméthylamino)phényl]propoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (704mg) àpd Interm. 2c (1,82g),
10 et Interm. 1 (1,33g). Purification par [FCS] él. av.

EA:méthanol:triéthylamine (89:10:1). PF 82,5-85°.

Analys.e tr.: C,69,95;H,9,25;N,6,2.

C₂₆H₄₀N₂O₄ néc.: C,70,25;H,9,05;N,6,3%.

5 d) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-nitrophényl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (1,35g) àpd Interm. 2d (5,13g), et Interm. 1 (3,85g). Purification par [FCS] él.av.

EA-méthanol- triéthylamine (89:10:1). PF 70-72°.

Analyse tr.: C,65,1;H,8,0;N,6,0.

C₂₅H₃₆N₂O₆ néc.: C,65,2;H,7,9;N,6,1%.

10 e) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)butyl]oxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,24g) àpd Interm. 8 (0,74g) et Interm. 1 (0,55g). Purification par [FCS] (silice désactivée à la triéthylamine) él. av. EA/méthanol (8:1+6:1)

T.l.c. (Toluène:éthanol :0,88NH₃; 39:10:1) Rf 0,19

15 Analyse tr.: C,66,11; H,8,47; N,2,90.

C₂₆H₃₉NO₆.0,5H₂O néc.: C,66,35; H,8,57; N,2,98%.

f) α^1 -[[[6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)propoxy]hexyl]amino]-méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (850mg) àpd Interm. 14 (2,1g) et Interm. 1 (1,3g). Purification par [FCS] él.av.

20 EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1 PF 79-80°.

T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1) Rf 0,1

g) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[-2-(4-nitrophényl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (1,28g) àpd Interm. 1 (2,40g) et Interm. 32 (3,98g). Purification par [FCS] él. av.

25 EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) PF 83-84°.

T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1) Rf 0,13.

h) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-(2-nitrophényl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (1,8g) àpd Interm. 65d (3,3g) et Interm 1 (2,0g). Purification par [FCS] él.av.

30 EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1 puis trituration av. ER. PF 68-72° T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,31

Exemple 2

a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[5-[2-[4-(phénylthio)phényl]éthoxy]pentyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, bromhydrate

35 On ajoute goutte à goutte l'intermédiaire 2e (1,3 g) à une solution d'intermédiaire 1 (0,7 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (0,65 g)

ds DMF (20 ml) à 70°. On chauffe la solution à 70-75° pendant 2 h et on fait évaporer le DMF. On purifie le résidu par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) pour donner une huile. La trituration de l'huile avec ER (50 ml) donne le CT (0,50 g) Pf 57-60°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,25.

5 On prépare de manière analogue les composés suivants:

- b) α^1 -[[[6-[2-[4-(Ethylthio)phényl]éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (0,6g) àpd Interm. 2f (2,2g) et Interm. 1 (1,5g). Purification par [C] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (92:8:1). Pf 80-83°. T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 9:1:0.1) Rf 0,2
- 10 c) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(hydroxyméthyl)phényl]propoxy]hexyl]amino]méthyl]benzènediméthanol, (0,12g) àpd Interm. 16 (1,3g) et Interm. 1 (0,83g). Pf 47-50°. T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.
- 15 d) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[4-(méthylthio)phényl]butoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,19g) àpd Interm. 2g (1,0g) et Interm. 1 (0,55g). Pf 45-47°. T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.
- 20 e) 4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzonitrile, (1,44g) àpd Interm. 2h (4,5g) et Interm. 1 (2,75g). Pf 54-56°. T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.
- f) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]propoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, benzoate (sel)
- 25 àpd interm. 17 (1,5 g) et interm. 1 (0,8 g). Purif. par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) pour donner une huile (0,5 g). On traite l'huile dans le chloroforme (5 ml) avec de l'acide benzoïque (0,2 g) dans le chloroforme (2 ml) et on enlève le chloroforme à pression réduite. On triture le résidu av. ER (2 x 15 ml) pour donner le CT (0,57 g) Pf 59-61°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,15.
- 30 g) 4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzamide, bromhydrate (2,15g)

àpd interm. 18 (2,0 g) et interm. 1 (1,2 g). Purif. par /C/ él.av. EA-méthanol

(17:3). TLC (EA-méthanol 4:1) Rf 0,35.

h) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(méthoxyméthyl)phényl]propoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, bromhydrate (0,57g)

5 àpd interm. 19 (1,5 g) et interm. 1 (0,73 g). Purif. par /C/ él.av. EA-méthanol (9:1) (0,57 g) Pf 85-87°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.

i) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(4-morpholinylméthyl)phényl]propoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, benzoate (sel),

10 àpd interm. 21 (1,5 g) et interm. 1 (0,7 g). Purif. par /C/ él.av. EA-méthanol (9:1). On répartit le sel de bromhydrate résultant entre EA et le bicarbonate de sodium aqueux (1M; 50 ml). On ajoute de l'acide benzoïque (0,7 g) à la phase organique séchée (Na₂SO₄), qu'on fait évaporer et qu'on triture av. ER (3 x 20 ml) pour donner le CT (0,48 g) Pf 102-105°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.

15 j) α^1 -[[[6-[4-[4-[(Diéthylamino)méthyl]phényl]butoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, tribenzoate (sel),

àpd interm. 1 (0,75 g) et interm. 124a (1,5 g). Purif. par /C/ él.av. toluène-éthanol-NH₃ (80:20:1) donne une huile. On traite l'huile dans ER avec de l'acide benzoïque (0,8 g) dans ER (5 ml) et on triture le précipité obtenu avec ER (2 x 25 ml) pour donner le CT (0,9 g).

20 T.l.c. (toluène-éthanol-NH₃ 80:20:1). Rf 0,2

Analyse tr.: C, 70,5; H, 7,7; N, 3,0

C₃₀H₄₈N₂O₄ · 3C₇H₆O₂ néc.: C, 70,6; H, 7,7; N, 3,2%

25 k) α^1 -[[[6-[4-[4-[(Diméthylamino)méthyl]phényl]butoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (0,17g) àpd Interm. 1 (0,5g) et

Interm. 124b (0,8g). Purification par [C] él. av. toluène-éthanol-NH₃ (80:20:1) puis trituration av. ER (5ml) Pf 54,57°.

T.l.c. (toluène-éthanol-NH₃ 80:20:1) Rf 0,15.

Exemple 3

30 Méthyl 4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate

On ajoute goutte à goutte l'interm. 23 (2,1 g) à l'interm. 1 (1,2 g) et

de la N,N-diisopropyléthylamine (1,3 g) ds le DMF (30 ml) à 70°. On chauffe la solution à 70-75° pendant 2 h et on enlève le DMF à pression réduite. On purifie le résidu par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) pour donner le bromhydrate de l'amine sous la forme d'une huile jaune. On répartit l'huile entre le bicarbonate de sodium aqueux (1M; 50 ml) et EA (200 ml) et on fait évaporer la phase organique séchée (Na₂SO₄) pour laisser une huile orange. La trituration de l'huile avec ER (20 ml) donne le CT (1,1 g) Pf 43-45°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,15.

Exemple 4

10 4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzèneacétamide (bromhydrate)

On chauffe à 75-80° pendant 80 min. un mélange d'interm. 25 (1,5 g), interm. 1 (0,83 g), de N,N-diisopropyléthylamine (1,16 g) et de DMF (20 ml) et on enlève le DMF à pression réduite. On triture le résidu av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1); 2 x 25 ml/ pour laisser une huile qui cristallise lorsqu'on la laisse reposer pour donner le CT (0,32 g) Pf 109-110°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.

Exemple 5

20 α¹-[[[6-[2-[4-(Diméthylamino)phényl]ethoxy]-1-méthylhexyl]amino]-méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol

On hydrogène une solution d'interm. 30 (500 mg) et d' α¹-//bis(phénylméthyl)amino/méthyl/-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol (0,65 g) dans l'éthanol (50 ml) sur oxyde de Pd à 10% sur charbon pré-réduit (250 mg) et oxyde de Pt à 5% sur charbon (500 mg) pendant 16 h. On enlève le catalyseur par filtration (Hyflo) et on fait évaporer le filtrat. On purifie l'huile résultante (0,80 g) par /FCS/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) pour donner une huile qu'on triture av. ER (25 ml) pour donner le CT (0,272 mg) Pf 100-101°. T.l.c. (EA:méthanol:triéthylamine (90:10:1) Rf 0,13.

Exemple 6

30 4-Hydroxy-α¹-[[[1-méthyl-6-[2-[4-(méthylthio)phényl]éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On ajoute du cyanoborohydrure de sodium (0,226 g) à une solution d'interm.

33 (1,44 g), d'interm. 1 (0,942 g) ds l'acide acétique (0,308 g) et le méthanol (22 ml) à la TA et on agite le mélange pendant 16 h, on le verse dans du bicarbonate de sodium aqueux à 8% (30 ml), on extrait avec EA (3 x 30 ml) et on fait évaporer les extraits réunis séchés (Na₂SO₄). On purifie l'huile
 5 résultante (1,79 g) par /FCS/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (95:5:1 → 90:10:1) pour donner une huile qu'on triture avec ER (25 ml) et qu'on fait évaporer pour donner le CT (409 mg) Pf 69-71°. TLC (EA-méthanol-triéthylamine (95:5:1)) Rf 0,1.

Exemple 7

10 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-(4-méthylamino)phényléthoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On traite l'interm. 40 (240 mg) dans le méthanol (5 ml) av. HCl 2 N (0,5 ml) et on agite à la TA pendant la nuit. On ajoute du bicarbonate de sodium aqueux à 8% (10 ml) et on extrait le mélange avec EA (2 x 15 ml). On lave
 15 les extraits organiques réunis avec de la saumure, on sèche (Na₂SO₄) et on concentre en une huile. La trituration av. ER donne le CT (130 mg), Pf 80-83°. TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,19.

Exemple 8 Acide

20 4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoïque

On hydrogène une solution d'interm. 42 (0,3 g) dans l'éthanol (20 ml) sur palladium à 10% sur charbon de bois (0,1 g) pendant 35 min. et on fait évaporer pour donner le CT (0,25 g) Pf 50-58°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,0.

Exemple 9

25 a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pipéridinyl)phényl]éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On hydrogène l'interm. 46 (180 mg) dans l'éthanol (10 ml) sur oxyde de Pd à 10% sur charbon pré-réduit (pâte aqueuse à 50%, 40 mg). Au bout de 3 h on enlève le catalyseur par filtration à travers Hyflo et on concentre
 30 le filtrat en une huile, qu'on triture avec ER sec. On lave le solide résultant avec encore de l'ER et on sèche sous vide pour donner le CT (90 mg) Pf 74-75°. TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,18.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

b) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide,

5 àpd interm. 48 (340 mg). La trituration avec ER sec donne un solide qu'on sèche sous vide à 50° pour donner le CT (280 mg) Pf 70-72°. TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,16.

c) α^1 -[[[6-(4-Ethylamino)phényléthoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (410mg) àpd Interm. 50 (710mg).

Pf 85-86°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,20.

10 d) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]-N-méthylacétamide, (110mg) àpd

- Interm. 52 (350mg). Purification par[FCS] él. av.
EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1 puis trituration av. cyclohexane/ER
Pf 53-56°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,13.
- 5 e) Butyl [4-[2-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino] hexyl]oxy]éthyl]phényl]carbamate (120mg) àpd
Interm. 54 (280mg)
Pf 85-86°. T.l.c. (EA/éthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,13.
- 10 f) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-méthoxyéthoxy)phényl]propoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,2g) àpd Interm. 59
(0,35g). Pf 51-53°. T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2
g) 4-Hydroxy- α^1 -[[[3-[6-(3,5-dihydroxyphényl)hexyl]oxy]propyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,085g) àpd Interm. 63 (0,24g).
Purification par [FCS] él. av. solution de toluène-éthanol-ammoniaque à 0,88 (39:10:1) puis trituration av. ER.
- 15 T.l.c. (solution toluène-éthanol-ammoniaque à 0,88 39:10:1) Rf 0,27
h) α^1 -[[[6-[2-(2-Aminophényl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (1,0g) àpd Composé de l'exemple 1h (1,2g)
Purification par [FCS] él. av. EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1
Analyse tr.: C,67,59;H,8,52;N,6,99.
- 20 C₂₃H₃₄N₂O₄.0,3H₂O néc.: C,67,72;H,8,55;N,6,87%.
T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,35
i) α^1 -[[[6-[4-(4-Aminophényl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (852mg) àpd composé de l'exemple 1d (1,123g).
Trituration av. cyclohexane. Pf 74,5-78°.
- 25 Analyse Tr.: C,69,2;H,9,1;N,6,35.
C₂₅H₃₈N₂O₄.0,22H₂O néc.: C,69,1;H,8,9;N,6,45%.
j) α^1 -[[[6-[2-(4-Aminophényl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (133mg) àpd composé de l'exemple 1g (250mg). Pf 88-89°. T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1) Rf 0,12.
- 30 k) N-[4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]phényl]acétamide, (212mg) àpd composé de l'Exemple 15b (350mg). Pf 88-91°.
T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1) Rf 0,08.
Exemple 10
- 35 a) α^1 -[[[6-[4-(4-Amino-3,5-diméthylphényl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol

On hydrogène l'intermédiaire 67 (800 mg) dans l'éthanol (25 ml

5 sur oxyde de Pd à 10% sur charbon pré-réduit (pâte aqueuse à 50%, 100 mg) et Pt à 5% sur charbon (100 mg) pendant la nuit. On enlève le catalyseur par filtration sur Hyflo et on fait évaporer l'éthanol. On purifie l'huile résiduelle par /FCS/ él.av. EA/triéthylamine 99:1 - EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1 pour donner une mousse qu'on triture avec ER sec à -78° puis qu'on laisse reposer à la TA sous ER sec pendant 7 jours. On sèche l'huile résultante sous vide pour donner le CT (200 mg) Pf 66-68°. TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,07.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

- b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-hydroxyphényl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,1g) àpd Interm. 69a (0,35g).
 Purification par [FCS] (désactivée à la triéthylamine) él. av.
 5 EA-méthanol-triéthylamine (80:20:1)
 Analyse tr. C,66,8;H,8,7;N,3,1.
 $C_{25}H_{37}NO_5 \cdot H_2O$ néc. C,66,8;H,8,7;N,3,1%.
 T.l.c. SiO_2 désact.à la triéthylamine (EA - méthanol 4:1) Rf 0,26.
- c) α^1 -[[[6-[4-(3,5-Dihydroxyphényl)butoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, 0,13g) àpd Interm. 69b (0,38g).
 10 Purification par [FCS] (désactivée à la triéthylamine) él. av.
 EA-méthanol (7:2) puis trituration av. ER (20ml) Pf 69-74°.
 T.l.c. SiO_2 désact.à la triéthylamine (EA-méthanol 7:2) Rf 0,25.
- d) N-[4-[2-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]formamide, (80mg) àpd Interm. 72a
 15 (600mg). Purification par [FCS] él. av. EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1, puis trituration av. ER sec Pf . 75-80°.
 T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine, 80:20:1) Rf 0,31.
- e) N-[4-[2-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]méthanesulfonamide, (660mg) àpd
 20 Interm. 72b (1,35g). Purification par [FCS] él.av. EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1 puis trituration av. ER sec Pf 96-99°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,38.
- f) N-[4-[2-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]benzamide, (310mg) àpd
 25 Interm. 72c (830mg). pf 106-107°.
 T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,1.

- g) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]-2-méthylpropanamide, (470mg) àpd Interm. 72d (930mg). Pf 108-110°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,1.
- 5 h) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]pentanamide, (340mg) àpd Interm. 72e (620mg) Pf 92-94°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,12
- i) [4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]uréé, bromhydrate (360mg) àpd Interm. 72f (720mg) Pf 110-115°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,15
- 10 j) N-[2-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide, (430mg) àpd Interm. 72g (1,0g) Purification par [FCS] él. av. EA/triéthylamine → EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1
- 15 Analyse tr.: C,64,34; H,8,42; N,6,02.
 $C_{25}H_{36}N_2O_5 \cdot H_2O$ néc.: C,64,91; H,8,28; N,6,05%.
 T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,08
- 20 k) N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]-N',N'-diméthyluréé, (0,95g) àpd Interm. 72h (1,42g). Purification par [FCS] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (80:20:1) puis trituration av. ER. Pf 105°-108° T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine (80:20:1) Rf 0,1
- 25 l) α^1 -[[[6-[2-(3-Aminophényl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzène diméthanol, (0,457g) àpd Interm. 72i (1,7g) Purification par [FCS] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) puis trituration ds ER Pf 74-77° T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine (80:20:1) Rf 0,2
- 30 m) N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]-N',N'-diméthylsulfamide, (0,43g) àpd Interm. 72j (1,18g) Purification par [FCS] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) puis trituration av. ER. Analyse tr.: C,59,8; H,8,05; N,7,6; S,5,6. $C_{27}H_{43}N_3O_6S \cdot 0,3H_2O$ néc.: C,59,95; H,7,75; N,7,75; S,5,95%. T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) Rf 0,12
- 35 n) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]butanesulfonamide, (300mg) àpd

- Interm. 72k (819mg). Purification par [FCS] él. av.
EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1 puis trituration av. ER sec Pf
77-79°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1) Rf 0,12
- 5 o) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]propanesulfonamide, (90mg) àpd
Interm. 72l (780mg). Purification par [FCS] él. av.
EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1 puis trituration av. ER sec. Pf
72-74°. T.l.c. (EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1) Rf 0,12
- 10 p) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pipéridinyl)phényl]propoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (65mg) àpd Interm. 72m
(250mg) Purification par [FCS] él. av. toluène/éthanol/
triéthylamine 95:5:1) Pf 62-64°
T.l.c. (toluène/éthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,17.
- 15 q) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[4-(4-morpholinyl)phényl]butoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,257g) àpd Interm. 72n
(0,8g) Purification par [FCS] él. av. EA-méthanol-triéthylamine
(90:10:1) puis trituration av. ER. Pf 91-93°
T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1) Rf 0,13
- 20 r) N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]benzènesulfonamide, (0,16g) àpd
Interm. 72o (0,87g) Purification par [FCS] él. av.
EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1).
Analyse tr.: C, 64,65; H, 7,55; N, 4,8; S, 5,75.
 $C_{31}H_{42}N_2O_6S \cdot 0,3H_2O$ néc.: C, 64,65; H, 7,45; N, 4,85; S, 5,55%.
- 25 T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1) Rf 0,11
- s) N-[4-[3-[[8-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]octyl]oxy]propyl]phényl]méthanesulfonamide, (0,26g) àpd
Interm. 93 (0,8g). Purification par [FCS] él. av.
toluène/éthanol/0,880 NH_3 (39:10:1) puis trituration av. ER sec.
Pf 96-99°. T.l.c. (Toluène:éthanol:0,88 NH_3 - 39:10:1) Rf 0,20.
- 30 t) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (94mg) àpd Interm. 97
(0,262g). Purification par trituration av. ER (2x10ml) Pf
86-88°. T.l.c. (toluène-éthanol- NH_3 80:20:1) Rf 0,25.
- 35 u) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-hydroxyéthoxy)phényl]propyl]oxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,33g) àpd Interm.
99 (1,64g). Purification par [FCS] él. av.

solution toluène-éthanol-ammoniaque à 0,88 (39:10:1) puis trituration avec ER. Pf 69-73°. TLC (solution toluène-éthanol-ammoniac à 0,88 39:10:10) Rf 0,88.

5 v) N-[3-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]-amino]hexyl]oxy]éthyl]phényl]acétamide, benzoate (sel)

àpd interm. 102 (1,04 g). Purif. par /FCS/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (80:20:1) donne une huile (0,597 g). On traite l'huile dans le méthanol (10 ml) avec de l'acide benzoïque (0,192 g) dans le méthanol (10 ml), on fait évaporer la solution résultante et on triture le résidu avec ER sec pour donner le
10 CT (0,55 g) Pf 95-97°. TLC EA-méthanol-triéthylamine (80:10:1) Rf 0,17.

Exemple 11

N-[4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]-amino]hexyl]oxy]propyl]phényl]méthanesulf onamide

On hydrogène une solution du produit de l'exemple 12 (493 mg) dans un
15 mélange d'éthanol absolu (25 ml) et de méthanol (25 ml) sur un catalyseur au Pd à 10% sur charbon pré-réduit (pâte à 50% dans l'eau; 200 mg) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. On enlève le catalyseur par filtration à travers "Hyflo" et on enlève le solvant sous vide à 40° pour fournir le
20 CT (325 mg) Pf 48-50° (ramoll. à env. 40°). TLC (toluène:éthanol:NH3 à 0,88, 39:10:1) Rf 0,15.

Exemple 12

(Z)-N-[4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]-1-propényl]phényl]méthanesulf onamide

On ajoute en plusieurs fois l'interm. 104 pendant 5 min. à une solution
25 agitée d'interm. 1 (1,10 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (1,55 g) ds DMF (20 ml) à 80° sous azote. On chauffe alors la solution à 80° pendant 2 h et on enlève le solvant sous vide à 60°. On dissout l'huile résiduelle dans le méthanol (20 ml) et on fait évaporer sur silice (Merck 9385; 15 g), puis on soumet à /FCS/ él.av. toluène/éthanol/méthanol/NH3 à 0,88 (39:10:7:1) donnant
30 le CT sous la forme d'une huile qui se solidifie lorsqu'on la triture avec ER sec (1,05 g), Pf 113-116°. TLC (toluène/éthanol/NH3 à 0,88 39:10:1) Rf 0,11.

Exemple 13

a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(pipéridinylméthyl)phényl]propoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On ajoute goutte à goutte l'interm. 105 à une solution d'interm. 1 (1,3 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (1,55 g) dans le DMF (30 ml) à 70°. On chauffe la solution à 70-80° pendant 2 h et on fait évaporer. On répartit le résidu entre le bicarbonate de sodium aqueux (1M; 100 ml) et EA (2 x 150 ml). On fait évaporer l'extrait séché et on purifie le résidu par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (40:10:1) pour donner le CT (0,3 g). TLC (EA-méthanol-NH₃, 90:10:1) Rf 0,1.

Analyse tr.: C, 72,5; H, 9,6; N, 5,6.
C₃₀H₄₆N₂O₄ néc.: C, 72,25; H, 9,3; N, 5,6%.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

b) Ethyl 4-[3-[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate, (1,0g)

àpd interm. 106 (2,1 g) et interm. 1 (1,1 g). Purif. par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) puis trituration avec ER. Pf 60-62°. TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2.

c) α^1 -[[[6-[3-[4-(Diéthylamino)phényl]propoxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (1,5g)

àpd interm. 109 (3,0 g) et interm. 1 (1,65 g). Purif. par /FCS/ él.av. EA/méthanol/triéthylamine 90:10:1 puis trituration av. ER. Pf 40-42°. TLC (EA/méthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,33.

d) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)butyl]oxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol (chlorhydrate)

àpd interm. 112 (1,1 g) et interm. 1 (0,6 g). Purif. par /FCS/ él.av. solution toluène-éthanol-ammoniaque à 0,88 (39:10:1) donne une huile qu'on dissout dans le méthanol (5 ml) et qu'on traite avec HCl étheré. L'évaporation sous vide donne le CT (280 mg) Pf env. 40° (ramoll.).
TLC (solution toluène-éthanol-ammoniaque à 0,88 39:10:1) Rf 0,02.

- e) Propyl 4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate, (0,7g) àpd Interm. 113 (1,9g) et Interm. 1 (0,92g) Pf 54-55°
T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,2 .
- 5 f) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pyrrolidinyl))phényl]propoxy]hexyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (220mg)
àpd interm. 115 (450 mg) et interm. 1 (550 mg). Purif. par /FCS/ él.av. toluène/éthanol/triéthylamine 95:5:1 - 80:20:1 puis trituration av. ER sec. Pf 61-65°.
T.l.c. (toluène/éthanol/triéthylamine 80:20:1) Rf 0,17.
- 10 g) 4-Hydroxy- α^1 -[[6-[4-[4-(méthanesul finyl)phényl]butoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, sel de benzoate
àpd interm. 116 (2,1 g) et interm. 1 (1,1 g). Purif. par /FCS/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) donne une gomme. On traite la gomme dans le méthanol (15 ml) avec de l'acide benzoïque (0,3 g) ds le méthanol (5 ml) et on fait évaporer le méthanol. On triture le résidu av. ER (2 x 25 ml) pour donner le CT (0,4 g).
T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf 0,15.
Analyse tr.: C, 65,8; H, 7,9; N, 2,2.
C₂₆H₃₉NO₅S. ³/₂C₇H₆O₂.0,3H₂O néc.: C, 65,8; H, 7,4; N, 2,1%.
- 20 h) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(3-hydroxypropyl)phényl]propoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (255mg) àpd Interm. 1 (510mg) et Interm. 129 (500mg) sous azote. Purification par [FCS] él. av. toluène-éthanol-0,88NH₄OH (39:10:1) puis trituration av. ER donne le CT. Pf 55-59°.
T.l.c. (toluène-éthanol-0,88NH₄OH 39:10:1) Rf 0,19.
- 25 i) (E)-4-Hydroxy- α^1 -[[6-[[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-butényl]oxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, àpd Interm. 111 (2,0g) et Interm. 1 (1,0g). Purification par [FCS] SiO₂ désactivée à la triéthylamine) él. av. EA-méthanol (11:1) donne le CT (0,48g).
Analyse tr.: C, 64,5; H, 8,0; N, 2,5.
C₂₈H₄₁NO₇.H₂O néc.: C, 64,5; H, 8,3; N, 2,7%
T.l.c. SiO₂ désactivée à la triéthylamine (EA-méthanol 9:1) Rf 0,5.
- 30

Exemple 14

Propyl 4-[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-hydroxyéthyl
amino]hexyl]oxy]éthyl]benzoate

- On ajoute goutte à goutte l'interm. 119 (1,49 g) à un mélange agité d'interm.
 5 1 (1,10 g) et de N,N-diisopropyléthylamine (1,55 g) ds le DMF (20 ml) à 80°
 sous azote. On agite la solution obtenue à 80° pendant encore 2 h, on refroidit
 et on fait évaporer le solvant sous vide à 60°. On lave une solution de l'huile
 résiduelle dans EA (100 ml) avec de l'eau (75 ml), une solution à 8% de bicarbonate
 de sodium (75 ml), on sèche (Na₂SO₄) et on concentre. On purifie le produit
 10 brut par /FCS/ él. av. toluène/éthanol/NH₄OH à 0,88 (39:10:1) pour donner
 une huile qu'on dissout dans ER (25 ml) et qu'on laisse reposer à la TA pendant
 18 h pour obtenir le CT (0,76 g) Pf 64-67°.

T.l.c. (Toluène:éthanol:0,88NH₄OH-39:10:1) Rf 0,29

Exemple 15

- 15 a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[[3-[4-[(1-méthylpipérazine-4-yl)méthyl]phényl]-2-
propynyl]oxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

- On agite à la TA pendant 16 h un mélange d'interm. 130 (0,6 g), d'interm.
 124c (0,63 g), de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) (0,02 g),
 d'iodure cuivreux (0,003 g) et de diéthylamine (10 ml) et on fait évaporer.
 20 On répartit le résidu entre le bicarbonate de sodium aqueux (1M; 20 l) et
 EA (2 x 50 ml). On fait évaporer l'extrait séché (Na₂SO₄) et on purifie le
 résidu par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1 pour donner le CT
 (0,3 g). TLC EA-méthanol-NH₃ 80:10:1) Rf 0,1.

On prépare de manière analogue le composé suivant:

- b) N-[4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]-1-propynyl]phényl]acétamide, à pd Interm. 130 (1,5g)
 et N-4-iodophénylacétamide (1,22g). Purification par [FCS] él. av.
 5 EA-méthanol-triéthylamine (90:10:1) puis trituration av. ER donne le
 CT (1,10g).
 Analyse tr.: C, 66,2; H, 7,55; N, 6,0.
 $C_{26}H_{34}N_2O_5 \cdot H_2O$ néc.: C, 66,1; H, 7,7; N, 5,95%.
 T.l.c. (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1) Rf 0,1.

10 Exemple 16

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-[(1-méthylpipérazine-4-yl)méthyl]phényl]propoxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

- On hydrogène une solution du composé de l'ex. 15a (0,25 g) ds l'éthanol
 (20 ml) sur platine à 5% sur charbon de bois (0,25 g) pendant 3 h, on filtre
 15 et on fait évaporer. On purifie le résidu par /C/ él.av. EA-méthanol-triéthyl-
 amine (85:15:1) pour donner le CT (0,20 g). TLC (EA-méthanol-NH₃ 90:10:1) Rf
 0,1.

Exemple 17

- 20 N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]-hexyl]oxy]butyl]phényl]butanesulfonamide

- On hydrogène l'interm. 134c (350mg) dans l'éthanol (20ml) sur oxyde
 de palladium à 10% sur charbon pré-réduit (50mg) et Pt à 5% sur charbon
 (50mg) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. On enlève le catalyseur
 par filtration sur Hyflo, on fait évaporer l'éthanol, puis on triture
 25 avec ER pour donner le CT (193 mg), Pf 81-84 TLC
 (toluène-éthanol-ammoniaque 80 : 20) Rf 0,2.

Exemple 18

Propyl 4-[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-hydroxyéthyl]-amino]hexyl]oxy]éthyl]benzoate

MODE OPERATOIRE 1

- 5 On agite et on chauffe au reflux sous azote dans le dioxanne (15 ml) pendant 22 h une solution de 2,2-diméthyl-6-oxiranyl-4H-1,3-benzodioxine (0,76 g) et d'interm. 120 (1,30 g). On refroidit la solution, on fait évaporer sur de la silice (Merck 9385; 10 g) et on applique la matière imprégnée à la /FCS/ él.av. EA à 20%-cyclohexane pour donner une huile (0,35 g). On
- 10 laisse reposer à la TA pendant 3 h une solution de l'huile (0,3 g) dans un mélange de méthanol (15 ml) et d'HCl 2 N (5 ml) et on concentre sous vide à 40°. On traite le résidu aqueux avec une solution de bicarbonate de sodium à 8% (25 ml), on extrait avec EA (2 x 25 ml) et on sèche la couche organique, on concentre et on purifie par /FCS/ él.av. EA-cyclohexane (3:2) pour donner
- 15 une huile (180 mg). On hydrogène l'huile (150 mg) dans l'éthanol absolu (10 ml) à la TA et à la pression atmosphérique sur un catalyseur au PdO à 10% sur charbon pré-réduit (sec, 0,1 g) jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. On enlève le catalyseur par filtration (Hyflo) et on fait évaporer le solvant sous vide à 40° pour donner le produit brut qu'on purifie par
- 20 /FCS/ él.av. toluène-éthanol-NH₄OH à 0,88 (39:10:1), puis la trituration avec ER donne le CT (63 mg). Pf 63-65°. TLC (toluène-éthanol-NH₄OH à 0,88 39:10:1) Rf 0,29.

MODE OPERATOIRE 2

- 25 On ajoute une solution d'alpha-(bromométhyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-benzodioxin-6-ylméthanol (0,5 g) et d'interm. 120 (1,73 g) dans le 1,4-dioxanne sec (15 ml) et on fait refluer la solution pendant 22 h. On fait évaporer le solvant sous vide pour donner une huile qu'on purifie par /FCS/ (silice désactivée à la triéthylamine) en éluant avec du cyclohexane-EA (8:2) pour donner une huile (110 mg). L'hydrolyse, puis l'hydrogénation de l'huile telle que
- 30 décrite dans le mode opératoire 1 donne le composé du titre.

Exemple 19

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-3E-butényl]oxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol

On agite et on chauffe à 75-80° dans le DMF sec (5 ml) sous N₂ pendant 2 h 1/2 un mélange d'interm. 1 (371 mg) et d'interm. 135 (482 mg), de N,N-diisopropyléthylamine (218 mg). On verse le mélange dans l'eau (25 ml), on extrait avec EA (2 x 25 ml) et on lave la phase organique avec HCl 0,5 N (2 x 20 ml). On ajuste la phase aqueuse à pH 8 avec une solution de NaHCO₃ à 8%, on extrait avec EA (2 x 25 ml), et on sèche la phase organique (Na₂SO₄), on concentre et on purifie par /FCS/ (silice désactivée à la triéthylamine) en éluant avec du méthanol-EA (1:6) pour donner le CT (0,14 g) Pf 48-53° (ramoll. env. 43°). TLC (toluène-éthanol-NH₃ à 0,88 39:10:1) Rf 0,18.

Exemple 20

a) (Z)-N-[4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-éthyl]amino]hexyl]oxy]-1-propényl]phényl]acétamide

On hydrogène le composé de l'exemple 15b (350 mg) dans la pyridine (10 ml) sur catalyseur de Lindlar pré-réduit (100 mg) pendant 4 h. On filtre le mélange réactionnel (Hyflo) et on fait évaporer le filtrat pour laisser une gomme qu'on triture avec ER pour donner le composé du titre (127 mg). Pf 105-108°. TLC (EA-méthanol-triéthylamine 90:10:1), Rf 0,08.

On prépare de manière analogue les composés suivants:

b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-(4-phénylbutoxy)-3,Z-hexényl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,31g) àpd composé de 1' Exemple 21b (0,4g). Purification par [C] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (92:8:1) trituration av. ER (10ml). Pf 94-95°.

T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 9:1:0.1) Rf 0,2.

c) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-méthyl-6-[(4-phényl-3,Z-butényl)oxy]hexyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,61g) àpd composé de 1'Exemple 22a (0,8g). Pf 71-74°. T.l.c. SiO₂ désactivée à la triéthylamine (EA-méthanol 19:1) Rf 0,13.

On prépare les composés des exemples 21a et 21b de manière analogue au composé de l'exemple 2a.

Exemple 21

- 5 a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[5-(4-phénylbutoxy)-3-pentynyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, àpd Interm. 1 et Interm. 141. Purification par [C] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (90:20:1). Pf 93-94⁰.
 b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-(4-phénylbutoxy)-3-hexynyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, àpd Interm. 1 et Interm. 142. Purification par [C] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (93:7:1). Pf 60-61⁰.

10 On prépare les composés des exemples 22a et 22b de manière analogue au composé de l'exemple 6:

Exemple 22

- 15 a) 4-(Hydroxy- α^1 -[[[1-méthyl-6-[(4-phényl-3-butynyl)oxy]hexyl]amino]-méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (1,56g) àpd Interm. 1 (2,26g) et Interm. 148 (3,19g). Purification par [FCS] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (94:5:1). Pf 95-97⁰.
 b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-méthyl-6-(4-phénylbutoxy)-4-hexynyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol, (0,67g) àpd Interm. 1 (0,73g) et Interm. 147 (1g). Purification par [C] él. av. EA-méthanol-triéthylamine (9:1:0.1). Pf 57-59⁰.
 20 T.l.c. (EA-méthanol-NH₃ 9:1:0.1) Rf 0,2.

Exemple 23

- (E/Z)- α^1 -[[[6-[[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-butényl]oxy]hexyl]amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol, (0,43g)
 25 àpd interm. 1 (0,7 g) et interm. 136 (0,9 g) anal. composé de l'exemple 1a, sauf qu'on acidifie le mélange réactionnel initial à pH 3,0 avec HCl 2 M avant basification. Purification par /FCS/ (silice désactivée à la triéthylamine) él. av. EA-méthanol-triéthylamine. Pf 68-72⁰. TLC silice désactivée à la triéthylamine (EA-méthanol-triéthylamine 85:15:1) Rf 0,31.

EXEMPLE 24 :

4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]butyl]-N,N- diméthylbenzamide

On obtient 0,8 g de ce produit (p.f. 57-59°), à partir de 1,1 g de l'intermédiaire 1 et de 2 g de l'intermédiaire 123 b, de manière comparable à celle de l'exemple 2 a.

EXEMPLE 25 :

benzoate de N,N-Diéthyl-4-[4-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]- butyl]benzamide

On obtient 1,1 g de ce sel (Rf 0,2 en chromatographie sur couche mince (toluène-éthanol-ammoniac 80/20/1) à partir de 1,1 g de l'intermédiaire 1 et de 2 g de l'intermédiaire 123 a, puis par réaction avec 0,4 g d'acide benzoïque, de manière analogue à celle de l'exemple 2a.

EXEMPLE 26 :

4-Hydroxy- α -1-[[[6-[(4-phényl-3,Z-butényl)oxy]-4-hexynyl]amino]méthyl]-1,3-benzenediméthanol

On obtient 0,39 g de ce produit (point de fusion 72-74°) à partir de 1 g de l'intermédiaire 1 et de 1,94 g de l'intermédiaire 146, de manière analogue à celle de l'exemple 6.

On trouvera ci-dessous des exemples de formulations appropriées de composés de l'invention. Le terme "ingrédient actif" est utilisé ici pour représenter un composé de l'invention.

COMPRIMES

- 5 On peut les préparer par les procédés normaux comme la granulation humide ou la compression directe.

A. Compression directe

	mg/comprimé
Ingrédient actif	2,0
10 Cellulose microcristalline USP	196,5
Stéarate de magnésium BP	1,5
Poids à la compression	200,0 g

- 15 On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis approprié et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon de maïs prégélatinisé. On ajoute des volumes appropriés d'eau purifiée et on granule les poudres. Après séchage, on tamise les granules et on les mélange avec le stéarate de magnésium. On comprime alors les granules en comprimés en utilisant des poinçons de 7 mm de diamètre.

- 20 On peut préparer des comprimés d'autres concentrations en modifiant le rapport de l'ingrédient actif au lactose ou le poids à la compression et en utilisant des poinçons correspondants.

C. Pour l'administration buccale

	mg/comprimé
Ingrédient actif	2,0
25 Lactose BP	94,8
Saccharose BP	86,7

	mg/comprimé
Hydroxypropylméthylcellulose	15,0
Stéarate de magnésium BP	1,5
Poids à la compression	200,0

5 On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis approprié et on mélange avec le lactose, le saccharose et l'hydroxypropylméthylcellulose. On ajoute des volumes appropriés d'eau purifiée et on granule les poudres. Après séchage, on tamise les granules et on mélange avec le stéarate de magnésium. On comprime alors les granules en comprimés en utilisant des poinçons appropriés.

10 On peut revêtir les comprimés d'une pellicule avec des matières formant pellicule appropriées, comme l'hydroxypropyl-méthylcellulose, en utilisant des techniques standard. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

CAPSULES

	mg/capsule
15 Ingrédient actif	2,0
* Amidon 1500	97,0
Stéarate de magnésium BP	1,0
Poids rempli	100,0

* Forme d'amidon directement compressible.

20 On tamise l'ingrédient actif et on mélange avec les excipients. On verse le mélange dans des capsules de gélatine dure de taille N° 2 en utilisant un appareillage approprié. On peut préparer d'autres doses en modifiant le poids rempli et si nécessaire en changeant de façon appropriée la taille de la capsule.

25 SIROP

Il peut s'agir d'une présentation avec ou sans saccharose.

A. SIROP DE SACCHAROSE

		mg/dose de 5 ml
	Ingrédient actif	2,0
	Saccharose BP	2750,0
	Glycérine BP	500,0
5	Tampon)	
	Arôme)	
	Colorant)	selon les besoins
	Agent de conservation)	
	Eau purifiée BP	qsp 5,0 ml

- 10 On dissout l'ingrédient actif, le tampon, l'arôme, le colorant et l'agent de conservation dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le reste de l'eau pour dissoudre le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on ajuste au volume et on mélange. On clarifie par filtration le sirop produit.

15 B. SIROP SANS SACCHAROSE

		mg/dose de 5 ml
	Ingrédient actif	2,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose USP (viscosité type 4000)	22,5 mg
	Tampon)	
20	Arôme)	
	Colorant)	selon les besoins
	Agent de conservation)	
	Adoucissant)	
	Eau purifiée BP	qsp 5,0 ml

- 25 On disperse l'hydroxypropyl-méthylcellulose dans l'eau chaude, on refroidit puis on mélange avec une solution aqueuse contenant l'ingrédient actif et les autres composants de la formulation. On ajuste au volume la solution résultante et on mélange. On clarifie le sirop par filtration.

AEROSOL SOUS PRESSION A DOSE MESUREE

A. Aérosol en suspension

	mg/dose mesurée	par récipient
Ingrédient actif micronisé	0,100	26,40 mg
5 Acide oléique BP	0,100	2,64 mg
Trichlorofluorométhane BP	23,64	5,67 g
Dichlorodifluorométhane BP	61,25	14,70

On micronise l'ingrédient actif dans un broyeur à énergie liquide à un intervalle de taille particulière fine. On mélange l'acide oléique avec le trichloro-
 10 fluorométhane à une température de 10-15°C et on mélange le médicament micronisé dans la solution avec un mélangeur à fort cisaillement. On verse la suspension de façon mesurée dans des récipients pour aérosols en aluminium, on fixe en pinçant sur les récipients des soupapes de mesure appropriées fournissant 85 mg de suspension et on transfère par pression le dichlorodifluoro-
 15 méthane dans les récipients par les soupapes.

B. AEROSOL EN SOLUTION

	mg/dose mesurée	par récipient
Ingrédient actif	0,055	13,20 mg
Ethanol BP	11,100	2,66 g
20 Dichlorotétrafluoroéthane BP	25,160	6,04 g
Dichlorodifluorométhane BP	37,740	9,06 g

On peut également inclure de l'acide oléique BP ou un agent tensio-actif approprié, p. ex. le Span 85 (trioléate de sorbitan).

On dissout l'ingrédient actif dans l'éthanol avec l'acide oléique ou l'agent
 25 tensio-actif si on en utilise. On transfère en mesurant la solution alcoolique dans des récipients pour aérosol appropriés, et on la fait suivre par le trichlorofluorométhane. On fixe en pinçant des soupapes de mesure appropriées sur les récipients et on y transfère par pression le dichlorodifluorométhane à travers les soupapes.

SUPPOSITOIRES

Ingrédient actif	2,0 mg
* Witepsol H15 qsp	1,0 g

* Qualité déposée d'Adeps solidus Ph. Eur.

- 5 On prépare une suspension de l'ingrédient actif dans le Witepsol fondu et on la verse, en utilisant un appareillage approprié, dans des moules pour suppositoires d'une taille d'1 g.

INJECTION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

	mg/ml
10 Ingrédient actif	0,5 mg
Chlorure de sodium BP	selon les besoins
Eau injectable BP qsp	1,0 ml

- 15 On peut ajouter du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité de la solution et on peut ajuster le pH, en utilisant un acide ou une base, à celui de la stabilité optimum et/ou pour faciliter la dissolution de l'ingrédient actif. On peut également utiliser des sels tampon appropriés.

- On prépare la solution, on la clarifie et on la verse dans des ampoules de taille appropriée scellées par fusion du verre. On stérilise l'injection en chauffant dans un autoclave en utilisant l'un des cycles appropriés.
- 20 On peut également stériliser la solution par filtration et la verser dans des ampoules stériles dans des conditions aseptiques. On peut conditionner la solution sous une atmosphère inerte d'azote ou d'un autre gaz approprié.

CARTOUCHES D'INHALATION

	mg/cartouche
25 Ingrédient actif micronisé	0,200
Lactose BP	25,0

On micronise l'ingrédient actif dans un broyeur à énergie liquide jusqu'à un intervalle de taille particulière fine avant le mélange avec le lactose de qualité comprimé normale dans un mélangeur à haute énergie. On verse le mélange pulvérulent dans des capsules de gélatine dure N°3 sur une encapsuleuse appropriée. On administre le contenu des cartouches en utilisant un inhalateur 5 de poudre comme le Rotahaler de Glaxo.

L'action stimulante des composés inventés sur les récepteurs adrenergiques β_2 est déterminée de la façon suivante :

PREPARATION DE LAMBEAUX DE TRACHEE DE COBAYE

10 Des anneaux trachéens sont montés dans un appareil à perfusion, et sont perfusés en continu avec une solution oxygénée physiologique (milieu de Kreb's) contenant de l'indometacine ($2,4 \times 10^{-6}$ M) et de l'atropine (4×10^{-7} M) à 27°C, à une vitesse de 2 ml/min.

On mesure les variations de tension de la préparation en 15 utilisant une gorge de déformation isométrique. Les préparations sont contractées pour la durée du test par inclusion de prostaglandine F_2 ($2,9 \times 10^{-6}$ M) dans le liquide de perfusion.

On obtient, au début de chaque test, deux courbes dose- 20 effet.

On obtient, au début de chaque test, deux courbes dose-effet par rapport au produit standard, l'isoprenaline, (1×10^{-12} - 1×10^{-9} moles), de façon cumulative, permettant à la relaxation obtenue avec chacune d'atteindre son propre maximum, 25 avant de faire l'incrémentation suivante.

Pour la réalisation de cette courbe dose-effet, on laisse un temps suffisant pour que les tissus récupèrent (15-30 min.).

Après ce temps de récupération, on construit les courbes séquentielles concentration-effet, d'abord pour l'iso- 30 prénaline, puis pour le produit testé. Elles sont construites comme suit : on perfuse une faible concentration (isoprenaline 3×10^{-10} M ; produit testé 1×10^{-10} M) jusqu'à ce que la réponse obtenue atteigne son maximum, on arrête alors la perfusion et on laisse au tissu un temps de récupération de 35 30 minutes au maximum.

Après cette période, le processus est répété en utilisant des concentrations progressivement croissantes d'agoniste, et ainsi, on obtient les courbes concentration-effet en entier. L'activité est déterminée par comparaison des courbes concentration-effet construites ainsi avec les courbes obtenues précédemment pour l'isoprenaline et ces activités sont exprimées en concentrations équivalentes (isoprenaline = 1). Par exemple, on calcule le rapport

$$\frac{\text{CE}_{50} \text{ pour le composé testé}}{\text{CE}_{50} \text{ pour isoprenaline}}$$

La durée de l'action est aussi mesurée pour chaque réponse, et on prend le temps à partir de l'arrêt de la perfusion jusqu'à une récupération de 50 %. On fait les diagrammes des durées en fonction de l'amplitude de la réponse et de là, on détermine les durées pour les réponses correspondantes à 50 % du maximum.

Les composés décrits dans les exemples ont en général des activités de l'ordre de 0,05 à 5,0 (exprimées en concentration équivalente, isoprenaline = 1) que l'on détermine en utilisant le test de la trachée de cobaye décrit ci-dessus.

Le tableau 1 ci-après donne les activités de quelques-uns de ces composés :

TABLEAU 1

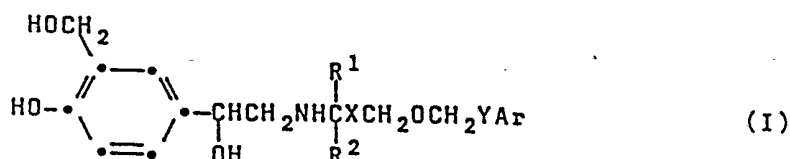
Composé de l'Exemple No.		Activité (Isoprénaline = 1)
5	1b	0,3
	1f	1,0
	2c	0,08
	2h	1,0
	3	0,64
	9a	0,6
10	9f	0,57
	10a	0,54
	10b	1,5
	10t	0,45
	12	0,23
15	15b	1,6
	19	1,0
	20c	0,26
	21a	0,3

En général, des composés selon l'invention, sont non toxiques aux doses utilisées en thérapeutique.

- 20 Ainsi, par exemple, le composé de l'exemple Ib ne produit pas d'effet nocif quand on l'administre oralement à des cobayes à une dose de 5 mg/kg.

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule générale (I)



où

- Ar représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis entre les atomes d'halogène, ou C1-C6-alcoyle (alcoyle en C1 à C6), $-(\text{CH}_2)_q$ R, /où R est un hydroxy, un C1-C6-alcoxy, -NR₃R₄ (où R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle, ou -NR₃R₄ forme un groupe amino hétérocyclique saturé qui a de 5 à 7 chaînons et contient éventuellement dans le noyau un ou plusieurs atomes choisis entre -O- ou -S- ou un groupe -NH- ou -N(CH₃)-), NR₅COR₆ (où R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, C1-C4-alcoxy ou -NR₃R₄), -NR₅SO₂ R₇ (où R₇ représente un groupe C1-C4-alcoyle, phényle ou -NR₃R₄), -COR₈ (où R₈ représente hydroxy, C1-C4-alcoxy ou -NR₃R₄), -SR₉ (où R₉ est un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle ou phényle), -SOR₉, SO₂ R₉, ou -CN, et q représente un nombre entier allant de 0 à 3/, $-\text{O}(\text{CH}_2)_r$ R₁₀ /où R₁₀ représente un groupe hydroxy ou C1-C4-alcoxy et r est un nombre entier 2 ou 3/, ou des groupes -NO₂ ou un groupe alcoylènedioxy de formule $-\text{O}(\text{CH}_2)_p$ O-, où p représente un nombre entier 1 ou 2;
- R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C3-alcoyle avec la précision que le total des atomes de carbone dans R₁ et R₂ ne dépasse pas 4;
- X représente une chaîne C1-C7-alcoylène, C2-C7-alcénylène ou C2-C7-alcynylène et

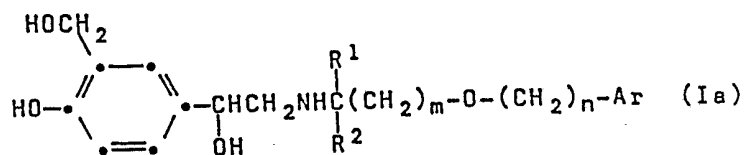
- Y représente une liaison, ou une chaîne C1-C6-alcoylène, C2-C6-alcénylène ou C2-C6-alcynylène avec les précisions que le total des atomes de carbone dans X et Y est de 2 à 10 et que lorsque X représente un C1-C7-alcoylène, et Y représente une liaison ou un C1-C6-alcoylène, alors le groupe Ar est
- 5 un groupe phényle substitué avec la précision supplémentaire que lorsqu'il est substitué par un ou deux substituants seulement choisis entre les atomes d'halogène ou les groupes C1-C3-alcoyle ou C1-C3-alcoxy, il contient au moins un substituant additionnel qui est différent de ces substituants; et leurs sels et produits de solvatation physiologiquement acceptables.
- 10 2. Composés selon la revendication 1 où la chaîne X contient de 2 à 7 atomes de carbone.
3. Composés selon les revendications 1 et 2 où le nombre total d'atomes de carbone dans les chaînes X et Y est de 4 à 10 compris.
- 15 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 où la chaîne X est
- $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2C\equiv C-$,
 $-(CH_2)_2CH=CH-$, $-(CH_2)_2C\equiv C-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CH(CH_2)_2-$ ou
 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ et la chaîne Y est $-CH_2-$,
 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH=CH-$,
20 $-C\equiv C-$, $-CH_2CH=CH-$, ou $-CH_2C\equiv C-$.
5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, où R1 et R2 sont tous deux des atomes d'hydrogène, R1 est un atome d'hydrogène et R2 est un groupe alcoyle en C1 à C3 ou R1 et R2 sont tous deux des groupes méthyle.
- 25 6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où les groupes phényle représentés par Ar contiennent un, deux ou trois substituants choisis entre

- chloré,
brome, iode, fluor, méthyle, éthyle, $-(CH_2)_qR$
[où R est hydroxy, méthoxy, éthoxy, amino, méthylamino,
éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, morpholino,
5 pipéridino, pipérazino, N-méthylpipérazino, $-NHCHO$, $NHCOR^6$
(où R^6 est Cl-C4-alc., p. ex. méthyle, éthyle, isopropyle ou
n-butyle, Cl-C4-alcoxy, p. ex. méthoxy, éthoxy, isopropoxy, ou
n-butoxy, phényle, amino ou N,N-diméthylamino),
 $-N(CH_3)COCH_3$, $-NR^5SO_2R^7$, où R^5 représente un atome d'hydro-
10 gène ou un groupe méthyle et R^7 représente méthyle, éthyle,
isopropyle, n-butyle ou phényle, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2N(CH_3)_2$,
 $-COOH$, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONR^3R^4$ (où NR^3R^4
est pipéridino, morpholino, pipérazino ou N-méthyl-
pipérazino) $-SR^9$ (où R^9 est méthyle, éthyle ou phényle)
15 $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, ou CN et q est zéro, 1, 2 ou 3], $-NO_2$,
 $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3OH$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, ou $-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 où Ar est un
groupe phényle monosubstitué par le groupe $-(CH_2)_qR$ où R est
un C1-C6-alcoxy et q est un nombre entier 1, 2 ou 3, ou R est $-NR^3R^4$.
20 $NR^5SO_2R^7$, $-COR^8$, $-SR^9$ ou $O(CH_2)_rR^{10}$

8. Composés selon la revendication 7 où Ar est un groupe phényle monosubs-
titué par
-OH, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$,
- $(CH_2)_3OH$, $-CH_2OCH_3$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$,
morpholino, pyrrolidino, pipéridino, $-CH_2N(CH_3)_2$,
25 $-CH_2$ -pipéridino, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2(CH_2)_2CH_3$,
 $-NHSO_2(CH_2)_3CH_3$, $-NHSO_2$ -phényle, $-NHSO_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$,
 $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2(CH_2)_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$,
 $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S$ -phényle, ou $-O(CH_2)_2OCH_3$.

9. Composés de formule générale (Ia)



où m est un nombre entier allant de 2 à 8 et

n est un nombre entier allant de 1 à 7 avec la précision que le total de
m + n est de 4 à 12;

- 5 Ar représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs substituants
choisis entre les atomes d'halogène, ou C1-C6-alcoyle, $-(\text{CH}_2)_q\text{R}$, /où R est
un hydroxy, un C1-C6-alcoxy, -NR₃R₄ (où R₃ et R₄ représentent chacun un
atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle, ou -NR₃R₄ forme un groupe
10 amino hétérocyclique saturé qui a de 5 à 7 chaînons et contient éventuelle-
ment dans le noyau un ou plusieurs atomes choisis entre -O- ou -S- ou un
groupe -NH- ou -N(CH₃)-), -NR₅COR₆ (où R₅ représente un atome d'hydrogène
ou un groupe C1-C4-alcoyle, et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un
groupe C1-C4-alcoyle, C1-C4-alcoxy, phényle ou -NR₃R₄), -NR₅SO₂R₇ (où
15 R₇ représente un groupe C1-C4-alcoyle, phényle ou -NR₃R₄), -COR₈ (où R₈
représente un hydroxy, C1-C4-alcoxy ou -NR₃R₄), -SR₉ (où R₉ est un atome
d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle ou phényle), -SOR₉, SO₂R₉, ou
-CN, et q représente un nombre entier allant de 0 à 3/, -O(CH₂)_rR₁₀ /où
R₁₀ représente un hydroxy ou un groupe C1-C4-alcoxy et r est un nombre
entier 2 ou 3/, ou des groupes -NO₂, avec la précision que si le groupe
20 phényle Ar est substitué par seulement 1 ou 2 substituants choisis dans
les atomes d'halogène ou les groupes C1-C3-alcoyle ou C1-C3-alcoxy, il contient
au moins un substituant additionnel qui est différent de ces substituants;
R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C3-
alcoyle avec la précision que le total des atomes de carbone dans R₁ et
25 R₂ ne dépasse pas 4;
et leurs sels et produits de solvation physiologiquement acceptables.

10. Composés selon la revendication 9, où
 m est un nombre entier allant de 2 à 8 et
 n est un nombre entier allant de 1 à 7 avec la précision que le total de
 m + n est de 4 à 12;
- 5 Ar représente un groupe phényle substitué par 1 ou 2 substituants choisis
 entre hydroxy, -NR₃R₄ (où R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène,
 ou un groupe C1-C4-alcoyle, ou -NR₃R₄ forme un groupe amino hétérocyclique
 saturé qui a de 5 à 7 chaînons et contient éventuellement dans le noyau
 un ou plusieurs atomes choisis entre -N-, -O- ou -S-), -NR₅COR₆ (où R₅ représente
 10 un atome d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, et R₆ représente un atome
 d'hydrogène ou un groupe C1-C4-alcoyle, C1-C4-alcoxy, phényle ou -NR₃R₄),
 -NR₅SO₂ R₇ (où R₇ représente un groupe C1-C4-alcoyle, phényle ou -NR₃R₄),
 -COR₈ (où R₈ représente un hydroxy, un C1-C4-alcoxy ou -NR₃R₄), -SR₉ (où
 15 R₉ est un atome d'hydrogène, ou un groupe C1-C4-alcoyle ou phényle),
 -SOR₉, SO₂ R₉, -NO₂ ou -CH₂ R₁₁ (où R₁₁ est un hydroxy ou -NR₃R₄);
 R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe C1-
 C3-alcoyle avec la précision que le total des atomes de carbone dans R₁
 et R₂ ne dépasse pas 4.
11. Composés selon les revendications 9 et 10, où la chaîne -(CH₂)_m- contient
 20 de 3 à 8 atomes de carbone.
12. Composés selon la revendication 11 où la chaîne -(CH₂)_m- est
 -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- ou (CH₂)₆- et la
 chaîne -(CH₂)_n- est -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-,
 -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆- ou -(CH₂)₇-.

13. Composés selon la revendication 1, qui sont:

- 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(hydroxyméthyl)phényl]propoxy]-
hexyl]amino]méthyl]benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[5-[2-[4-(phénylthio)phényl]éthoxy]phényl]-
5 amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pipéridinyl)phényl]éthoxy]-
hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
Méthyl 4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)
phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate;
10 α^1 -[[[6-[4-(4-Amino-3,5-diméthylphényl)butoxy]hexyl]amino]
méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol; et leurs sels et
produits de solvation physiologiquement acceptables.

14. Composés selon la revendication 1, qui sont:

- 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-hydroxyphényl)butoxy]hexyl]amino]-
15 méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 α^1 -[[[6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorophényl)propoxy]hexyl]-
amino]méthyl]-4-hydroxy-1,3-benzènediméthanol; et leurs sels
et produits de solvation physiologiquement acceptables.

15. Composés selon la revendication 1, qui sont:

- 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(méthylthio)phényl]éthoxy]hexyl]-amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(méthoxyméthyl)phényl]propoxy]-
 5 hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-méthoxyéthoxy)phényl]propoxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pipéridinyl)phényl]propoxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 10 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]propoxy]-hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)phényl]éthoxy]hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzènediméthanol;
 N-[4-[4-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)
 15 phényl]éthyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phényl]butane-sulfonamide; et leurs sels et produits de solvation physiologiquement acceptables.

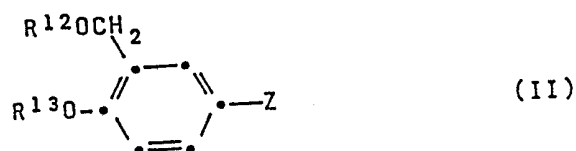
16. Composés selon la revendication 1, qui sont:

- Ethyl 4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)-
 20 phényl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoate;
 Propyl 4-[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-hydroxyéthyl]amino]hexyl]oxy]éthyl]benzoate;
 et leurs sels et produits de solvation physiologiquement acceptables.

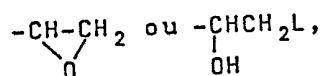
17. Procédé de préparation de composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou d'un de leurs sels ou produits de solvation physiologiquement acceptables, où l'on procède:

25

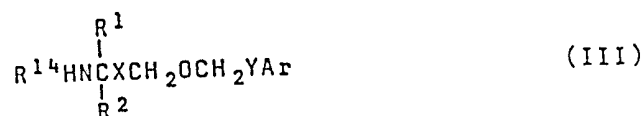
(1) par réaction d'un composé de formule générale (II)



(où Z représente un groupe



5 R¹² et R¹³ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, et L représente un groupe sortant, p. ex. un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe hydrocarbylsulfonyloxy comme méthane-sulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy) avec une amine de formule générale (III)

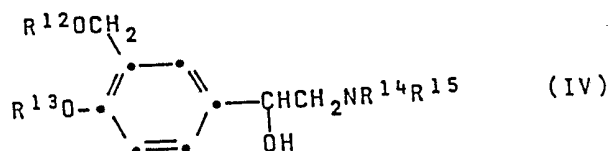


(où R¹⁴ est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur)

10 puis, si nécessaire, par enlèvement des groupes protecteurs éventuellement présents; ou

(2a) pour la préparation d'un composé de formule (I)

où R¹ est un atome d'hydrogène par alcoylation d'une amine de formule générale (IV)



15 (où R¹², R¹³ et R¹⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et R¹⁵ est un atome d'hydrogène)

avec un agent alcoylant de formule générale (V)



(où L est un groupe sortant) puis, si nécessaire, par enlèvement des groupes protecteurs éventuellement présents; ou

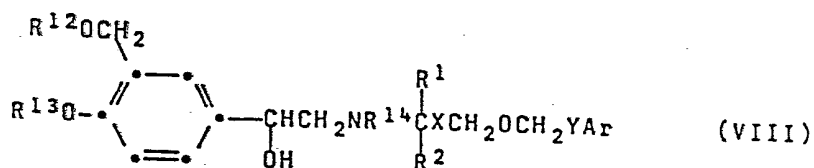
- 5 (2b) pour la préparation d'un composé de formule (I) où R¹ est un atome d'hydrogène, par alcoylation d'une amine de formule générale (IV) où R¹², R¹³ et R¹⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, et R¹⁵ est un atome d'hydrogène ou un groupe transformable en un atome d'hydrogène dans les conditions de la réaction, avec un composé de formule générale (VI):



- 10 en présence d'un agent réducteur, suivie si nécessaire par l'enlèvement des groupes protecteurs éventuellement présents;

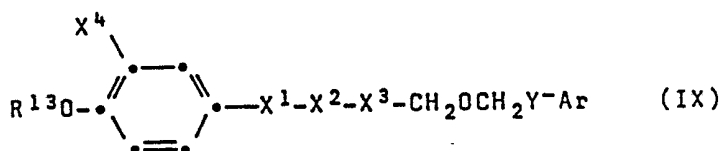
ou

- (3) par déprotection d'un intermédiaire protégé de formule générale (VIII):



- 15 (où R¹², R¹³ et R¹⁴ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, sauf qu'au moins un des radicaux R¹², R¹³ et R¹⁴ est un groupe protecteur; ou

(4) par réduction d'un intermédiaire de formule générale (IX)



où R¹³ est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur,

X¹ est -CH(OH)- ou un groupe transformable en celui-ci par réduction,

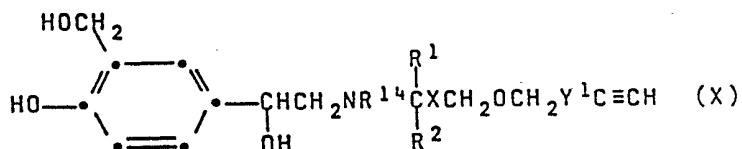
X² est -CH₂ NR¹⁴ ou un groupe transformable en celui-ci par réduction,

5 X³ est -CR¹R²X ou un groupe transformable en celui-ci par réduction,

X⁴ est -CH₂ OR¹² ou un groupe transformable en celui-ci par réduction,

Y est tel que défini dans la revendication 1 ou est un groupe transformable en celui-ci par réduction, au moins un des radicaux X¹, X², X³, X⁴ et R représentant ou contenant un groupe réductible, puis, si nécessaire, par enlèvement
10 des groupes protecteurs éventuellement présents;

(5) pour la préparation d'un composé de formule (I) où Y est une chaîne alcynylène en C2 à C6 où le groupe acétylène est adjacent au groupe Ar, par réaction d'un intermédiaire de formule (X)



(où Y¹ est une liaison ou un groupe alcoylène en C1 à C4) avec un halogénure d'aryle ArHal (où Hal est un atome d'halogène) puis, si nécessaire, par enlèvement des groupes protecteurs éventuellement présents;
15

(6) pour la préparation d'un composé de formule (I) où Ar est un phényle substitué par un groupe amino,

par réduction du composé correspondant où Ar est un phényle substitué par un groupe nitro; et
20