



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 91/30
C 07 D 333/10
A 61 K 31/33
A 61 K 31/135

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

641 438

⑲ Numéro de la demande: 8556/79

⑲ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

⑳ Date de dépôt: 21.09.1979

㉓ Priorité(s): 22.09.1978 FR 78 27190

㉓ Inventeur(s):
Lucien Nedelec, Le Raincy (FR)
Daniel Frechet, Paris (FR)
Claude Dumont, Nogent-sur-Marne (FR)

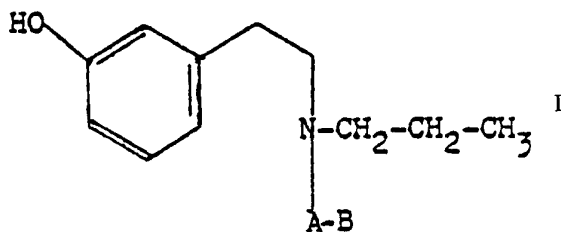
㉔ Brevet délivré le: 29.02.1984

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 29.02.1984

㉔ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Dérivés du 3-(aminoéthyl)phénol et leurs sels, leur procédé de préparation et médicaments les renfermant.

⑤⑦ On décrit de nouveaux dérivés du 3-aminoéthyl phénol et leurs sels avec les acides, répondant à la formule:

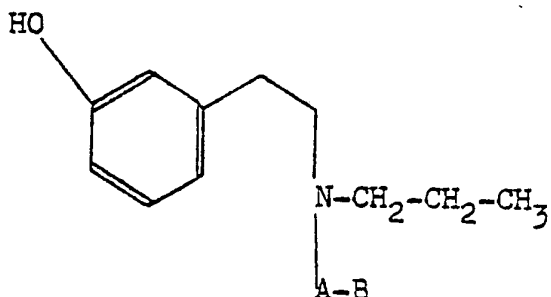


dans laquelle A est une liaison simple ou un alcoylène, linéaire ou ramifié, de 1 à 6 carbones, B un aryle, diarylméthyle, cycloalcoyle ou hétéroaryle, étant entendu que B ne peut être phényle lorsque A est éthylène.

Les composés I possèdent des propriétés dopaminergiques et des propriétés inhibitrices de la sécrétion de la prolactine.

REVENDECATIONS

1. Dérivés du 3-(aminoéthyl)phénol et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale:



dans laquelle A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et B représente un radical aryle, un radical diarylméthyle, un radical cycloalcoyle, un radical hétéroaryle, étant entendu que B ne peut représenter un radical phényle lorsque A représente un radical éthylène.

2. Dérivés selon la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et B représente un radical phényle, un radical cyclopentyle, un radical cyclohexyle, un radical adamantyle, un radical thiényle, un radical indolyle ou imidazolyle.

3. Dérivés selon la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant 2 ou 3 atomes de carbone et B représente un radical phényle, un radical cyclopentyle ou cyclohexyle, un radical adamantyle, un radical thiényle, indolyle ou imidazolyle.

4. Dérivés selon la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que A-B représente un radical phénylpropyle, un radical cyclohexyle, un radical cyclopentyle, un radical adamantyle, un radical 2-(2-thiényl)éthyle, un radical 2-(1H)-indol 3-yl/éthyle ou un radical 2-(1H)-imidazol-4-yl/éthyle.

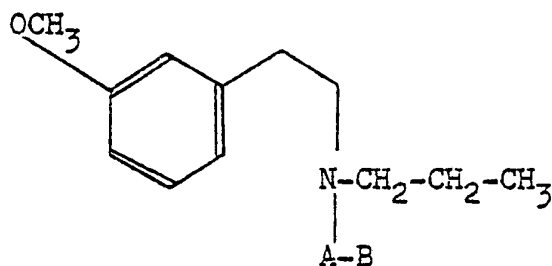
5. L'un des dérivés de formule I, dont les noms suivent: l'oxalate de di-3-2-(3-phénylpropyl)propylamino/éthyl/phénol/

le chlorhydrate de 3-2-/propyl/2-(2-thiényl)éthyl/amino/éthyl/phénol,

le chlorhydrate de 3-2-(2-cyclohexylethyl)propylamino/éthyl/phénol,

le chlorhydrate de 3-2-(cyclopentyl)propylamino/éthyl/phénol, à titre de composé selon la revendication 4.

6. Procédé de préparation des dérivés de formule générale I selon la revendication 1, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on hydrolyse un produit de formule II:



dans laquelle A-B a la signification déjà indiquée à la revendication 1 et, si désiré, salifie ce dernier.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'hydrolyse du produit de formule II est effectuée au moyen d'une solu-

tion concentrée d'acide bromhydrique, ou par le chlorhydrate de pyridine, au reflux du mélange réactionnel.

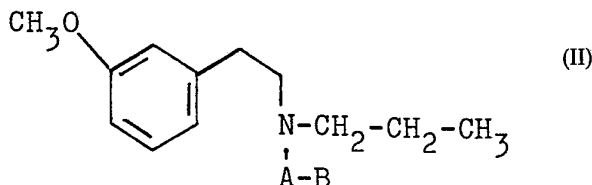
8. Médicament comprenant, à titre de principe actif, un dérivé du 3-(aminoéthyl)phénol de formule I selon la revendication 1, ou un sel d'addition de ce composé avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

9. Médicament selon la revendication 8, dans lequel le principe actif est un dérivé du 3-(aminoéthyl)phénol selon l'une des revendications 2, 3 ou 4, ou un sel d'addition de ce composé avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

10. Médicament selon la revendication 8, dans lequel le principe actif est un dérivé selon la revendication 5.

11. Médicament selon l'une des revendications 8, 9 ou 10, sous la forme d'une composition pharmaceutique.

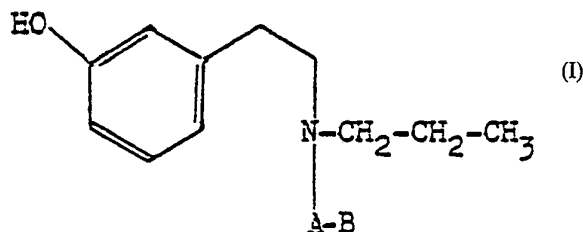
12. Composés de formule:



dans laquelle A-B a la signification déjà indiquée, pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 6.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du 3-(aminoéthyl)phénol et leurs sels, leur procédé de préparation ainsi que les médicaments et compositions pharmaceutiques renfermant ces nouveaux composés.

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés du 3-(aminoéthyl)phénol et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, répondant à la formule générale:



dans laquelle A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et B représente un radical aryle, un radical diarylméthyle, un radical cycloalcoyle, un radical hétéroaryle, étant entendu que B ne peut représenter un radical phényle lorsque A représente un radical éthylène.

Les composés exclus ci-dessus de la portée de l'invention ont déjà été décrits dans le brevet suisse N° 622771 de la titulaire. Ce brevet, en effet, a pour objet le procédé de préparation de dérivés de la phénéthylamine et de leurs sels, composés qui présentent des propriétés dopaminergiques. On connaissait également, par le brevet suisse N° 602577 de la titulaire, d'autres dérivés de la phénéthylamine et le procédé de leur préparation; ces composés ont aussi des effets dopaminergiques. Rien, toutefois, dans les brevets mentionnés ne pouvait suggérer des composés répondant à la formule générale I ci-dessus.

Dans cette formule et dans ce qui suit, le terme radical alcoylène renfermant de 1 à 6 atomes de carbone peut désigner, par exemple, un radical méthylène, éthylène, propylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, ou hexaméthylène; le terme radical aryle peut désigner, par exemple, un radical phényle, naphthyle ou anthracényle; le terme diarylméthyle peut désigner, par exemple, un

radical benzhydryle; le terme radical cycloalcoyle peut désigner, par exemple, un radical cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ou un radical adamantyle; le terme radical hétéroaryle peut désigner, par exemple, un radical thiényle, indolyle, imidazolyle, pyrrolyle ou pyridyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane- ou éthanesulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène- ou paratoluène-sulfoniques et arylcarboxyliques.

Parmi les produits objets de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule I, A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et B représente un radical phényle, un radical cyclopentyle, un radical cyclohexyle, un radical adamantyle, un radical thiényle, un radical indolyle ou imidazolyle.

Parmi ces derniers, on peut citer les dérivés répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule I, A représente une liaison simple ou un radical alcoylène, linéaire ou ramifié, renfermant 2 ou 3 atomes de carbone et B représente un radical phényle, un radical cyclopentyle ou cyclohexyle, un radical adamantyle, un radical thiényle, indolyle ou imidazolyle.

Parmi ceux-ci, on peut citer les dérivés répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule I, A — B représente un radical phénylpropyle, un radical cyclohexyléthyle, un radical cyclopentyle, un radical adamantyle, un radical 2-(2-thiényl)-éthyle, un radical 2-(1H)-indol-3-yl/éthyle ou un radical 2-(1H)-imidazol-4-yl/éthyle.

Parmi les produits de l'invention, on retient plus particulièrement les dérivés suivants:

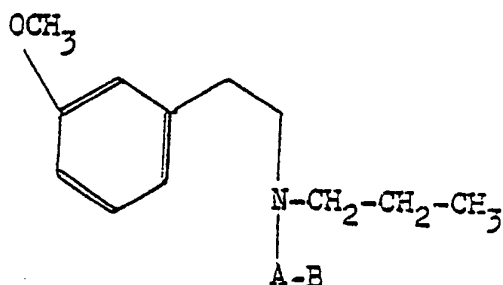
— l'oxalate de di-3-/2-/(3-phénylpropyl)propylamino/éthyl/phénol/,

— le chlorhydrate de 3-/2-/propyl/2-(2-thiényl)éthyl/amino/éthyl/phénol,

— le chlorhydrate de 3-/2-/(2-cyclohexyléthyl)propylamino/éthyl/phénol,

— le chlorhydrate de 3-/2-/(cyclopentyl)propylamino/éthyl/phénol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés répondant à la formule générale I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on hydrolyse un produit de formule II:



dans laquelle A — B a la signification déjà indiquée, et, si désiré, on salfie ce dernier.

Dans les conditions préférées de mise en œuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que l'hydrolyse du produit de formule II est effectuée au moyen d'une solution concentrée d'acide bromhydrique ou par le chlorhydrate de pyridine, au reflux du mélange réactionnel.

L'hydrolyse est avantageusement suivie d'une alcalinisation au moyen d'hydroxyde d'ammonium qui permet ainsi d'obtenir le produit de formule I sous forme non salfiée.

Les produits de formule I présentent un caractère basique. On peut avantageusement préparer les sels d'addition de ces produits en faisant réagir, en proportions sensiblement stœchiométriques, un acide minéral ou organique avec lesdits produits.

Les produits objets de la présente invention possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils sont doués notamment de remarquables propriétés dopaminergiques susceptibles d'être mises à profit dans le traitement des syndromes neurologiques d'origine extrapyramidale et des propriétés inhibitrices de la sécrétion de la prolactine.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés objets du présent brevet et de leurs sels, à titre de médicaments.

Le présent brevet a ainsi également pour objet l'utilisation, à titre de médicaments, des nouveaux dérivés du 3-(aminoéthyl)phénol tels que définis par la formule I, ainsi que des sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits dérivés.

Parmi les médicaments objets de l'invention, on retient de préférence les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du 3-(aminoéthyl)phénol répondant à la formule I, dans laquelle A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et B représente un radical phényle, un radical cyclopentyle, un radical cyclohexyle, un radical adamantyle, un radical thiényle, un radical indolyle ou imidazolyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers médicaments, on retient notamment ceux répondant à la formule I dans laquelle A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant 2 ou 3 atomes de carbone et B représente un radical phényle, un radical cyclopentyle ou cyclohexyle, un radical adamantyle, un radical thiényle, indolyle ou imidazolyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments de l'invention, on retient enfin ceux répondant à la formule I dans laquelle A — B représente un radical phénylpropyle, un radical cyclohexyléthyle, un radical cyclopentyle, un radical adamantyle, un radical 2-thiényléthyle, un radical 2/(1H)-indol-3-yl/éthyle ou un radical 2/(1H)-imidazol-4-yl/éthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables et tout particulièrement les produits dont les noms

suivent:

— l'oxalate de di-3-/2-/(3-phénylpropyl)propylamino/éthyl/phénol/,

— le chlorhydrate de 3-/2-/propyl/2-(2-thiényl)éthyl/amino/éthyl/phénol,

— le chlorhydrate de 3-/2-/(2-cyclohexyléthyl)propylamino/éthyl/phénol,

— le chlorhydrate de 3-/2-/(cyclopentyl)propylamino/éthyl/phénol.

Les médicaments objets de la présente invention trouvent par exemple leur emploi dans le traitement de la maladie de Parkinson, dans le traitement des syndromes parkinsoniens postencéphaliques, des syndromes parkinsoniens d'origine artérioscléreuse ou d'étiologie toxique, ainsi que dans le traitement des troubles liés à une hyperprolactinémie.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple de 10 à 500 mg/d, par voie orale chez l'homme.

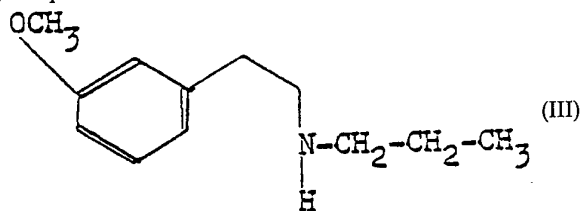
Ces médicaments sont présentés, de préférence, sous forme de compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule I et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables

peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les produits de formule II, dans laquelle A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 3 atomes de carbone et B a la signification déjà indiquée, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule III:



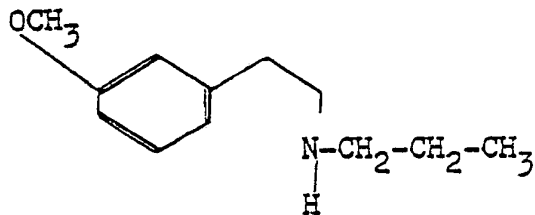
avec un halogénure de formule IV:



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et A-B a la signification déjà indiquée.

La réaction du produit de formule III avec l'halogénure de formule IV est avantageusement effectuée au sein d'un alcool tel que l'éthanol, en présence d'un agent alcalin tel que le carbonate de sodium ou de potassium, ou en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, au reflux du mélange réactionnel.

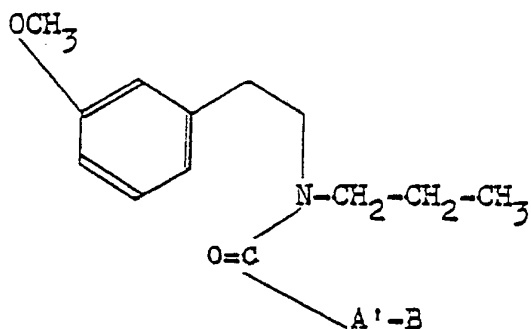
Les produits de formule II, dans laquelle A représente un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 2 à 6 atomes de carbone et B a la signification déjà indiquée, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule III:



avec un acide de formule V:



dans laquelle A' représente un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule VI:

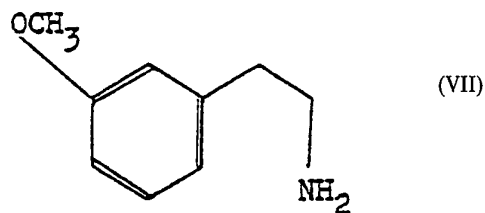


dans laquelle A' et B ont la signification déjà indiquée, puis on réduit le produit de formule VI ainsi obtenu pour obtenir le produit de formule II recherché.

La réaction du produit de formule III avec l'acide de formule V est avantageusement effectuée au reflux du mélange réactionnel en présence de dicyclohexylcarbodiimide.

La réduction du produit de formule VI peut avantageusement être effectuée au moyen de l'hydrure d'aluminiumlithium ou au moyen du diborane ou de son complexe avec le diméthylsulfure en opérant au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofurane.

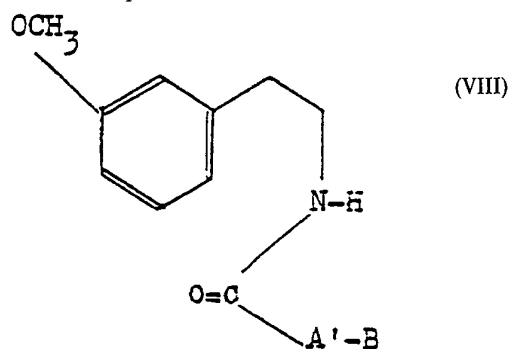
Les produits de formule II, dans laquelle A représente un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 2 à 6 atomes de carbone et B a la signification déjà indiquée, peuvent également être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule VII:



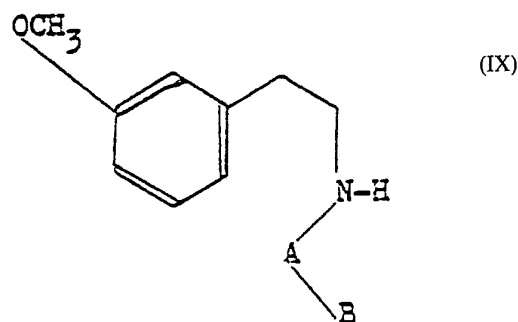
avec un acide de formule V:



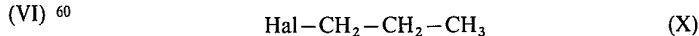
dans laquelle A' représente un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule VIII:



dans laquelle A' et B ont la signification déjà indiquée, puis on réduit le produit de formule VIII ainsi formé, pour obtenir un produit de formule IX:



dans laquelle A et B ont la signification déjà indiquée, et on fait réagir ce dernier avec un halogénure de propyle de formule X:



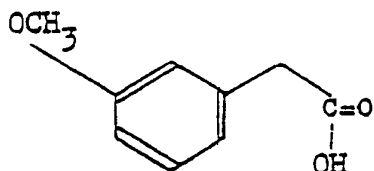
dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, pour obtenir le produit de formule II recherché.

La condensation du produit de formule VII avec le produit de formule V est effectuée de la même manière que celle des produits de formules III et V.

La réduction du produit de formule VIII est effectuée de la même manière que celle du produit de formule VI.

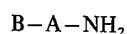
La réaction du produit de formule IX avec l'halogénure de propyle de formule X est effectuée au sein d'un solvant organique tel que l'acétone ou la méthyléthylcétone, en présence d'un agent alcalin tel que le carbonate de potassium, à la température de reflux du mélange.

Les produits de formule II, dans laquelle A représente une liaison simple ou un radical alcoylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et B a la signification déjà indiquée, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule XI:



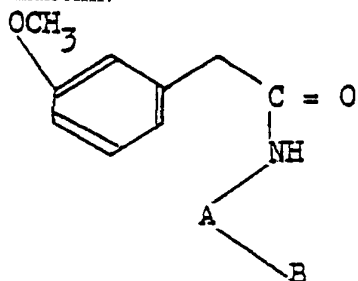
(XI)

avec un amine de formule XII:



(XII)

dans laquelle A et B ont la signification précitée, pour obtenir un produit de formule XIII:

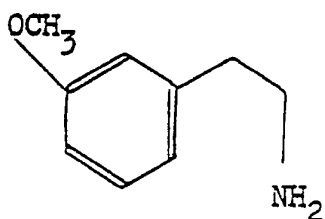


(XIII)

dans laquelle A et B ont la signification déjà indiquée, puis on réduit le produit de formule XIII ainsi obtenu pour obtenir un produit de formule IX que l'on traite comme indiqué précédemment pour obtenir le produit de formule II recherché.

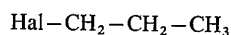
La réduction du produit de formule XIII peut avantageusement être effectuée au moyen de l'hydrure d'aluminium-lithium.

Le produit de formule III peut être préparé par réaction d'un produit de formule VII:



(VII)

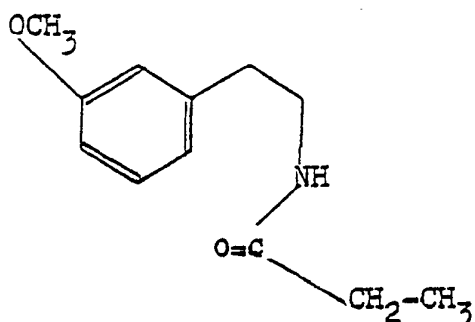
avec un halogénure de propyle de formule X:



(X)

dans laquelle Hal a la signification déjà indiquée.

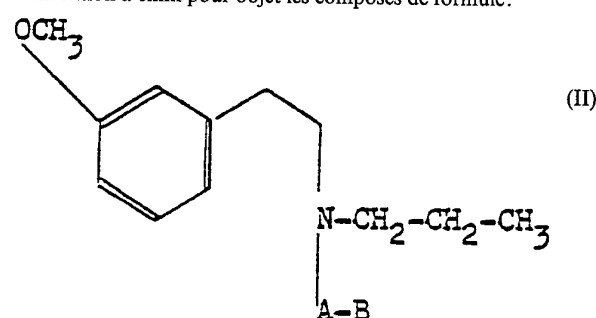
Le produit de formule III peut enfin être préparé au départ d'un produit de formule VII, par réaction de ce dernier avec l'acide propionique, pour obtenir un amide de formule XIV:



(XIV)

que l'on réduit pour obtenir le produit de formule III recherché.

L'invention a enfin pour objet les composés de formule:



(XI) dans laquelle A-B a la signification déjà indiquée, pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

Exemples de mise en œuvre de l'invention

Exemple 1:

(XII) Oxalate de di-[3-|2-|(3-phénylpropyl)propylamino|éthyl|phénol]
Stade A: 3-Méthoxy N-propylbenzénéthanimine

Sous atmosphère inerte et sous agitation, on chauffe 1 1/2 h au reflux 10 g de 3-méthoxybenzénéthanimine, 11,25 g de 1-iodopropane et 66 ml de triéthylamine. On distille à sec sous pression réduite, ajoute 250 ml d'ammoniaque 0,5N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 12,1 g d'une huile que l'on chromatographie sur silice et élue par un mélange chloroforme 7/méthanol 3. On récupère 8 g de produit attendu.

30 Pour l'analyse, on dissout les 8 g obtenus ci-dessus dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle et ajoute goutte à goutte jusqu'à pH 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. Après cristallisation, on essore et obtient 7,2 g de chlorhydrate de 3-méthoxy N-propylbenzénéthanimine sous la forme d'un produit
35 fondant à 182° C.

Stade B: N-/2-(3-méthoxyphényl)éthyl|N-propylbenzénepropanamine

On met en suspension, sous agitation et sous atmosphère d'azote, 6 g de 3-méthoxy N-propylbenzénéthanimine, 12 g de bromure de 3-phénylpropyl et 12 g de carbonate de potassium dans 100 ml d'acétone. On chauffe au reflux pendant 40 h, refroidit à température ambiante et verse sur 500 ml d'eau. On extrait au chlorure de méthylène, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 12 g d'une huile jaune que l'on reprend par de l'acide chlorhydrique
45 N, lave à l'éther et alcalinise par de la lessive de soude à 10° C environ. On extrait au chlorure de méthylène le précipité formé, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 9,5 g d'une huile jaune utilisée telle quelle pour le stade suivant.

(X) 50 Stade C: Oxalate de di-[3-|2-|(3-phénylpropyl)propylamino|éthyl|phénol]

On agite sous atmosphère inerte 9,5 g de N-/2-(3-méthoxyphényl)éthyl|N-propylbenzénepropanamine dans 50 ml d'acide bromhydrique à 48% et chauffe au reflux 1 1/2 h.

55 On refroidit à 20° C, alcalinise par l'ammoniaque concentrée, extrait au chlorure de méthylène, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 9 g d'une huile jaune. On dissout ce produit dans 10 ml de méthanol, ajoute 1,9 g d'acide oxalique cristallisé avec 2 mol d'eau et chauffe à 40° C, jusqu'à dissolution. On ajoute 50 ml d'acétate d'éthyle et concentre à 50 ml. On essore le produit cristallisé et obtient 6,5 g d'oxalate attendu, F = 145° C.

Pour recristalliser ce dernier, on le dissout dans 60 ml de méthanol, filtre, ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle et concentre à 60 ml. On essore 5,5 g de sel cristallisé, F = 145° C.

65 Analyse pour (C₂₀H₂₇NO)₂ (COOH)₂: 684,88

Calculé: C 73,65 H 8,24 N 4,09%

Trouvé: C 73,5 H 8,4 N 3,8 %

Spectre UV

ETOH

infl.: 215 nm	E ₁ ¹	367	
infl.: 223 nm	E ₁ ¹	184	
infl.: 268 nm	E ₁ ¹	51	
max.: 273 nm	E ₁ ¹	61	ε 2100
infl.: 279 nm	E ₁ ¹	55	

ETOH-NaOH N/10

max.: 240 nm	E ₁ ¹	289	ε 9900
infl.: 269 nm	E ₁ ¹	38	
max.: 290-291 nm	E ₁ ¹	98	ε 3350

Exemple 2:

Chlorhydrate de 3-[2-[propyl]2-(2-thiénylethyl)amino]éthylphénol

Stade A: N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]2-thiophénacétamide

On agite pendant 30 min, sous atmosphère inerte, à 200°C, 15,1 g de 3-méthoxybenzénéthanimine et 14,2 g d'acide α-thiényleacétique. On refroidit à 20°C et reprend par 600 ml d'un mélange 1/1 d'éther éthylique et d'éther isopropylique au reflux, filtre et distille à sec sous pression réduite. On obtient 28 g d'une huile brune. On cristallise dans 28 ml d'éther vers +5°C et essore 25,5 g de produit, F=50°C.

Stade B: Chlorhydrate de N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]2-thiophénéthanimine

On dissout 21,90 g de N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]2-thiophénacétamide dans 219 ml de tétrahydrofurane anhydre et ajoute en une seule fois à température ambiante 21,9 ml de complexe borane/diméthylsulfure. On chauffe progressivement jusqu'à reflux et agite 1 h à reflux. On refroidit à +5°C et ajoute avec prudence 100 ml d'acide chlorhydrique 2N. On agite 1 h à reflux. On distille le tétrahydrofurane sous pression réduite, ajoute 300 ml d'eau et lave avec de l'éther. On alcalinise la phase aqueuse par de l'ammoniaque concentrée, extrait au chlorure de méthylène, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 21,5 g de produit.

On dissout l'huile jaune obtenue dans 50 ml d'éther et ajoute une solution chlorhydrique d'acétate d'éthyle, jusqu'à pH 2.

On essore, lave à l'éther et obtient 21,70 g de chlorhydrate, F=170°C.

Analyse pour C₁₅H₁₉N.O.S, HCl: 297,84

Calculé: C 60,48 H 6,77 N 4,70 Cl 11,95 S 10,76%

Trouvé: C 60,6 H 6,8 N 4,5 Cl 12,0 S 10,6 %

Spectre UV

ETOH

max.: 224 nm	E ₁ ¹	435	ε 13 000
infl.: 234 nm	E ₁ ¹	283	
max.: 274 nm	E ₁ ¹	65	ε 1 950
max.: 280-281 nm	E ₁ ¹	60	ε 1 800

Spectre IR

CHCl₃

Absorption générale région ⊕

Aromatique 1605-1589-1490 cm⁻¹

Stade C: N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]N-propyl 2-thiophénéthanimine

On agite 6½ h au reflux 21,70 g de chlorhydrate de N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]2-thiophénéthanimine, 50 g de 1-iodopropane, 50 g de carbonate de potassium dans 400 ml d'éthanol absolu. On distille l'éthanol sous pression réduite, ajoute 500 ml d'eau, 50 ml de lessive de soude, puis extrait au chlorure de méthyl-

ène, lave à l'eau salée, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 22 g de produit qui sera utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade D: Chlorhydrate de 3-[2-[propyl]2-(2-thiénylethyl)amino]éthylphénol

Sous atmosphère inerte, on agite 5 h à reflux 21 g de N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]N-propyl 2-thiophénéthanimine dans 42 ml d'acide acétique et 42 ml d'acide bromhydrique à 48%. On refroidit et ajoute 500 ml de glace puis 100 ml d'ammoniaque concentrée. On extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau salée, sèche, distille à sec sous pression réduite et obtient 21 g de produit. On dissout cette huile dans 21 ml d'isopropanol et ajoute à +5°C une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle, jusqu'à pH 1. On laisse cristalliser, essore, lave à l'isopropanol puis à l'éther et obtient 16,5 g de chlorhydrate, F~140°C.

On traite au charbon actif 16,5 g du chlorhydrate obtenu dissous dans 20 ml de méthanol et 1,5 l de chlorure de méthylène au reflux. On filtre et concentre à 50 ml. On ajoute 300 ml d'acétate d'éthyle, laisse 2 h à température ambiante, essore, lave à l'acétate d'éthyle et sèche à 90°C sous pression réduite. On obtient 14 g de produit que l'on redissout dans 400 ml d'isopropanol au reflux, filtre, concentre à 75 ml et laisse cristalliser. On essore 13 g de produit que l'on reprend dans 150 ml d'éthanol au reflux, filtre, concentre à 50 ml et laisse cristalliser. On essore, lave à l'éthanol, à l'éther et sèche à 85°C sous pression réduite. On obtient 11,8 g de produit attendu, F~145°C.

Analyse pour C₁₇H₂₃N.O.S, HCl:325,89

Calculé: C 62,65 H 7,42 N 4,30 Cl 10,88 S 9,84%

Trouvé: C 62,50 H 7,60 N 4,10 Cl 11,00 S 9,70%

Spectre UV

ETOH

max.: 225 nm	E ₁ ¹	360	ε 11 700
infl.: 235 nm	E ₁ ¹	258	
max.: 274 nm	E ₁ ¹	66	ε 2 150
infl.: 278 nm	E ₁ ¹	61	

ETOH-NaOH N/10

max.: 237 nm	E ₁ ¹	514	ε 16 800
max.: 290-291 nm	E ₁ ¹	98	ε 3 200

Spectre IR nujol

OH associé: 3180 cm⁻¹

aromatique: 1615-1590-1486 cm⁻¹

Exemple 3:

Chlorhydrate de 3-[2-[(2-cyclohexylethyl)propylamino]éthyl]phénol

Stade A: N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexanacétamide

Sous atmosphère inerte et sous agitation, on chauffe ¾ h à 190-200°C 20 g de 3-méthoxybenzénéthanimine et 15,2 g d'acide cyclohexylacétique. On refroidit à 30°C, dissout dans de l'acétate d'éthyle, lave à la soude N, à l'acide chlorhydrique N, à l'eau, sèche et amène à sec. On obtient 29 g d'huile que l'on cristallise par addition d'éther de pétrole (Eb.: 40-70°C) essore, sèche et recueille 21,3 g du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc fondant à 74°C.

Stade B: Chlorhydrate de N-(2-cyclohexylethyl) 3-méthoxybenzénéthanimine

A une suspension de 11,8 g d'hydrure d'aluminium-lithium dans 150 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute vers 0°C en 20 min 21,3 g de N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexanacétamide en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane, porte au reflux, ajoute 6 g d'hydrure d'aluminium-lithium après 4 h, puis après 6 h de reflux. Après 22 h, on introduit à 20-30°C 500 cm³ de tétrahydrofurane à 20% d'eau, filtre, distille, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau,

sèche, amène à sec, dissout les 19,4 g d'huile obtenue dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute un excès d'acétate d'éthyle chlorhydrique, laisse 1 h en réfrigérateur, essore, lave à l'acétate d'éthyle et sèche. On obtient 20,6 g du produit cherché sous forme de chlorhydrate fondant à 174°C.

Stade C: N-(2-cyclohexyléthyl) 3-méthoxy N-propyl-benzénéthanimine

On fait passer à l'état de base le chlorhydrate obtenu au stade précédent, dissout les 17,8 g ainsi obtenus dans 180 cm³ d'acétone, ajoute 48 g de carbonate de potassium, 17,5 cm³ de 1-iodopropane, porte au reflux sous atmosphère inerte pendant 4 ½ h, filtre, distille à sec, reprend le résidu à l'éther, ajoute 100 cm³ de soude 2N, décante, lave à l'eau, sèche, puis amène à sec. On obtient 19,25 g du produit cherché sous forme d'huile jaune utilisée telle quelle au stade suivant.

Stade D: Chlorhydrate de 3-[2-|(2-cyclohexyléthyl)propylamino]éthyl]phénol

On agite sous atmosphère inerte les 19,25 g de produit obtenu au stade précédent dans 95 cm³ d'acide bromhydrique à 48% et chauffe au reflux 1 ½ h.

On refroidit, alcalinise par de l'ammoniaque concentrée, sature de chlorure de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et amène à sec. On dissout les 19 g d'huile obtenue dans 50 cm³ de méthyléthylcétone, ajoute un excès d'acétate d'éthyle chlorhydrique, amorce la cristallisation, laisse une nuit au réfrigérateur, essore, puis sèche à 60°C sous pression réduite. On obtient 17,4 g de chlorhydrate attendu.

Après deux recristallisations successives dans la méthyléthylcétone, on obtient 16,35 g de produit fondant à 100°C.

Analyse pour C₁₉H₃₁NO, HCl: 325,92

Calculé: C 70,02 H 9,90 Cl 10,88 N 4,30%

Trouvé: C 70,0 H 9,9 Cl 10,8 N 4,2 %

Spectre UV

ETOH

max.: 217 nm E₁¹ 184 ε 6000

max.: 275 nm E₁¹ 64 ε 2100

infl.: 279 nm E₁¹ 59

ETOH-NaOH 0,1N

max.: 239 nm E₁¹ 285 ε 9300

max.: 291 nm E₁¹ 98 ε 3200

Exemple 4:

Chlorhydrate de 3-[2-|propyl(tricyclo[3,3,1,1³⁻⁷]décan-1-yl)amino]éthyl]phénol

Stade A: 3-Méthoxy N-[tricyclo(3,3,1,1³⁻⁷)décan-1-yl]benzénacétamide

On agite 1 h sous atmosphère inerte à température ambiante 33,4 g d'acide 3-méthoxybenzénacétique, 15 g de 1-aminoadamantane et 40 g de dichlohexylcarbodiimide dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre, lave à l'acétate d'éthyle, lave le filtrat par deux fois 200 cm³ de soude N, deux fois 200 cm³ d'acide chlorhydrique N et une fois 200 cm³ d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et distille à sec sous pression réduite. On cristallise les 40 g d'huile jaune obtenue dans 30 cm³ d'éther isopropylique et essore.

On obtient 22,2 g du produit cristallisé cherché fondant à 116°C.

Stade B: Chlorhydrate de la 3-méthoxy N[tricyclo(3,3,1,1,3⁷)décan-1-yl]benzénéthanimine

On ajoute en 5 min à 5°C les 22,2 g du produit obtenu au stade précédent à 9 g d'hydrure d'aluminium-lithium dans 220 cm³ de tétrahydrofurane, agite au reflux 1 h 40, refroidit à 10°C, ajoute en 20 min goutte à goutte 40 cm³ de tétrahydrofurane à 50% d'eau,

5 filtre et distille à sec. On dissout dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle les 20 g d'huile incolore obtenue, ajoute goutte à goutte une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle jusqu'à pH 1, essore et obtient 15 g du produit cherché sous forme de cristaux fondant à 226°C.

Stade C: Chlorhydrate de la 3-méthoxy N-propyl N-[tricyclo(3,3,1,1³⁻⁷)décan-1-yl]benzénéthanimine

On transforme en base le produit obtenu au stade précédent. On chauffe au reflux sous atmosphère inerte pendant 2 ½ h 8,7 g de cette base avec 10 g d'iodure de propyle et 10 g de carbonate de potassium, refroidit, extrait par trois fois 100 cm³ de chlorure de méthylène, lave par deux fois 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, distille à sec sous pression réduite et obtient 11,2 g de la base du produit cherché sous forme d'huile jaune, purifie par chromatographie, puis forme le chlorhydrate, cristallise et obtient 5,2 g de chlorhydrate cherché fondant à 174°C.

Stade D: Chlorhydrate de 3-[2-|propyl(tricyclo(3,3,1,1³⁻⁷)décan-1-yl)amino]éthyl]phénol

On agite au reflux sous atmosphère inerte 10,4 g de chlorhydrate tel qu'obtenu au stade précédent, avec 104 cm³ d'acide bromhydrique à 48% pendant 1 h, refroidit, alcalinise par de l'ammoniaque concentrée, extrait le précipité par 3 fois 80 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, distille à sec, dissout dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle les 8,2 g d'huile jaune ainsi obtenue, ajoute goutte à goutte jusqu'à pH 1 une solution d'acétate d'éthyle saturée d'acide chlorhydrique, essore, effectue deux cristallisations successives dans le méthanol et l'isopropanol, puis dans le méthanol et l'acétate d'éthyle. On essore et obtient 5,9 g du produit cherché fondant à 220°C.

Analyse pour C₂₁H₃₁NO, HCl: 349,935

Calculé: C 72,07 H 9,22 N 4,00 Cl 10,13%

35 Trouvé: C 72,2 H 9,4 N 3,9 Cl 10,2 %

Spectre UV

ETOH

max.: 217 nm E₁¹ 185 ε 6500

40 max.: 275 nm E₁¹ 62 ε 2150

infl.: 279 nm E₁¹ 56

ETOH-NaOH N/10

max.: 240 nm E₁¹ 267 ε 9300

45 max.: 292 nm E₁¹ 90 ε 3150

Exemple 5:

Chlorhydrate du 3-[2-|(cyclopentyl)propylamino]éthyl]phénol

50 *Stade A: N-cyclopentyl 3-méthoxy N-propylbenzénéthanimine*

On agite au reflux 3,4 g de 3-méthoxy N-propylbenzénéthanimine obtenus dans l'exemple 1 avec 4 g de carbonate de potassium et 15 cm³ de bromure de cyclopentyle. Après 1 h, on ajoute 5 g de carbonate de potassium puis, après 3 h, 5 g de carbonate de potassium et 10 cm³ de bromure de cyclopentyle. Après un total de 7 h, on verse sur 50 cm³ d'eau, extrait par trois fois 50 cm³ d'éther, sèche, filtre, distille à sec, et obtient 4,5 g du produit cherché sous forme d'huile rouge utilisée telle quelle dans le stade suivant.

60 *Stade B: Chlorhydrate du 3-[2-|(cyclopentyl)propylamino]éthyl]phénol*

On agite 2 h au reflux sous atmosphère d'azote 4,35 g du produit obtenu au stade précédent avec 43 cm³ d'acide bromhydrique à 48%, refroidit, alcalinise par de l'ammoniaque concentrée, extrait trois fois au chlorure de méthylène, lave par deux fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, distille à sec, dissout dans 5 cm³ de méthanol les 4 g d'huile brune obtenue et ajoute goutte à goutte jusqu'à pH acide une solution saturée d'acide chlorhydrique

dans l'acétate d'éthyle, essore, recristallise dans le méthanol et l'acétate d'éthyle et obtient 2,7 g du produit cherché fondant à 140°C.

Analyse pour C₁₆H₂₅NO, HCl: 283,84

Calculé: C 67,7 H 9,23 N 4,94 Cl 12,49%

Trouvé: C 67,5 H 9,5 N 4,7 Cl 12,7 %

Spectre UV

Ethanol

max.: 218 nm E₁¹ 229 ε 6500

max.: 274 nm E₁¹ 76 ε 2200

infl.: 279 nm E₁¹ 69

Ethanol-NaOH N/10

max.: 241-242 nm E₁¹ 329 ε 9300

max.: 291 nm E₁¹ 113 ε 3200

Exemple 6:

Oxalate de 3-[2-]2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl|propylamino|éthyl|phénol

Stade A: 3-Méthoxy N-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl|benzénacétamide

On dissout 27,6 g de dichlorhydrate d'histamine dans 150 cm³ de soude 2N, distille à sec, ajoute 24,9 g d'acide 3-méthoxybenzénacétique, agite 30 min à 210°C, refroidit à 50°C, reprend par 1 l d'acétate d'éthyle au reflux, filtre, distille à sec sous pression réduite et cristallise dans le chlorure de méthylène.

On obtient 27,7 g du produit cherché fondant entre 98 et 100°C.

Stade B: Dichlorhydrate de N-2-(3-méthoxyphényl)éthyl|1-H imidazol 4-éthanamine

On agite 1 1/2 h au reflux 5 g d'amide obtenu au stade précédent avec 2,5 g d'hydrure d'aluminium-lithium dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, refroidit à 10°C, introduit 100 cm³ de tétrahydrofurane à 20% d'eau, 100 cm³ de chlorure de méthylène, filtre, distille, dissout dans 30 cm³ d'isopropanol les 4,7 g d'huile jaune obtenue, ajoute jusqu'à pH 1 une solution saturée d'acétate d'éthyle chlorhydrique, essore, lave à l'isopropanol et obtient 3 g du produit cherché, sous forme de paillettes brillantes incolores, fondant entre 195 et 198°C.

Stade C: N-2-(3-méthoxyphényl)éthyl|N-propyl 1-H imidazol 4-éthanamine

On agite 19 h au reflux sous atmosphère inerte 3,2 g du produit obtenu au stade précédent, avec 5,1 g de carbonate de potassium et 3,4 g de 1-iodopropane, dans 64 cm³ d'acétone, évapore l'acétone, ajoute 100 cm³ d'eau, 2 cm³ de soude, extrait par 3 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène, lave avec 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, distille à sec, et purifie par chromatographie sur silice les 3,6 g d'huile obtenue. On récupère 900 mg d'huile jaune utilisée telle quelle au stade suivant. CCM sur silice (CHCl₃/méthanol 70/30): Rf=0,20.

Stade D: Oxalate de 3-[2-]2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl|propylamino|éthyl|phénol

On agite au reflux 1 1/2 h sous atmosphère inerte 800 mg du produit obtenu au stade précédent avec 4 cm³ d'acide acétique et 4 cm³ d'acide bromhydrique à 48%, refroidit, ajoute de la glace, un excès d'ammoniaque concentrée, extrait par trois fois 20 cm³ de chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, distille à sec, dissout dans 5 cm³ de méthanol les 800 mg d'huile jaune obtenue, ajoute 365 mg d'acide oxalique dihydraté, chauffe à dissolution, refroidit et essore.

On obtient 600 mg d'oxalate fondant à 165, puis à 170°C. Après deux recristallisations dans le méthanol, le produit fond à 170°C.

Analyse pour C₁₈H₂₅N₃O₅: 363,40

Calculé: C 59,49 H 6,93 N 11,56%

Trouvé: C 59,0 H 6,8 N 11,4 %

Spectre UV

EtOH

infl.: 214 nm E₁¹ 336 ε 12 200

max.: 274 nm E₁¹ 56 ε 2 050

infl.: 280 nm E₁¹ 51

EtOH-NaOH N/10

max.: 240 nm E₁¹ 267 ε 9 700

max.: 291 nm E₁¹ 45 ε 3 450

Exemple 7:

Chlorhydrate de 3-[2-]2-(1H-indol-3-yl)éthyl|propylamino|éthyl|phénol

15 Stade A: 3-Méthoxy N-2-(1H-indol-3-yl)éthyl|benzénacétamide

On chauffe 1 h à 200°C sous atmosphère inerte 29 g de tryptamine avec 30 g d'acide 3-méthoxyphénylacétique, ramène à 50°C, dissout le produit brut dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave à l'acide chlorhydrique N, à l'eau, à la soude 2N, à l'eau, sèche, amène à sec, cristallise dans l'éther les 59 g d'huile rougeâtre obtenue, essore et sèche. On obtient 47,2 g de produit cherché sous la forme d'un solide beige fondant à 78°C, que l'on utilise tel quel au stade suivant. Le produit recristallisé dans l'éther fond à 82°C.

25 Stade B: Chlorhydrate de N-2-(3-méthoxyphényl)éthyl|1H-indol-3-éthanamine

On dissout dans 150 cm³ de tétrahydrofurane 30,6 g d'amide obtenu au stade précédent, ajoute lentement sous atmosphère inerte 21 cm³ de complexe de borane/diméthylsulfure (titré à 1 cm³ ≈ 1 mmol), porte 2 1/4 h au reflux, ramène à 20-25°C, introduit lentement 150 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, reporte 2 h au reflux, évapore le tétrahydrofurane, alcalinise par 50 cm³ de lessive de soude, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, amène à sec, purifie par chromatographie sur silice les 32 g du produit brut obtenu sous la forme d'une huile orange, en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/éthanol/acide acétique 80/15/5; on obtient 22 g d'acétate (Rf 0,37) dont on libère la base par de la soude 6N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, amène à sec, dissout dans 70 cm³ d'acétate d'éthyle les 14 g de base obtenue sous forme d'huile orange, ajoute un excès d'acétate d'éthyle chlorhydrique, essore, lave à l'acétate d'éthyle, sèche et obtient 13,95 g de produit beige fondant à 164, puis à 177°C. On utilise ce produit tel quel au stade suivant.

45 Stade C: Chlorhydrate de N-2-(3-méthoxyphényl)éthyl|N-propyl 1-H indol-3-éthanamine

On empâte avec 100 cm³ d'eau le chlorhydrate obtenu au stade précédent, ajoute un excès d'ammoniaque, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, amène à sec, dissout les 13 g d'huile orange obtenue dans 200 cm³ d'acétone, ajoute 29,3 g de carbonate de potassium et 9,6 cm³ de 1-iodopropane, porte au reflux 6 h, filtre, amène à sec, reprend par 100 cm³ de soude 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, amène à sec, dissout dans 80 cm³ d'acétate d'éthyle les 15 g d'huile orange obtenue, ajoute un excès d'acétate d'éthyle chlorhydrique, amorce la cristallisation, concentre, laisse une nuit en réfrigérateur, essore, lave à l'acétate d'éthyle, sèche et obtient 12,6 g du chlorhydrate cherché fondant à 140°C.

60 Stade D: Chlorhydrate de 3-[2-]2-1H indol-3-yl)éthyl|propylamino|éthyl|phénol

On empâte avec 50 cm³ d'eau le chlorhydrate obtenu au stade précédent, ajoute un excès d'ammoniaque, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, amène à sec, ajoute 45 g de chlorhydrate de pyridine aux 11,55 g d'huile orange obtenue, porte 2 h 40 au reflux sous atmosphère inerte à 220°C, ramène à 20°C, alcalinise à l'ammoniaque, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, amène à sec, dissout les 12,8 g d'huile rougeâtre obtenue dans 60 cm³ d'isopropanol, ajoute un excès d'acétate d'éthyle chlorhydrique, dis-

tille l'acétate d'éthyle, amorce la cristallisation, laisse une nuit au réfrigérateur, essore, lave à l'isopropanol, sèche et obtient 9,3 g de solide beige clair fondant à 192, puis 197°C. Ce chlorhydrate recristallisé dans l'éthanol fond à 198°C.

Analyse pour $C_{21}H_{26}N_2O$, HCl = 358,90

Calculé: C 70,28 H 7,58 N 7,80 Cl 9,88%

Trouvé: C 70,3 H 7,7 N 7,5 Cl 10,1 %

Spectre UV

EtOH

max.: 220 nm	E_1^1	1149	ϵ 41 200
max.: 274 nm	E_1^1	214	
max.: 280 nm	E_1^1	220	ϵ 7 900
max.: 289 nm	E_1^1	155	ϵ 5 550
max.: 362 nm	E_1^1	3	
max.: 380 nm	E_1^1	4	
max.: 403 nm	E_1^1	3,5	

EtOH-NaOH N/10

infl.: 240 nm	E_1^1	305	ϵ 10 950
infl.: 275 nm	E_1^1	190	
max.: 284 nm	E_1^1	232	ϵ 8 300
max.: 290 nm	E_1^1	233	ϵ 8 400
infl.: 295 nm	E_1^1	166	ϵ 5 950

Exemple 8:

On a préparé des comprimés répondant à la formule:

- Chlorhydrate de 3-/2-/(2-cyclohexyléthyl)propylamino/éthyl/phénol
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé (détail de l'excipient: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)

Exemple 9:

On a préparé des comprimés répondant à la formule:

- Chlorhydrate de 3-/2-/propyl/2-(2-thiénylethyl)amino/éthyl/phénol 10 mg
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 200 mg (détail de l'excipient: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)

Etude pharmacologique

1. Comportement de rotation après lésion unilatérale du faisceau nigrostriatal par la 6-hydroxydopamine

10 Technique:

Les essais sont réalisés sur des rats mâles de 250 g environ. La lésion est effectuée par injection dans la voie nigrostriatale de 8 μ g de 6-hydroxydopamine (chlorhydrate) en solution dans 4 μ l de sérum physiologique contenant 1 mg/ml d'acide ascorbique. (U. Ungerstedt, «Acta physiol. Scand.», 1971, 82, suppl. 367, 69-93.)

Le composé étudié est administré par voie intrapéritonéale. Les animaux traités sont placés individuellement dans un rotomètre qui permet de compter le nombre de rotations effectuées par chaque animal dans les deux sens.

20 Résultats:

Dans les conditions de l'essai, les composés des exemples 2, 3, 5 et 7 ont entraîné des rotations contralatérales à des doses qui sont respectivement égales à 0,5, 2, 5 et 10 mg/kg après administration par voie intrapéritonéale.

Ces résultats montrent que les produits étudiés et notamment les produits des exemples 2, 3 et 5 possèdent d'intéressantes propriétés stimulantes dopaminergiques.

30 2. Etude de la toxicité aiguë

On a évalué les doses létales 50 (DL 50) des composés étudiés après administration par voie intrapéritonéale chez la souris. La mortalité est relevée 48 h après l'administration des composés.

35 Dans les conditions de l'essai, la DL 50 du composé de l'exemple 1 est supérieure à 200 mg/kg et celle du composé de l'exemple 2 est égale à environ 150 mg/kg.