



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 663 207 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 413/06

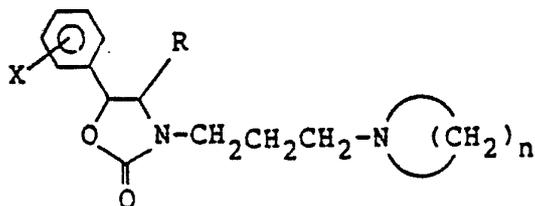
**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

<p>⑲ Numéro de la demande: 2317/85</p> <p>⑳ Date de dépôt: 31.05.1985</p> <p>㉓ Priorité(s): 28.09.1984 JP 59-203624</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 30.11.1987</p> <p>㉕ Fascicule du brevet publié le: 30.11.1987</p>	<p>㉗ Titulaire(s): Nippon Chemiphar Co., Ltd, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)</p> <p>㉘ Inventeur(s): Masaki, Mitsuo, Chiba-shi/Chiba-ken (JP) Shinozaki, Haruhiko, Omiya-shi/Saitama-ken (JP) Satoh, Masaru, Koshigaya-shi/Saitama-ken (JP) Moritoh, Naoya, Kuki-shi/Saitama-ken (JP) Hashimoto, Koichi, Misato-shi/Saitama-ken (JP) Kamishiro, Toshiro, Misato-shi/Saitama-ken (JP)</p> <p>㉙ Mandataire: Kirker &amp; Cie SA, Genève</p>
---	---

⑤④ **Dérivés de l'oxazolidine-1-3 one-2 et procédés pour leur préparation.**

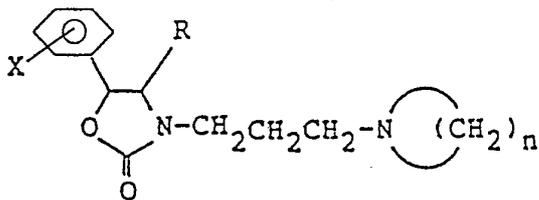
⑤⑦ Les dérivés de l'oxazolidine-1-3 one ayant la formule suivante



ou R est un alkyl droit ou ramifié en C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>, X est un hydrogène, un halogène, un alkyl inférieur ou un alkoxy inférieur et n est égal à 4, 5 ou 6, et leurs sels obtenus par l'addition d'un acide sont efficaces comme médicaments et produits pour l'agriculture. Des procédés sont aussi donnés qui permettent de préparer de tels dérivés.

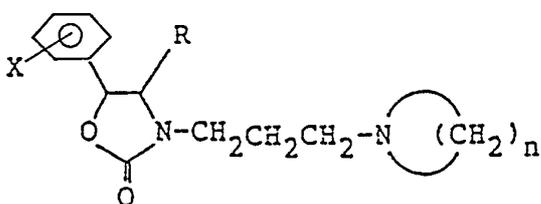
## REVENDEICATIONS

1. Dérivé de l'oxazolidine-1-3 one-2 représenté par la formule suivante:

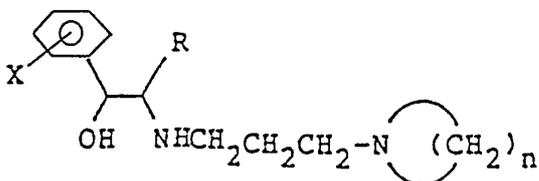


où R est un groupe alkyl droit ou ramifié ayant de 3 à 8 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'un halogène ou un groupe alkyl inférieur ou un groupe alcoxy inférieur, et n est un nombre entier de 4 à 6, ou un sel d'addition d'un acide.

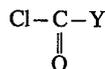
2. Procédé pour préparer un dérivé de l'oxazolidine-1-3 one-2 représenté par la formule suivante:



où R est un groupe alkyl droit ou ramifié ayant de 3 à 8 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'un halogène ou un groupe alkyl inférieur ou un groupe alcoxy inférieur, et n est un nombre entier de 4 à 6, ou un sel de ce dérivé obtenu par l'addition d'un acide, qui consiste à faire réagir un composé représenté par la formule suivante:

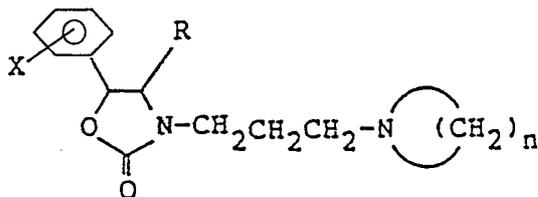


où R, X et n ont la même signification que ci-dessus, avec un dialkyl carbonate ou un composé représenté par la formule suivante:



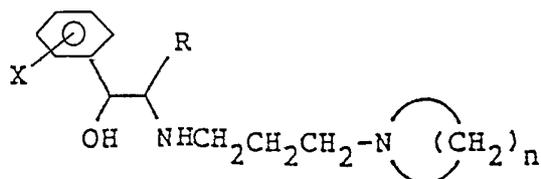
où Y est un atome d'un halogène ou un groupe trichlorométhoxy; et le cas échéant à convertir le produit de la réaction en un sel par l'addition d'un acide.

3. Procédé pour préparer un dérivé de l'oxazolidine-1-3 one-2 représenté par la formule suivante:



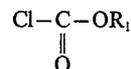
où R est un groupe alkyl droit ou ramifié ayant de 3 à 8 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'un halogène ou un groupe alkyl inférieur ou un groupe alcoxy inférieur, et n est un nombre entier de 4 à 6, ou un sel de ce dérivé obtenu par l'addition d'un acide, qui consiste à faire réagir un composé représenté par la formule suivante:

2



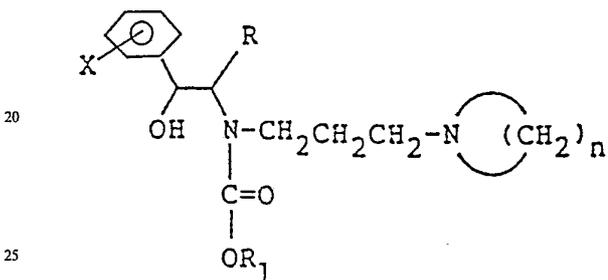
où R, X et n ont la même signification que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule suivante:

10



où R<sub>1</sub> est un groupe alkyl inférieur, pour former un composé représenté par la formule suivante:

15

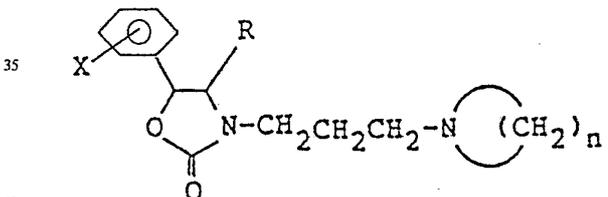


où R, R<sub>1</sub>, X et n ont la même signification que ci-dessus; à chauffer ce dernier composé en présence d'une base pour le cycliser; et, le cas échéant, à convertir le produit de la réaction en un sel par l'addition d'un acide.

30

4. Procédé pour préparer un dérivé de l'oxazolidine-1-3 one-2 représenté par la formule suivante:

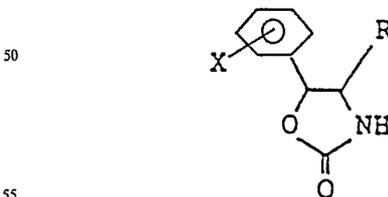
35



40

où R est un groupe alkyl droit ou ramifié ayant de 3 à 8 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'un halogène ou un groupe alkyl inférieur ou un groupe alcoxy inférieur, et n est un nombre entier de 4 à 6, ou un sel de ce dérivé obtenu par l'addition d'un acide, qui consiste à faire réagir en présence de carbonate de potassium ou de carbonate de sodium un composé représenté par la formule suivante:

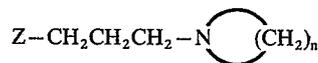
45



55

où R et X ont la même signification que défini ci-dessus, avec un composé représenté par la formule suivante:

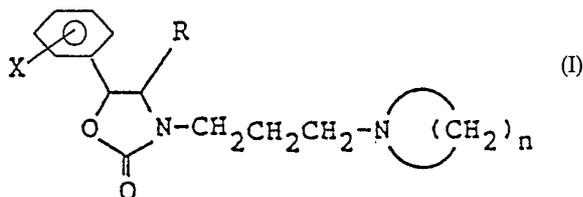
60



où Z est un atome d'halogène ou un groupe tosyloxy, métyloxy ou acétoxy, et n a la même signification que ci-dessus; et, le cas échéant, à convertir le produit de la réaction en un sel par l'addition d'un acide.

65

Cette invention concerne de nouveaux dérivés de l'oxazolidine-1-3 one-2, et plus spécifiquement des dérivés représentés chacun par la formule générale (I):



où R est un groupe alkyl droit ou ramifié ayant de 3 à 8 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'un halogène ou un groupe alkyl inférieur ou un groupe alcoxy inférieur, et n est un nombre entier de 4 à 6, ou un sel de ce dérivé obtenu par l'addition d'un acide. En outre, l'invention concerne des procédés pour la préparation de tels dérivés.

Il a été suggéré avec insistance que l'acide glutamique agit comme un neurotransmetteur excitatif dans le système nerveux central des animaux supérieurs et aux jonctions neuromusculaires des animaux inférieurs [«Le glutamate comme neurotransmetteur» édité par G. D. Chiara & G. L. Gessa, Raven Press, New York, 1981, et H. M. Gerschenfeld: *Physiol. Rev.*, 53, 1-119 (1973)]. On a en outre signalé que la dystrophie, la rigidité, les tremblements, les convulsions, etc., sont induits par l'administration d'acide kaïnique, d'acide domoïque, d'acide quisqualique, d'acide iboténique, etc., lesquels acides sont des antagonistes extrêmement forts vis-à-vis de l'acide glutamique chez les animaux supérieurs [Oleny et coll.: *Brain Res.*, 77, 507-512 (1974)].

On sait aussi que, dans le processus de vieillissement, les systèmes nerveux central et périphérique subissent une hypoergie pour développer la maladie de Parkinson, des désordres des motoneurones, la démence, des tremblements, une dégénérescence spino-cérébrale, etc. Ces maladies sont considérées comme étant dues à un mauvais équilibre entre les nerfs excitateurs et les nerfs inhibiteurs (par exemple l'équilibre entre l'acide glutamique et le GABA) résultant d'une perte de neurones à certains sites spécifiques ou à une hypoergie générale du système nerveux [Toshishige Hirai: *Shinkei Shimpo*, 17, 69 (1973)].

Compte tenu de ce qui précède, des médicaments qui peuvent bloquer sélectivement l'acide glutamique sont utiles pour la thérapie ou la neurothérapie de désordres très souvent associés à la sénilité, et qui se manifestent par des phénomènes tels que le vertige, des douleurs dans les épaules, des convulsions, des tremblements, etc., qui découlent tous de déséquilibres du système nerveux ou d'hypersthénie dans la décharge musculaire.

L'acide glutamique agit comme un neurotransmetteur excitatif des jonctions neuromusculaires des insectes. Les produits chimiques qui sont capables de bloquer l'acide glutamique sont aussi utiles pour des usages dans l'agriculture à cause de leur capacité à réduire et à affaiblir l'activité des insectes [Morifusa Eto: *Kagaku to Seibutsu*, 21, 725 (1983)].

Par une recherche intense qui a abouti à l'invention, il a été trouvé que les dérivés de l'oxazolidine-1-3 one-2 de la formule (I) ci-dessus ont un excellent effet de blocage vis-à-vis de l'acide glutamique, ainsi que des effets de relaxation des muscles neuraxiaux, c'est-à-dire des effets de réduction de rigidité et de relâchement sur des échantillons anémiques rendu rigides par décérébration.

Les composés de la présente invention sont donc utiles pour le traitement de maladies accompagnées de paralysie spasmodique et de rigidité, et sont efficaces pour guérir ou soulager la dyskinésie, les athétoses, la myoclonie, les tics, les tremblements, les dystonies et les biallismes de neuropathies telles que le parkinsonisme, les chorées, les épilepsies, etc.

Comme composés à structure similaire à celle des composés de l'invention, on connaît déjà la méthyl-4 phényl-5 (pipéridino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2 [Zikolova et coll.: *Farmatsiya* (Sofia), 14, 16-21 (1964) et Nikolova: *Izv. Inst. Fiziol.*, Bulg. Akad. Nauk.,

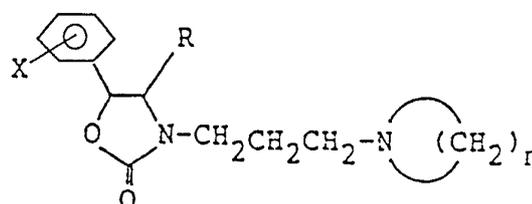
12, 217-226 (1969)] et la méthyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2 [Zikolova et coll.: *Farmatsiya* (Sofia), 14, 16-21 (1964)].

Toutefois, Zikolova et coll. ne mentionnent rien sur les propriétés pharmacologiques de ces composés. Nikolova indique que la méthyl-4 phényl-5 (pipéridino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2 a un effet analgésique, mais qu'elle n'exerce aucun effet anticonvulsif ou de relaxation sur les muscles neuraxiaux. Dans une expérience menée par les auteurs de cette invention, il a été trouvé que ce dernier composé a un effet de relaxation sur les muscles neuraxiaux extrêmement faible.

Un objet de l'invention est donc de fournir de nouveaux dérivés de l'oxazolidine-1-3 one-2 qui sont représentés par la formule (I) ci-dessus et qui ont un excellent effet de blocage vis-à-vis de l'acide glutamique, ainsi que des effets de réduction de la rigidité et de relaxation, et qui par conséquent sont en même temps utiles comme médicaments et comme produits chimiques pour l'agriculture.

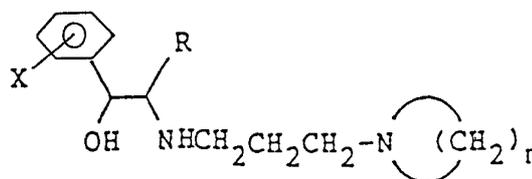
Un autre objet de l'invention est de fournir de nouveaux procédés utilisables pour préparer de tels dérivés de l'oxazolidine-1-3 one-2.

Dans un premier aspect, l'invention fournit un dérivé de l'oxazolidine-1-3 one-2 représenté par la formule suivante:

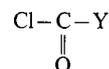


où R est un groupe alkyl droit ou ramifié ayant de 3 à 8 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'un halogène ou un groupe alkyl inférieur ou un groupe alcoxy inférieur, et n est un nombre entier de 4 à 6, ou un sel de ce dérivé obtenu par l'addition d'un acide.

Dans un second aspect, l'invention fournit un procédé pour préparer un tel dérivé ou son sel résultant de l'addition d'un acide, et qui consiste à faire réagir un composé représenté par la formule suivante:

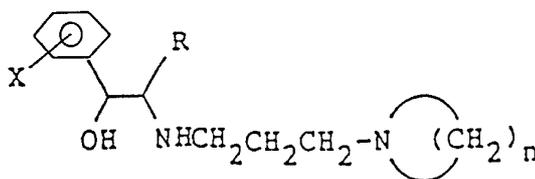


où R, X et n sont définis comme ci-dessus, avec un dialkyl carbonate ou un composé représenté par la formule suivante:

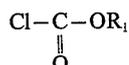


où Y est un atome d'un halogène ou un groupe trichlorométhoxy; le cas échéant, à convertir le produit de réaction en un sel par l'addition d'un acide.

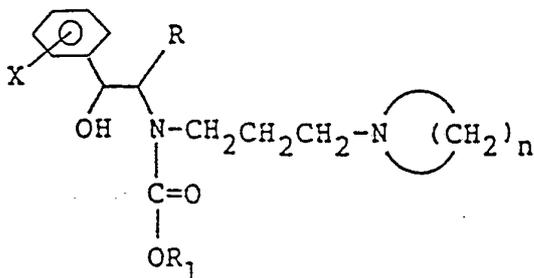
Dans un troisième aspect, l'invention fournit un procédé pour préparer un tel dérivé ou son sel obtenu par l'addition d'un acide, qui consiste à faire réagir un composé représenté par la formule suivante:



où R, X et n ont la même signification que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule suivante:

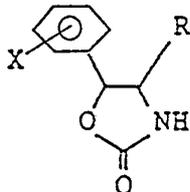


où  $R_1$  est un groupe alkyl inférieur, pour former un composé représenté par la formule suivante:

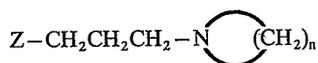


où  $R$ ,  $R_1$ ,  $X$  et  $n$  ont la même signification que ci-dessus; à chauffer ce dernier composé en présence d'une base pour en provoquer la cyclisation; et, le cas échéant, à convertir le produit de réaction en un sel par l'addition d'un acide.

Dans un quatrième aspect, l'invention fournit un procédé pour préparer un tel dérivé ou son sel obtenu par l'addition d'un acide, qui consiste à faire réagir en présence de carbonate de potassium ou de carbonate de sodium un composé représenté par la formule suivante:



où  $R$  et  $X$  ont la même signification que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule suivante:



où  $Z$  est un atome d'un halogène, ou un groupe tosyloxy, métyloxy ou acétoxy, et  $n$  a la même signification que ci-dessus; et, le cas échéant, à convertir le produit de réaction en un sel par l'addition d'un acide.

La fig. 1 est un diagramme illustrant la vitesse de décharge d'un neurone cortical durant l'application d'acide L-glutamique à un flux constant et régulier lorsqu'on utilise un composé choisi selon la présente invention, et

la fig. 2 est un diagramme qui illustre la vitesse de décharge d'un neurone cortical excité par une phase de glutamate lorsqu'on utilise un tel composé.

Les composés de cette invention ont la formule (I) dont il est question ci-dessus. Les groupes alkyl droits ou ramifiés  $R$  utiles de la formule (I) incluent par exemple les groupes butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, méthyl-1 éthyl, méthyl-1 propyl, méthyl-2 propyl, méthyl-1 butyl, méthyl-2 butyl, méthyl-3 butyl, méthyl-1 pentyl, méthyl-4 pentyl, méthyl-1 hexyl, méthyl-5 hexyl, méthyl-1 heptyl, méthyl-6 heptyl, diméthyl-1-1 propyl, éthyl-1 butyl, etc. Les groupes alkyl inférieurs  $X$  utiles incluent par exemple les groupes méthyl, éthyl, n-propyl et isopropyl. Les groupes alcoxy inférieurs  $X$  utiles incluent par exemple les groupes méthoxy, éthoxy et n-propyloxy. Les atomes d'halogène  $X$  utiles incluent par exemple le chlore, le brome et le fluor.

Pour chacun des composés considérés, l'invention inclut les isomères stéréoscopiques, c'est-à-dire un isomère cis (4RS,5SR) et un isomère trans (4RS,5RS), et les isomères optiques (4R,5S), (4S,5R), (4R,5R) et (4S,5S). Il y a lieu de noter que ces deux types d'isomères sont inclus dans le domaine de l'invention.

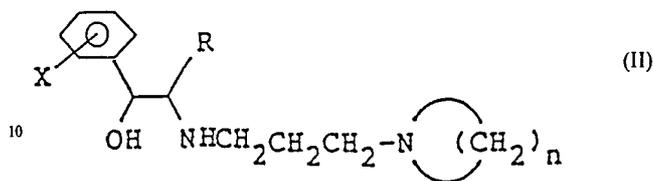
Les composés de cette invention peuvent être préparés par l'un des procédés qui suivent.

4

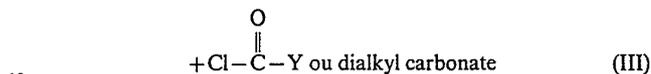
*Procédé 1:*

On fait réagir un composé de formule (II) avec un dialkyle carbonate ou un composé de formule (III) pour préparer le composé souhaité de la formule (I).

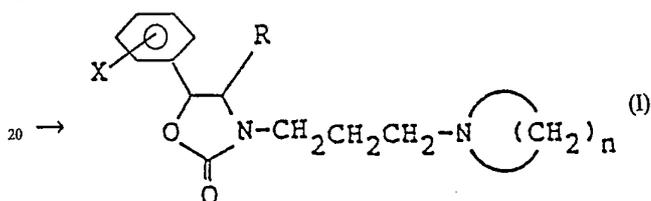
5



10



15



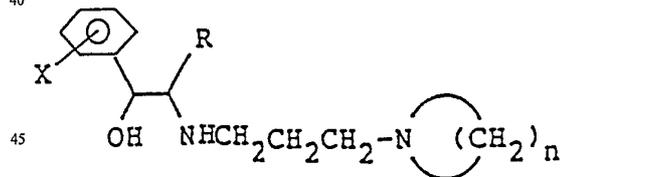
où  $Y$  est un atome d'un halogène ou un groupe trichlorométhoxy, et  $R$ ,  $X$  et  $n$  ont la même signification que celle donnée à propos de la formule (I) ci-dessus.

La réaction est effectuée en présence d'un alcali tel que l'hydroxyde de sodium et dans un solvant hétérogène composé d'eau et d'un solvant organique tel que l'éther ou le chloroforme à une température de  $-10$  à  $+10^\circ \text{C}$ . Il est préférable que le dialkyle carbonate ou le composé (III) soit utilisé à raison de 2 à 4 moles par mole de composé (II) et que le temps de réaction soit situé dans la gamme de 0,5 à 2 heures.

*Procédé 2:*

On fait réagir le composé (II) avec un composé de formule (IV) pour former un composé de formule (V) qui est chauffé en présence d'une base pour en provoquer la cyclisation aboutissant au composé (I).

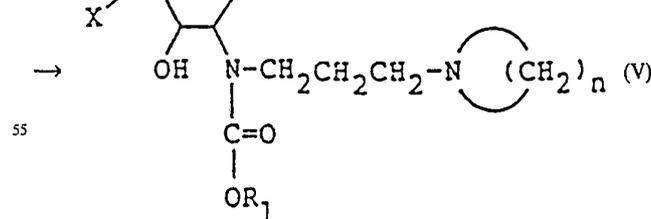
35



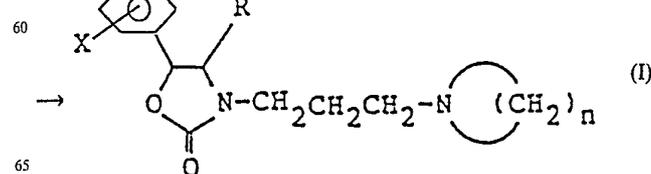
40



45



50



55

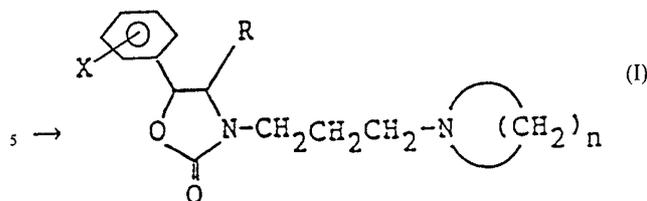
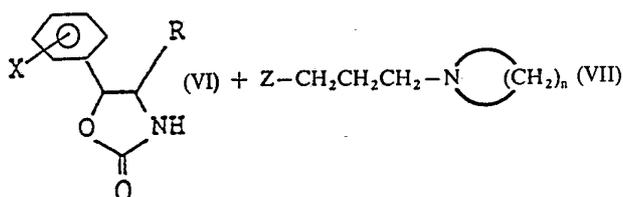
où  $R_1$  est un groupe alkyl inférieur, et  $R$ ,  $X$  et  $n$  ont la même signification que ci-dessus.

La réaction du composé (II) avec le composé (IV) est effectuée en présence d'un alcali tel que l'hydroxyde de sodium et dans un solvant hétérogène composé d'eau et d'un solvant organique tel que l'éther ou le chloroforme à une température de  $-5$  à  $+15^{\circ}\text{C}$ . La cyclisation du composé (V) est effectuée en chauffant ce composé en

présence d'une base telle que le méthoxyde sodium, l'éthoxyde de sodium ou l'isopropoxyde d'aluminium et dans un solvant tel que le toluène ou le xylène et à une température de  $100$  à  $140^{\circ}\text{C}$ . Il est préférable d'utiliser le composé (IV) à raison de 1 à 2 moles par mole de composé (II) et que le temps de réaction soit situé dans la gamme de 0,5 à 2 heures.

*Procédé 3:*

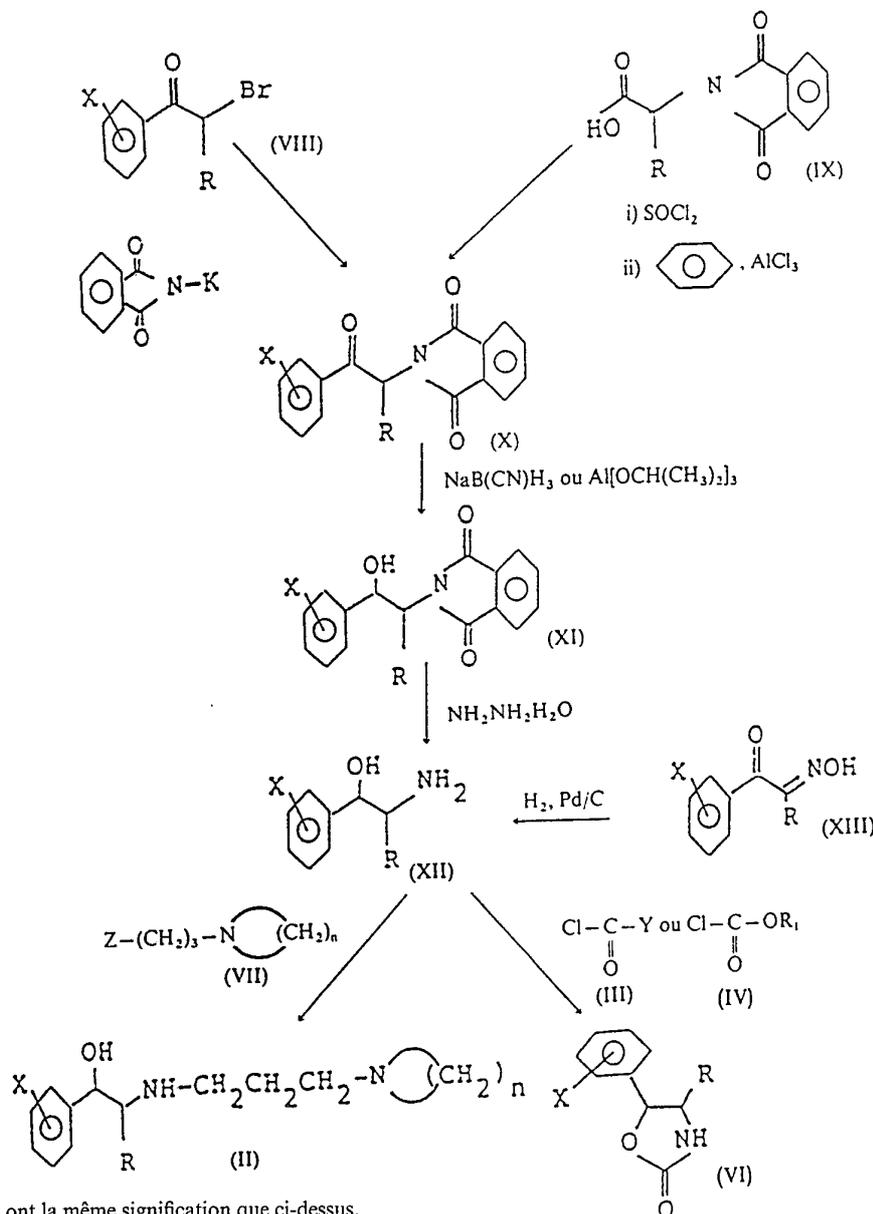
On fait réagir un composé de la formule (VI) avec un composé de la formule (VII) pour préparer le composé (I).



où Z est un atome d'un halogène, un groupe tosyloxy, mésoxy ou acétoxy, et R, X et n ont la même signification que ci-dessus.

La réaction du composé (VI) avec le composé (VII) est effectuée en présence d'une base faible comme le carbonate de potassium ou le carbonate de sodium et dans un solvant organique tel que l'acétone, la méthyl éthylcétone ou la méthyl isobutylcétone et à une température située entre  $50^{\circ}\text{C}$  et la température de reflux. Il est préférable d'utiliser le composé (VII) et la base faible dans une proportion respectivement de 1 à 2 moles et d'au moins 2 moles pour chaque mole de composé (VI), et que le temps de réaction soit situé dans la gamme de 2 à 50 heures. Le composé (VII) est de préférence utilisé comme chlorhydrate, qui est stable.

Les composés (II) et (VI) qui sont tous deux des matériaux de départ pour la mise en œuvre des procédés 1 à 3 ci-dessus sont préparés selon le schéma réactionnel suivant.



où R, R<sub>1</sub>, X, Y, Z et n ont la même signification que ci-dessus.

Un composé de formule (X) peut être préparé en faisant réagir un composé de formule (VIII) avec le phthalimide de potassium ou par une acylation de Friedel-Crafts du benzène par le chlorure d'acide en présence du catalyseur chlorure d'aluminium. Le chlorure d'acide est obtenu en traitant un composé de formule (IX) par du chlorure de thionyle.

Un composé de formule (XI) peut être préparé par la réduction du composé (X) au moyen d'un agent réducteur tel que le cyanoborohydrure de sodium ou l'isopropoxyde d'aluminium.

Un composé de formule (XII) peut être obtenu par l'hydrazinolyse du composé (XI) ou par une hydrogénation catalysée par du palladium d'un composé de formule (XIII).

Le composé (II) peut être obtenu par la réaction du composé (XII) avec le composé (VII). Le composé (VI) peut être préparé par la réaction du composé (XII) avec le composé (III) ou (IV).

Les isomères du composé (I) peuvent être obtenus soit par une méthode qui fournit d'une manière prédominante un isomère, soit par la séparation d'un mélange d'isomères du composé (XI).

Les dérivés de l'oxazolidine-1-3 one-2 (I) ainsi préparés peuvent être convertis en leurs sels par l'addition d'un acide d'une manière conventionnelle. Les sels provenant de l'addition d'acides utiles de l'invention incluent par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le p-toluène sulfonate, le fumarate, le citrate, le maléate, l'oxalate, etc.

Les composés suivants sont des composés typiques des composés (I) de l'invention.

Composé 1: (4RS,5SR) (méthyl-1 éthyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 2: (4RS,5RS) (méthyl-1 éthyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 3: (4RS,5SR) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 4: (4RS,5RS) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 5: (4S,5R) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 6: (4R,5S) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 7: (4S,5S) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 8: (4R,5R) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 9: (4RS,5SR) (méthyl-1 éthyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 10: (4RS,5RS) (méthyl-1 éthyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 11: (4RS,5SR) (méthyl-1 éthyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 12: (4RS,5RS) (méthyl-1 éthyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 13: (4RS,5SR) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 14: (4R,5RS) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 15: (4RS,5SR) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 16: (4RS,5RS) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 17: (4S,5R) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 18: (4R,5S) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 19: (4S,5S) (méthyl-2 propyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 20: (4R,5R) (méthyl-2 propyl-4 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 phényl-5 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 21: (4RS,5SR) (méthyl-2 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 22: (4RS,5RS) (méthyl-2 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 23: (4RS,5SR) (méthyl-2 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

5 Composé 24: (4RS,5RS) (méthyl-3 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 25: (4RS,5SR) (méthyl-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

10 Composé 26: (4RS,5RS) (méthyl-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 27: (4RS,5SR) (méthoxy-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 28: (4RS,5RS) (méthoxy-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

15 Composé 29: (4RS,5SR) (fluoro-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 30: (4RS,5RS) (fluoro-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

20 Composé 31: (4RS,5SR) (chloro-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 32: (4RS,5RS) (chloro-4 phényl-5 (méthyl-2 propyl-4 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 33: (4RS,5RS) phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 propyl-4 oxazolidine-1-3 one-2

25 Composé 34: (4RS,5SR) phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 propyl-4 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 35: (4RS,5RS) butyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

30 Composé 36: (4RS,5SR) butyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 37: (4RS,5RS) pentyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 38: (4RS,5SR) pentyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

35 Composé 39: (4RS,5RS) (méthyl-3 butyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 40: (4RS,5SR) (méthyl-3 butyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

40 Composé 41: (4RS,5RS) hexyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 42: (4RS,5SR) hexyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 43: (4RS,5RS) hexyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-3-propyl) oxazolidine-1-3 one-2

45 Composé 44: (4RS,5SR) hexyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-3-propyl) oxazolidine-1-3 one-2

Composé 45: (4RS,5RS) hexyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

50 Composé 46: (4RS,5SR) hexyl-4 phényl-5 [(perhydroazépiny-1)-3-propyl]-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 47: (4R,5R) hexyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 48: (4R,5S) hexyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

55 Composé 49: (4S,5S) hexyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 50: (4S,5R) hexyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

60 Composé 51: (4RS,5RS) heptyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 52: (4RS,5SR) heptyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 53: (4RS,5RS) phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 octyl-4 oxazolidine-1-3 one-2

65 Composé 54: (4RS,5SR) phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 octyl-4 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 55: (4RS,5RS) (méthyl-1 butyl-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 56: (4RS,5SR) (méthyl-1 butyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 57: (4RS,5RS) (méthyl-4 pentyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 58: (4RS,5SR) (méthyl-4 pentyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 59: (4RS,5RS) (méthyl-1 pentyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 60: (4RS,5SR) (méthyl-1 pentyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 61: (4RS,5RS) (méthyl-5 hexyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 62: (4RS,5SR) (méthyl-5 hexyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 63: (4RS,5RS) (méthyl-1 hexyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 64: (4RS,5SR) (méthyl-1 hexyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 65: (4RS,5RS) (méthyl-6 heptyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 66: (4RS,5SR) (méthyl-6 heptyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 67: (4RS,5RS) (méthyl-1 heptyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 68: (4RS,5SR) (méthyl-1 heptyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 69: (4RS,5RS) (diméthyl-1-1 propyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 70: (4RS,5SR) (diméthyl-1-1 propyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 71: (4RS,5RS) (éthyl-1 butyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé 72: (4RS,5SR) (éthyl-1 butyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

L'efficacité des composés (I) de cette invention a été déterminée en examinant l'effet de blocage vis-à-vis de l'acide glutamique, l'effet de relaxation des muscles neuraxiaux (effet de réduction de la rigidité et de relaxation sur des échantillons anémiques décérébrés) et la toxicité. Les composés suivants étaient utilisés comme composés de comparaison.

Composé de comparaison 1: chlorhydrate de tolupérisone

Composé de comparaison 2: chlorhydrate de (4RS,5SR) méthyl-4 phényl-5 (pipéridino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé de comparaison 3: chlorhydrate de (4RS,5RS) méthyl-4 phényl-5 (pipéridino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé de comparaison 4: chlorhydrate de (4RS,5SR) méthyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

Composé de comparaison 5: chlorhydrate de (4RS,5RS) méthyl-4 phényl-5 (pyrrolidino-2-éthyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

#### Expérience 1:

##### Effet sur un échantillon anémique rendu rigide par décérébration

L'échantillon anémique rendu rigide par décérébration a été préparé principalement en accord avec la procédure de Fukuda et coll. [Japan J. Pharmacol., 24, 810 (1974)]. Pour cela, des rats mâles Wistar (poids du corps: 270 à 350 g) étaient maintenus sur leur dos, et une incision cervicale était alors pratiquée sous éther.

Après que la trachée et les artères carotides communes ont été mises à nu, la trachée a été annulée, puis les artères carotides bilatérales communes et l'œsophage ont été doublement ligaturés et finalement coupés. Ensuite, l'os occipital était mis à nu et troué pour effectuer la double ligature de l'artère basilaire située en position centrale. Lorsque le rat commençait à sortir de l'anesthésie, ses membres antérieurs devenaient rigides. Les mesures étaient effectuées en enregistrant la réponse électromyographique (EMG) du muscle de l'avant-patte (*M. triceps brachii*) du rat à l'état rigide. Les impulsions EMG étaient converties toutes les 10 secondes en des

valeurs cumulées et enregistrées sur un enregistreur comme histogramme.

L'effet de chaque composé était évalué sur les échantillons rigides en termes de taux de suppression. Ce taux était calculé en mesurant d'abord la surface sur l'histogramme dans la partie où les impulsions EMG étaient diminuées après que 10 minutes se furent écoulées après l'administration d'une solution saline physiologique de chaque produit testé (3 mg/kg) par la veine fémorale, puis en en utilisant l'équation suivante:

$$\text{Taux de suppression (\%)} = \frac{a}{A} \times 100$$

où a: surface diminuée des impulsions EMG résultant de l'administration du composé testé, et

A: surface des impulsions EMG sans administration de composé (contrôle).

Les résultats sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1

Composé testé	Taux de suppression %
Présent composé	
1	12,0
2	19,8
3	18,0
4	21,2
5	37,7
6	14,9
7	64,8
8	12,0
10	18,7
14	10,2
17	93,0
25	10,9
27	8,4
29	9,9
Composé de comparaison	
1	4,8
2	3,6
3	2,2
4	1,0
5	3,0

#### Expérience 2-A:

##### Effet de blocage vis-à-vis de l'acide glutamique dans les jonctions neuromusculaires des écrevisses

On a suivi la méthode de Ishida et coll. [J. Physiol., 298, 301-319 (1980)] et celle de Shinozaki et coll. [Comp. Biochem. Physiol., 70c, 49-58 (1981)]. Pour cela, les muscles ouvrants des premières pattes de marche de l'écrevisse étaient utilisés comme matériau d'expérience. L'échantillon neuromusculaire était maintenu dans un bain, et l'on a utilisé une solution saline physiologique pour écrevisses [composition (nM): NaCl (195), CaCl<sub>2</sub> (18), KCl (5,4), tampon tris-maléate (pH 7,5; 10), glucose (11)] qui était perfusée avec un débit constant à la température ambiante. Des microélectrodes en verre, chacune remplie d'une solution de KCl 3M, étaient insérées dans la partie centrale des fibres du muscle pour enregistrer d'une manière intracellulaire les changements de potentiel de la membrane des cellules musculaires.

L'effet de blocage de chaque composé testé vis-à-vis de l'acide glutamique était évalué en termes de taux de suppression de la dépolarisation induite par le bain et l'application d'acide L-glutamique (10<sup>-4</sup>M) dans un prétraitement de 5 minutes avec une solution du composé testé. Les résultats sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 2

Composé testé	Concentration du composé testé en solution (M)	Taux de blocage vis-à-vis de l'acide glutamique (%)
Présent composé		
3	$2 \times 10^{-4}$	89
4	$2 \times 10^{-4}$	88
5	$2 \times 10^{-4}$	91
7	$2 \times 10^{-4}$	92
13	$2 \times 10^{-4}$	80
17	$2 \times 10^{-4}$	90
35	$2 \times 10^{-5}$	68
36	$2 \times 10^{-5}$	53
37	$2 \times 10^{-5}$	58
40	$2 \times 10^{-5}$	61
41	$2 \times 10^{-5}$	69
Composé de comparaison		
2	$2 \times 10^{-4}$	0
4	$2 \times 10^{-4}$	45

## Expérience 2-B:

Action inhibitrice sur la réponse à l'acide L-glutamique et à ses analogues dans les neurones corticaux du rat

L'acide glutamique et un composé de l'invention [(4S,5R) (méthyl-2 propyl)-4 [(perhydroazépinyl-1)-3-propyl]-3 phényl-5 oxazolidine-1-3 one-2] ont été appliqués par ionophorèse à un neurone cortical de rat en utilisant une micropipette en verre à chenaux multiples remplie avec ledit acide L-glutamique (1M) et avec le composé de l'invention (0,05M) [méthode: M. Sakurai, Seitai no Kagaku, 36(4), 416-418, 1985; et T. W. Stone, Ejection par pression micro-ionophorétique, Manuel de la série IBRO, vol. 8, Wiley, 1985]. L'extrémité de la micropipette en question était fixée en utilisant un micromanipulateur à l'endroit où la réponse au glutamate était la plus importante. Cette réponse a été représentée par les potentiels d'action induits par l'application ionophorétique du L-glutamate et observés à l'extérieur de la cellule. La fig. 1 montre l'enregistrement de la vitesse de décharge d'un neurone cortical pendant l'application de l'acide L-glutamique à un débit constant et régulier en présence ou en l'absence du composé de l'invention en diverses quantités (ordonnées: fréquence des potentiels d'action; abscisses: temps).

Les résultats de la fig. 1 suggèrent que le composé de l'invention inhibe la réponse au glutamate d'une manière qui dépend de la quantité mise en œuvre. La fig. 2 montre l'enregistrement de la vitesse de décharge d'un neurone cortical excité par impulsion ionophorétique de L-glutamate (0,2 Hz, durée de 2 secondes). Le composé de l'invention réduit la fréquence des potentiels d'action provoqués par le L-glutamate et par trois agonistes des récepteurs glutamiques tels que l'acide kaïnique, l'acide quisqualique et l'acide N-méthyl-D-aspartique. Les résultats ci-dessus confirment que le composé de l'invention inhibe la réponse au glutamate dans les neurones corticaux chez le rat.

## Expérience 3:

## Toxicité aiguë

Le niveau de toxicité aiguë a été déterminé pour chaque composé testé conformément à la méthode montante et descendante. Certains des composés testés étaient dissous dans du sérum physiologique et administrés par la veine caudale. Les résultats sont donnés dans le tableau 3.

Tableau 3

Composé testé	DL <sub>50</sub> (mg/kg, i.v.)
Présent composé	
1	29,7
2	18,8
3	55,5
4	29,9
5	69,0
7	30,4
10	54,6
13	75,1
14	53,2
15	40,1
17	40,1
25	34,9
27	39,8
29	66,1
20	40
40	53,6

L'invention sera maintenant décrite par les exemples spécifiques et les exemples de référence qui suivent.

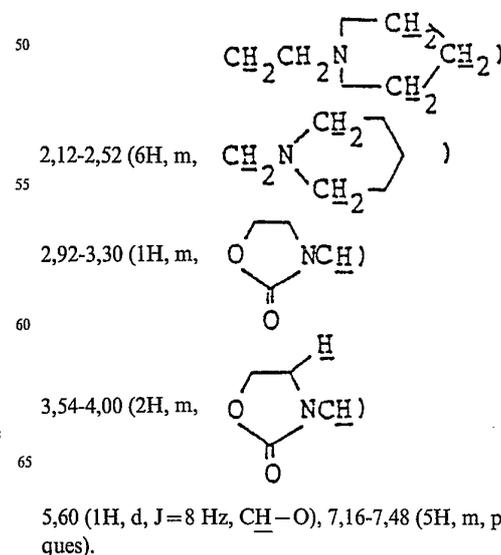
## Exemple 1:

(1) (4RS,5SR) (méthyl-1 éthyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2

775 mg (2,00 mmoles) de dichlorhydrate de (1RS,2SR) méthyl-3 phényl-1 (pipéridino-3-propylamino)-3 butanol-1 étaient mis en suspension dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% (12 ml), et on a ajouté de l'éther (28 ml). Le mélange était agité et, lorsqu'il était devenu clair, refroidi avec de la glace. 4,0 ml d'une solution à 20% de chloroformate de trichlorométhyle (désigné simplement par «TCF» dans la suite) dans du toluène étaient ajoutés goutte à goutte en une heure. Lorsque l'addition de TCF était terminée, le mélange était agité à la température ambiante pendant 30 minutes. La couche organique était séparée, lavée une fois avec une solution saline, séchée avec du sulfate de sodium et ensuite évaporée sous une pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu était purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (gel de silice 7 g, solvant chloroforme/méthanol = 20/1) pour obtenir 613 mg du produit recherché sous forme de cristaux jaune pâle (rendement: 93%).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2930, 2860, 2760, 1730, 1605, 1440, 1415, 1125, 1030, 755, 695.

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,68 (3H, d, J=7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,89 (3H, d, J=7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1,20-2,01 (9H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

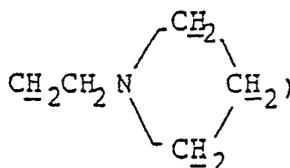


(2) *Fumarate de (4RS,5SR) (méthyl-1 éthyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2*

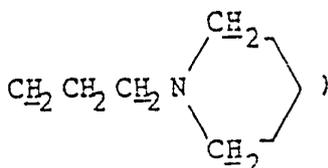
430 mg (1,30 mmole) du produit (1) obtenu dans cet exemple étaient dissous dans de l'éthanol (4 ml), ensuite on a ajouté 5 ml d'une solution éthanolique chaude d'acide fumarique (151 mg, 1,30 mmole). La solution obtenue était évaporée sous une pression réduite, et le résidu était dissous dans de l'acétone et laissé à reposer une nuit. Le mélange était refroidi avec de la glace, et les cristaux précipités étaient recueillis par filtration. Les cristaux étaient lavés trois fois à l'acétone pour obtenir 491 mg du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 85%), point de fusion: 142-144° C (décomposition).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3440, 2940, 2880, 1740, 1700, 1640, 1560, 1420, 1250, 1200, 980, 750, 700.

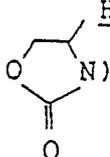
RMN (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD = 6:1)  $\delta$ : 0,65 (3H, d, J=7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,86 (3H, d, J=7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1,35-2,35 (9H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),



2,70-3,88 (8H, m,



4,04 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz,



5,75 (1H, d, J=8 Hz, CH-O), 6,78 (2H, s, -CH=CH-), 7,16-7,44 (5H, m, protons aromatiques).

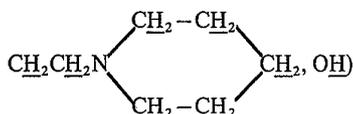
Exemple 2:

(1) *(1RS,2SR) (N-éthoxycarbonyl N-(pipéridino-3 propyl)-amino)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1*

On a ajouté à une solution chloroformique (6 ml) de (1RS,2SR) méthyl-4 phényl-1 (pipéridino-3-propylamino)-2 pentanol-1 (637 mg, 2,00 mmoles) goutte à goutte, sous agitation et en refroidissant avec de la glace, environ la moitié d'une solution chloroformique (4 ml) de chlorocarbonate d'éthyle, et cela en contrôlant que la température de réaction reste inférieure à 15° C. Ensuite, la moitié restante de la solution chloroformique dont il est question plus haut et 8 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (200 mg, 5,0 mmoles) étaient ajoutés goutte à goutte de manière que l'addition des deux solutions soit terminée en même temps, et en maintenant la température de réaction au-dessous de 15° C. Le mélange obtenu était agité à 5° C pendant une heure, et cela était suivi par une séparation de la couche chloroformique. La couche chloroformique était séchée au moyen de sulfate de sodium et évaporée sous une pression réduite pour obtenir 781 mg du composé recherché sous la forme d'une huile visqueuse jaune clair (rendement: 100%).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{non dilué}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3440, 2940, 2870, 2800, 1680, 1465, 1450, 1420, 1310, 1250, 1230, 1100, 750, 700.

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,67 (3H, d, J=6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,80 (3H, d, J=6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,96-2,72 (18H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),



1,27 (3H, t, J=7 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

5 2,88-3,64 (2H, m, CNCH<sub>2</sub>)

3,90-4,48 (1H, m, CNCH)

10 4,16 (2H, q, J=7 Hz, COCH<sub>2</sub>)

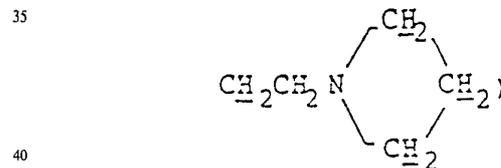
4,76-5,00 (1H, m, CH-O), 7,10-7,56 (5H, m, protons aromatiques).

15 (2) *(4RS,5SR) (méthyl-2 propyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2*

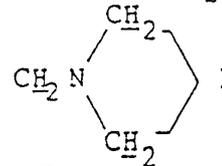
633 mg (1,62 mmole) du produit (1) obtenu dans cet exemple étaient chauffés dans 12 ml de toluène dans un bain d'huile à 130° C environ pour enlever complètement l'eau présente dans le système. La température du bain était abaissée à 100° C, et de l'isopropoxyde d'aluminium (16 mg, 0,08 mmole) était ajouté. La température du bain était alors maintenue à 130-140° C pour enlever par distillation un mélange azéotropique (9 ml) d'éthanol et de toluène (durée: une heure). Après avoir été refroidi, le résidu était additionné d'acétate d'éthyle. La solution était d'abord lavée avec une solution saturée de sulfate de sodium et ensuite avec de l'eau salée. La solution finale était séchée au moyen de sulfate de sodium et évaporée sous une pression réduite pour obtenir 558 mg du composé recherché sous forme de cristaux jaune pâle (rendement: 100%).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{non dilué}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2930, 2800, 2770, 1750, 1490, 1460, 1440, 1410, 1375, 1345, 1315, 1245, 1215, 1170, 1120, 1035, 1010, 755, 695.

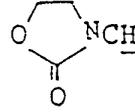
RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,44-0,68 (3H, m, CHCH<sub>3</sub>), 0,68-0,92 (3H, m, CHCH<sub>3</sub>), 1,00-1,26 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1,30-1,92 (8H, m,



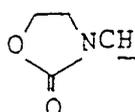
40 2,16-2,52 (6H, m,



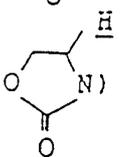
45 2,88-3,24 (1H, m,



50 3,32-3,72 (1H, m,



55 3,84-4,12 (1H, m,



60 5,52 (1H, d, J=8 Hz, CH-O), 7,33 (5H, m, protons aromatiques).

Exemple 3:

65 *Fumarate de (4S,5R) (méthyl-2 propyl)-4 phényl-5 (pipéridino-3-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2*

Un mélange de (4S,5R) (méthyl-2 propyl)-4 phényl-5 oxazolidine-1-3 one-2 (10,97 g, 50 mmoles), de chlorhydrate de (chloro-

propyl)-1 pipéridine (12,38 g, 62,5 mmoles), du carbonate de potassium anhydre en poudre (17,28 g, 125 mmoles) et de méthyl éthylcétone (100 ml) était chauffé sous reflux et avec agitation pendant 24 heures. Une fois la réaction terminée, le mélange de réaction était refroidi, et le matériel insoluble était enlevé par filtration. Le matériel insoluble était lavé avec de la méthyl éthylcétone. Le liquide de lavage et le filtrat étaient combinés ensemble et concentrés sous une pression réduite. Le résidu était dissous dans du toluène (70 ml). La solution de toluène était lavée trois fois avec de l'eau (70 ml) et le toluène était évaporé sous une pression réduite. Le résidu était alors dissous dans de l'éthanol (50 ml), et ensuite additionné d'acide fumarique (5,80 g, 50 mmoles). Le mélange obtenu était chauffé pour dissoudre l'acide fumarique. La solution était laissée à reposer une

nuit à la température ambiante. Les cristaux précipités étaient recueillis par filtration, lavés trois fois avec de l'éthanol (30 ml) et séchés pour fournir des cristaux bruts (19,04 g). Les cristaux bruts étaient recristallisés dans de l'eau (70 ml) pour obtenir 16,73 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 73%), point de fusion: 174-176° C (décomposition).

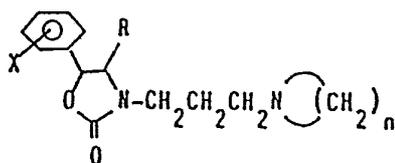
$[\alpha]_D^{25}$ : +12,0° (c 1,00, MeOH).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3560, 3450, 2950, 2640, 2350, 1740, 1725, 1690, 1635, 1540, 1450, 1405, 1240, 1200, 995, 975, 765, 745, 695.

#### Exemple 4:

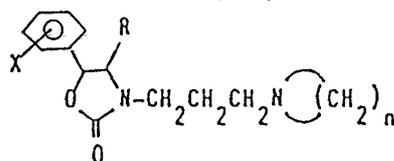
En utilisant des procédures similaires à celles des exemples 1 à 3, on a obtenu les composés donnés dans le tableau 4.

Tableau 4



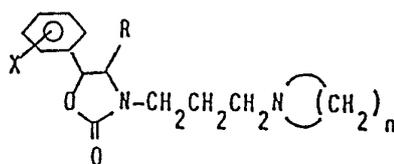
Composé N°	R	X	n	Configuration	p.f. (°C)	IR $\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )
1 (Ex. 1)		H	5	4RS,5SR	142-144 (décomposition) (fumarate)	2930, 2860, 2760, 1730, 1605, 1440, 1415, 1125, 1030, 755, 695 (KBr)
2		H	5	4RS,5SR	157-158 (fumarate)	2940, 2860, 2780, 1755, 1605, 1440, 1425, 1230, 1125, 1035, 1025, 750, 695 (non dilué)
3 (Ex. 2)		H	5	4RS,5SR	150,5-151,5 (fumarate)	2930, 2800, 2770, 1750, 1490, 1460, 1440, 1410, 1375, 1345, 1315, 1245, 1215, 1170, 1120, 1035, 1010, 755, 695 (KBr)
4		H	5	4RS,5RS	137-140 (fumarate)	2930, 2810, 2760, 1740, 1435, 1425, 1375, 1315, 1245, 1170, 1150, 1125, 1115, 1055, 1030, 1000, 935, 755, 750, 695 (KBr)
5 (Ex. 3)		H	5	4S,5R $[\alpha]_D^{25} - 9,7^\circ$ (c 1,14, CHCl <sub>3</sub> )	174-176 (décomposition) (fumarate)	2920, 2860, 2790, 2760, 1750, 1460, 1440, 1405, 1360, 1245, 1200, 1160, 1110, 1030, 1000, 755, 740, 690 (non dilué)
6		H	5	4R,5S $[\alpha]_D^{25} + 9,7^\circ$ (c 1,12, CHCl <sub>3</sub> )	47-49 174-176 (décomposition) (fumarate)	2920, 2860, 2790, 2760, 1750, 1460, 1440, 1405, 1360, 1245, 1200, 1160, 1110, 1030, 1000, 755, 740, 690 (KBr)
7		H	5	4S,5S $[\alpha]_D^{25} + 10,3^\circ$ (c 1,13, CHCl <sub>3</sub> )	160-161 (fumarate)	2930, 2760, 1750, 1460, 1440, 1410, 1370, 1340, 1310, 1245, 1210, 1165, 1130, 1115, 1055, 1030, 1005, 750, 690 (non dilué)
8		H	5	4R,5R $[\alpha]_D^{25} - 10,3^\circ$ (c 1,13, CHCl <sub>3</sub> )	160-162 (fumarate)	2930, 2760, 1750, 1460, 1440, 1410, 1370, 1340, 1310, 1245, 1210, 1165, 1130, 1115, 1055, 1030, 1005, 750, 690 (non dilué)
10		H	4	4RS,5RS	145-147 (fumarate)	2960, 2880, 2790, 1750, 1445, 1420, 1230, 1030, 755, 700 (non dilué)

Tableau 4 (suite)



Composé N°	R	X	n	Configuration	p.f. (°C)	IR <sub>vmax</sub> (cm <sup>-1</sup> )
13		H	4	4RS,5SR	169-170 (fumarate)	2960, 2880, 2790, 1750, 1605, 1450, 1410, 1145, 1030, 1010, 755, 700 (non dilué)
14		H	4	4RS,5RS	147-148 (fumarate)	2960, 2880, 2790, 1750, 1605, 1450, 1415, 1245, 1145, 1040, 1010, 760, 695 (non dilué)
17		H	6	4S,5R [α] <sub>D</sub> -10,7° (c 1,15, CHCl <sub>3</sub> )	171-173 (décomposition) (fumarate)	2920, 2860, 2810, 1755, 1460, 1445, 1410, 1360, 1025, 1005, 760, 695 (non dilué)
21		2-CH <sub>3</sub>	5	4RS,5SR	152-153 (fumarate)	2950, 2880, 2820, 2780, 1760, 1445, 1420, 1235, 1220, 1130, 1040, 1010, 755 (non dilué)
23		3-CH <sub>3</sub>	5	4RS,5SR	142-145 (décomposition) (fumarate)	2930, 2860, 2760, 1750, 1605, 1440, 1405, 1120, 1075, 750
24		3-CH <sub>3</sub>	5	4RS,5RS	—	2920, 2860, 2760, 1750, 1435, 1405, 1370, 1240, 1115, 1030, 775, 750, 690 (non dilué)
25		4-CH <sub>3</sub>	5	4RS,5SR	132-134 (fumarate)	2940, 2880, 2780, 1760, 1445, 1415, 1125, 1040, 1015, 815, 760 (non dilué)
26		4-CH <sub>3</sub>	5	4RS,5RS	—	2940, 2870, 2770, 1755, 1605, 1440, 1410, 1250, 1120, 1035, 1010, 810, 755 (non dilué)
27		4-OCH <sub>3</sub>	5	4RS,5SR	127,5-129,5 (fumarate)	2930, 2760, 1750, 1610, 1510, 1435, 1405, 1250, 1170, 1030, 825, 750 (non dilué)
29		4-F	5	4RS,5SR	140-141 (décomposition) (fumarate)	2930, 2850, 2750, 1720, 1605, 1505, 1445, 1410, 1360, 1225, 1150, 1120, 1030, 990, 845, 810, 755 (KBr)
30		4-F	5	4RS,5RS	123-125 (fumarate)	2930, 2870, 2800, 2770, 1750, 1605, 1510, 1470, 1445, 1415, 1225, 1155, 1120, 1030, 1005, 830, 760 (non dilué)
31		4-Cl	5	4RS,5SR	141-142 (décomposition) (fumarate)	2940, 2860, 2820, 2770, 1735, 1605, 1495, 1450, 1425, 1370, 1350, 1250, 1235, 1215, 1125, 1090, 1025, 1010, 995, 945, 820, 770 (KBr)

Tableau 4 (suite)



Composé N°	R	X	n	Configuration	p.f. (°C)	IR <sub>vmax</sub> (cm <sup>-1</sup> )
32		4-Cl	5	4RS,5RS	—	2940, 2870, 2850, 2810, 2770, 1750, 1600, 1490, 1465, 1440, 1410, 1250, 1120, 1090, 1030, 1005, 820, 750 (non dilué)
33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5RS	198-201 (décomposition) (oxalate)	2920, 2840, 2760, 1740, 1600, 1440, 1415, 1240, 1120, 1030, 1000, 755, 695 (non dilué)
34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5SR	126-128 (fumarate)	2930, 2870, 2770, 1740, 1440, 1410, 1010, 770, 705 (KBr)
35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5RS	98-100 (fumarate)	2940, 2860, 2770, 1750, 1605, 1450, 1415, 1230, 1120, 1035, 1000, 755, 695 (non dilué)
36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5SR	118-120 (fumarate)	2930, 2860, 2760, 1750, 1605, 1450, 1410, 1120, 1030, 1010, 755, 695 (non dilué)
37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5RS	134-136 (oxalate)	2940, 2860, 2800, 2770, 1755, 1450, 1415, 1375, 1240, 1230, 1120, 1035, 1000, 755, 695 (non dilué)
38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5SR	113-115 (fumarate)	2930, 2860, 2800, 2760, 1750, 1445, 1410, 1245, 1225, 1120, 1030, 1010, 755, 695 (non dilué)
39		H	5	4RS,5RS	125-126 (maléate)	2940, 2870, 2780, 1755, 1610, 1450, 1420, 1240, 1130, 1040, 1010, 760, 700 (non dilué)
40		H	5	4RS,5SR	138-139 (fumarate)	2920, 2850, 2740, 1740, 1600, 1440, 1405, 1115, 1025, 1005, 745, 690 (non dilué)
41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5RS	92-94 (fumarate)	2920, 2850, 2770, 1750, 1600, 1450, 1410, 1230, 1120, 1030, 1010, 755, 695 (non dilué)
42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	4RS,5SR	121-123 (fumarate)	2930, 2850, 2770, 1750, 1605, 1450, 1410, 1120, 1035, 760, 700 (non dilué)

## Exemple 5:

Fumarate de (4S,5R) (méthyl-2 propyl)-4 phényl-5 (pipéridino-propyl)-3 oxazolidine-1-3 one-2 fumarate

1,0 g de dichlorure (2,56 mmoles) de (1R,2S) méthyl-4 phényl-1 (pipéridino-3 propylamino)-2 pentanol-1 a été dissous et rendu alcalin avec une solution aqueuse à 15% de NaOH. Ensuite, on a procédé à une extraction avec du chloroforme. La solution de chloroforme était lavée avec du H<sub>2</sub>O et avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Après séchage de la solution de chloroforme avec du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le solvant était éliminé par distillation sous une pression

réduite. Le résidu (820 mg) était séché sous vide et ensuite il était dissous dans du diéthyle carbonate (0,9 ml). La solution obtenue était additionnée de NaOMe (4 mg) et agitée à 95° C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel était évaporé sous pression réduite et le résidu était extrait avec Et<sub>2</sub>O. La solution étherée était lavée avec H<sub>2</sub>O et avec une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchée sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant était éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu (820 mg) était dissous dans EtOH (2,5 ml). Cette dissolution était suivie par l'addition d'acide fumarique (277 mg, 2,38 mmoles). Le mélange était dissous en chauffant le tout et la solution ainsi obtenue a été laissée à reposer une nuit à

température ambiante. Les cristaux qui précipitaient étaient collectés par filtration, lavés deux fois par EtOH (1,5 ml) et séchés pour donner 825 mg du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 70%).

*Exemple de référence 1:*

*(Dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanone-1*

Du chlorure de thionyle (34,8 ml, 480 mmoles) est ajouté à un mélange d'acide (dioxo-1-3 aza-indane yl-2)-2 méthyl-4 pentanoïque (83,61 g, 320 mmoles) et de benzène (320 ml). Le mélange résultant était chauffé sous reflux pendant 2 heures. Le solvant et le chlorure de thionyle en excès étaient enlevés par distillation sous une pression réduite, qui était suivie d'une addition de benzène (320 ml). Le benzène était éliminé, et du benzène frais (480 ml) était ajouté pour former une solution. Du chlorure d'aluminium anhydre (106,7 g, 800 mmoles) était immédiatement ajouté à la solution, et le mélange était agité à la température du laboratoire pendant 3 heures. Le mélange de réaction était alors versé dans de l'eau glacée (700 ml). La couche aqueuse était extraite avec du benzène (200 ml). Les phases organiques combinées étaient d'abord lavées avec de l'eau, ensuite avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution saline, puis séchées avec du sulfate de sodium, et enfin évaporées sous une pression réduite. Le résidu était traité avec de l'éthanol pour obtenir des cristaux. Les cristaux étaient dissous par un chauffage dans de l'éthanol (80 ml) et additionnés d'hexane (160 ml). Les cristaux précipités étaient recueillis par filtration et lavés d'abord avec un mélange 1:2 (240 ml) d'éthanol et d'hexane, puis avec de l'hexane. Les cristaux étaient séchés à l'air pour obtenir 74,6 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 73%).

*Exemple de référence 2:*

*(1RS,2SR) (dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1 et (1RS,2RS) (dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1*

177 g (2,82 moles) de cyanoborohydrure de sodium étaient ajoutés en 3 heures à une solution du composé obtenu dans l'exemple de référence 1 (141,4 g, 440 mmoles) dans du chloroforme (660 ml) et d'acide acétique (440 ml), tout en maintenant la température de la réaction en dessous de 30° C. Le mélange obtenu était ensuite agité à la température du laboratoire pendant 3 heures, puis additionnée de chloroforme (1 litre) et d'eau (1,4 litre). La couche organique était séparée, et lavée deux fois avec de l'eau, une fois avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une fois avec une solution saline. Après un séchage avec du sulfate de sodium, la couche organique était évaporée sous une pression réduite pour obtenir des cristaux blancs (142 g). Les cristaux étaient alors mis dans une colonne de chromatographie remplie de gel de silice (gel de silice: 2,8 kg, solvant: benzène) pour obtenir d'abord 94,3 g de l'isomère (1RS,2SR) sous forme de cristaux blancs (rendement: 66%) et ensuite 48,4 g de l'isomère (1RS,2RS) sous forme de cristaux blancs (rendement: 34%).

*Exemple de référence 3:*

*(1RS,2RS) (dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1*

125,6 g (615 mmoles) d'isopropoxyde d'aluminium étaient ajoutés à une suspension de (dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanone-1 (72,3 g, 225 mmoles) dans de l'isopropanol (1000 ml). Le mélange était ensuite chauffé sous reflux pendant 6,5 heures. L'isopropanol était enlevé par distillation sous une pression réduite, et le résidu était additionné d'acétate d'éthyle (800 ml), puis d'une solution aqueuse de sulfate de sodium. La couche aqueuse obtenue était décantée, et le résidu était lavé deux fois avec de l'acétate d'éthyle (200 ml). Les couches organiques combinées étaient lavées avec une solution saline. La solution organique était séchée et le solvant était enlevé par distillation sous une pression

réduite. Le résidu était recristallisé deux fois dans du benzène pour obtenir 29,3 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 40%).

*5 Exemple de référence 4:*

*(1RS,2SR) amino-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1*

80,0 g (247 mmoles) de (1RS,2SR) (dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1 étaient dissous en chauffant (50° C) dans de l'éthanol (800 ml), puis additionnés d'un mélange de 19,0 ml d'hydrate d'hydrazine à 85% et de 200 ml d'éthanol. Le mélange obtenu était chauffé sous reflux pendant 3 heures, refroidi, puis refroidi avec de la glace et additionné d'acide chlorhydrique 4N (700 ml). Le mélange était agité à la température ambiante pendant 30 minutes. Les matières insolubles étaient enlevées par filtration sur de la célite et lavées avec de l'acide chlorhydrique 4N (140 ml). Le liquide de lavage était ajouté au filtrat et la solution était condensée sous une pression réduite pour enlever l'éthanol. Une solution d'hydroxyde de sodium 6N (570 ml) était ajoutée en refroidissant avec de la glace, et le mélange était extrait trois fois avec du chloroforme. Après un séchage avec du sulfate de sodium, la couche organique était évaporée pour obtenir 43,2 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 91%).

*Exemple de référence 5:*

*Méthyl-4 (méthyl-4 phényl)-1 (dioxo-1-3 aza-indane-2 yl-2)-2 pentanone-1*

13,5 g (50 mmoles) de bromo-2 méthyl-4 (méthyl-4 phényl)-1 pentanol-1 et 9,26 g (50 mmoles) de phthalimide de potassium étaient mélangés intimement et chauffés à 160° C pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange de réaction était additionné d'acétate d'éthyle (100 ml) et d'eau (50 ml). La couche organique obtenue était séparée et lavée avec une solution saline. La solution organique était alors séchée avec du sulfate de sodium et évaporée sous une pression réduite. Le résidu était cristallisé par un traitement avec de l'hexane, et les cristaux obtenus étaient recristallisés dans de l'hexane pour obtenir 12,2 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 73%).

*Exemple de référence 6:*

*(1RS,2RS) amino-2 phényl-1 heptanol-1*

De l'anhydride acétique (10 ml) était ajouté au (1RS,2RS) amino-2 phényl-1 heptanol-1 (4,15 g, 20 mmoles) et le mélange était chauffé à 70° C pendant 10 minutes. Après refroidissement, le mélange de réaction était versé dans de l'eau (100 ml), puis additionné de chloroforme, et enfin additionné graduellement d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. La solution rendue ainsi basique était extraite avec du chloroforme, et l'extrait était séché. Le solvant était enlevé par distillation sous une pression réduite pour obtenir une huile sans couleur. L'huile était refroidie avec de la glace et additionnée de chlorure de thionyle (20 ml). Le mélange était agité à la température ambiante pendant 20 minutes. De l'eau (30 ml) était ajoutée par petites portions et avec précaution, et le mélange était chauffé sous reflux pendant 2 heures. Le mélange était alors refroidi et additionné d'eau. Le mélange était lavé avec de l'éther, et la couche aqueuse était séparée et rendue basique avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Le mélange était extrait trois fois avec du chloroforme, et l'extrait séché. La solution organique était évaporée sous une pression réduite pour obtenir des cristaux blancs. Les cristaux étaient recristallisés dans de l'hexane pour obtenir 2,73 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 66%).

*Exemple de référence 7:*

*(1RS,2SR) amino-2 (méthoxy-4 phényl)-1 méthyl-4 pentanol-1*

8,72 g (37,1 mmoles) d'hydroxyimino-2 (méthoxy-4 phényl)-1 méthyl-4 pentanone-1 étaient dissous dans de l'acide acétique (88 ml). On a ajouté de la solution à 5% de palladium-charbon actif

(0,87 g), et on a procédé à une hydrogénation catalytique à la pression normale et à la température de 80° C jusqu'à ce que la quantité d'hydrogène absorbé soit égale à trois fois (en moles) la quantité de réactif. Après la séparation du catalyseur par filtration, l'acide acétique était enlevé sous pression réduite. Le résidu était dissous dans de l'acide chlorhydrique 1N (80 ml). La solution était lavée deux fois avec de l'éther (30 ml) et la couche aqueuse était rendue basique avec une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium. La couche aqueuse ainsi traitée était extraite trois fois avec du chloroforme, et les extraits étaient combinés ensemble et lavés une fois avec une solution saline. L'extrait obtenu était séché avec du sulfate de sodium et le solvant était éliminé par une distillation sous une pression réduite pour obtenir des cristaux clairs et jaunâtres (6,80 g). Les cristaux étaient recristallisés dans du benzène et de l'hexane pour obtenir 5,24 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 63%).

*Exemple de référence 8:*

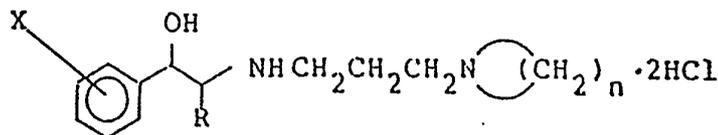
*Dichlorhydrate de (1RS,2SR) méthyl-4 phényl-1 (pipéridino-3-propylamino)-2 pentanol-1*

Un mélange de (1RS,2SR) amino-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-

1 (40,6 g, 210 mmoles) et de (chloro-3 propyl)-1 pipéridine (34,0 g, 210 mmoles) était fondu à 50-70° C sous une atmosphère d'azote. Le mélange était ensuite chauffé sur un bain d'huile à 110-120° C pendant 3 heures. Après refroidissement, le mélange de réaction était dissous dans de l'éthanol en chauffant (750 ml) et additionné d'acide chlorhydrique concentré (17 ml). Le mélange était refroidi, et les cristaux précipités étaient recueillis par filtration. Les cristaux étaient à nouveau mis en suspension dans de l'éthanol (1200 ml) et chauffés sous reflux pendant une heure. Le mélange était refroidi et les cristaux obtenus étaient recueillis par filtration, lavés et ensuite séchés pour obtenir 58,8 g du composé recherché sous forme de cristaux blancs (rendement: 72%), point de fusion: 268-270° C (décomposition).

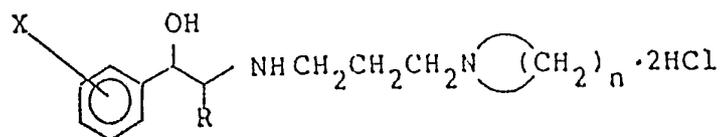
15 Les amino alcools utiles comme produits de départ des composés de l'invention étaient synthétisés en utilisant une combinaison des procédés illustrés dans les exemples de référence (procédé A: exemples de référence 1, 2, 4 et 8; procédé B: exemples de référence 6 et 8; procédé C: exemples de référence 7 et 8; procédé D: exemples de référence 5, 3, 4 et 8, et procédé E: exemples de référence 5, 2, 4 et 8). Les produits de départ ainsi obtenus sont donnés dans le tableau 5.

Tableau 5



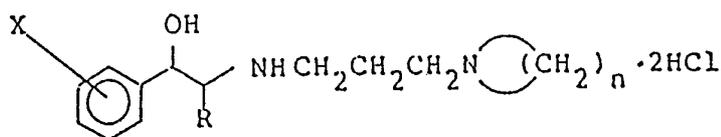
R	X	n	Configuration	p.f. (°C)	Procédé
	H	5	1RS,2SR	210-212 (décomposition)	A
	H	5	1RS,2RS	238-240 (décomposition)	A
	H	5	1RS,2SR	268-270 (décomposition)	A
	H	5	1RS,2RS	244-246 (décomposition)	A
	H	5	1R,2S; [α] <sub>D</sub> -24,9° (c 0,62, MeOH)	266-267 (décomposition)	A
	H	5	1S,2R; [α] <sub>D</sub> +25,3° (c 0,60, MeOH)	266-267 (décomposition)	A
	H	5	1S,2S; [α] <sub>D</sub> +24,3° (c 0,60, MeOH)	234-236 (décomposition)	A

Tableau 5 (suite)



R	X	n	Configuration	p.f. (°C)	Procédé
	H	5	1R,2R; $[\alpha]_D -24,3^\circ$ (c 0,60, MeOH)	230-232 (décomposition)	A
	H	4	1RS,2RS	208,5-210,5 (décomposition)	A
	H	4	1RS,2SR	240-241 (décomposition)	A
	H	4	1RS,2RS	226,5-228,5 (décomposition)	A
	2-CH <sub>3</sub>	5	1RS,2SR	236-238 (décomposition)	C
	3-CH <sub>3</sub>	5	1RS,2SR	255-256 (décomposition)	C
	3-CH <sub>3</sub>	5	1RS,2RS	240-243 (décomposition)	B
	4-CH <sub>3</sub>	5	1RS,2SR	257-259 (décomposition)	C
	4-CH <sub>3</sub>	5	1RS,2RS	243-246 (décomposition)	D
	4-OCH <sub>3</sub>	5	1RS,2SR	250-251 (décomposition)	C
	4-F	5	1RS,2SR	275-276 (décomposition)	C
	4-F	5	1RS,2RS	250-251 (décomposition)	D

Tableau 5 (suite)



R	X	n	Configuration	p.f. (°C)	Procédé
	4-Cl	5	1RS,2SR	278-279 (décomposition)	E
	4-Cl	5	1RS,2RS	252-253 (décomposition)	E
	H	6	1R,2S; [α] <sub>D</sub> -19,3° (c 0,60, MeOH)	238-240 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2RS	231-234 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2SR	259-261 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2RS	223-227 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2SR	257-258 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2RS	232-235 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2SR	261-262 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2RS	238-241 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	5	1RS,2SR	266-267 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	5	1RS,2RS	250-251 (décomposition)	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	5	1RS,2SR	253-255 (décomposition)	A

## Exemple de référence 9:

## (4S,5R) (méthyl-2 propyl)-4 phényl-5 oxazolidine-1-3 one-2

96,64 g (0,5 mmole) de (1R,2S) amino-2 méthyl-4 phényl-1 pentanol-1 étaient dissous dans du chloroforme (800 ml), puis additionnés d'eau (400 ml) et le mélange était refroidi avec de la glace. Du chlorocarbonate d'éthyle (47,5 ml) était ajouté goutte à goutte sous agitation et à une température inférieure à 10° C. Une quantité additionnelle de chlorocarbonate d'éthyle (47,5 ml) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 7,5M (150 ml) étaient ajoutées goutte à goutte à la même température que celle citée plus haut. L'addition de ces deux solutions était terminée en même temps. Le mélange obtenu était agité d'une manière continue à la même température pendant 30 minutes encore. Une couche organique était séparée, et une couche aqueuse était extraite avec du chloroforme (80 ml). Les couches organiques combinées étaient séchées sur du sulfate de sodium et évaporées sous une pression réduite. Le résidu était alors dissous dans du toluène (1,5 litre), et 200 ml de toluène étaient enlevés par distillation. De l'isopropoxyde d'aluminium (2,0 g) était ajouté, et le mélange était chauffé sous reflux pendant une heure. 800 ml de toluène étaient enlevés par distillation pour éliminer les alcools obtenus comme sous-produits. Du n-hexane

(600 ml) était ajouté au résidu avec agitation, et la solution était laissée à reposer une nuit. Les cristaux blancs précipités étaient recueillis par filtration et lavés deux fois avec un solvant mélangé (300 ml) de toluène et de n-hexane (1:1), puis une fois avec un n-hexane (800 ml). Les cristaux étaient séchés pour obtenir 104,5 g du produit recherché (rendement: 95%), point de fusion: 163-165° C.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -137,4° (c 1,016, CHCl<sub>3</sub>).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3260, 2960, 2945, 1750, 1735, 1350, 1250, 1220, 1050, 995, 975, 950, 740, 725, 695.

RMN (CDCl<sub>2</sub>) δ: 0,79 (3H, d, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0,81 (3H, d, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0,90-1,70 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

3,96-4,28 (1H, CNHCH)

5,70 (1H, d, J=8 Hz, PhCH), 6,87 (1H, s large, NH), 7,32 (5H, m, proton aromatique)

Ayant ainsi décrit l'invention, il sera clair pour l'homme de l'art que différents changements et modifications peuvent y être apportés sans se départir de l'esprit de l'invention et sortir de son domaine d'application défini dans les revendications en annexe.

FIG. 1

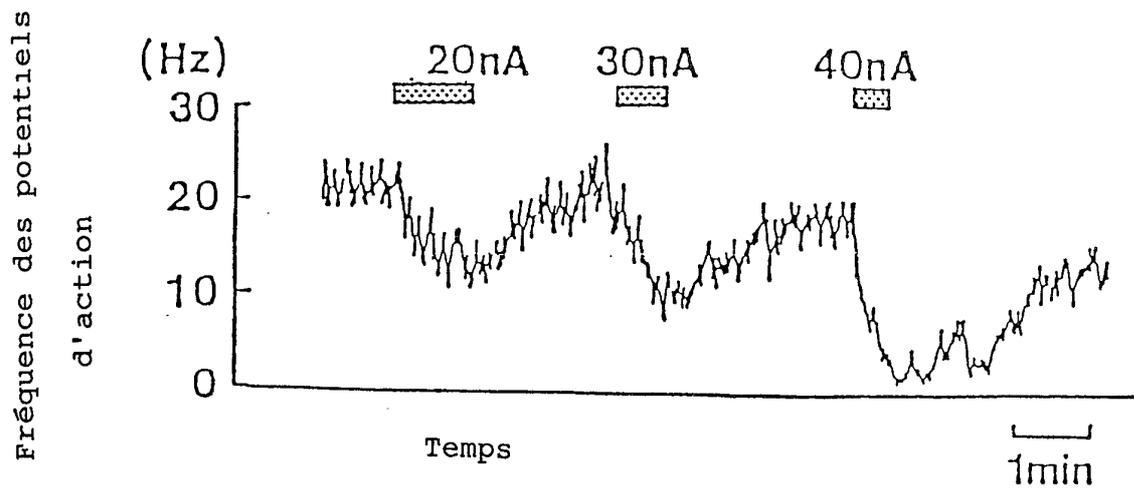


FIG. 2

