

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 17610

(54) Nouvelles phénoxyamines hétérocycliques substituées, leur méthode de préparation et leur application comme anesthésiques locaux.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 227/02; A 61 K 31/40, 31/55.

(22) Date de dépôt 6 juillet 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 30-1-1981.

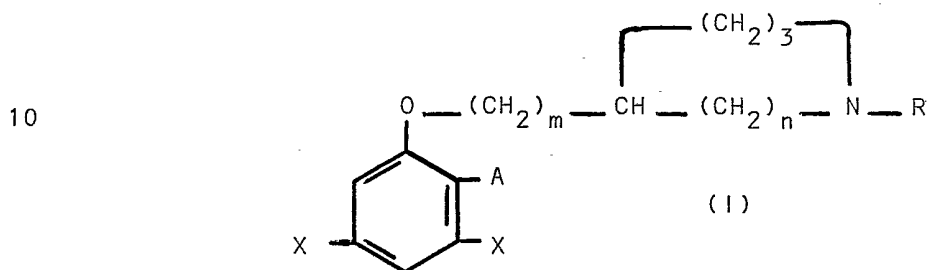
(71) Déposant : Société anonyme dite : SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES
DE L'ÎLE-DE-FRANCE, résidant en France.

(72) Invention de : Michel Thominet et Jacqueline Franceschini.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jacqueline Piettre,
46, bd de Latour-Maubourg, 75340 Paris Cedex 07.

La présente invention a pour objet de nouvelles phénoxyamines
hétérocycliques substituées de formule générale I, leurs sels
d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, leurs
sels d'ammonium quaternaire, leurs N-oxydes ainsi que les métho-
des de préparation de ces composés et les médicaments qui en ren-
ferment en tant que principes actifs.



15 Dans cette formule $m = 0$ ou 2
 $n = 0$ ou 2
avec la condition $m + n = 2$

20 A représente de l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou
alcényloxy inférieur,
X représente un halogène,
R représente de l'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphati-
que ou cyclique, saturé ou non tel que notamment alkyle inférieur,
alcényle inférieur.

25 L'invention s'étend aussi aux formes optiquement actives des
composés de formule générale I ainsi qu'à leurs sels d'addition
avec les acides pharmaceutiquement acceptables, leurs sels
d'ammonium quaternaire, leurs N-oxydes.
Par suite de l'existence dans ces composés d'un carbone asymé-
trique ceux-ci peuvent se présenter sous forme racémique ou sous
30 forme optiquement active après dédoublement.

D'une manière générale le terme "halogène" désigne le chlore ou
le brome.

35 Le terme "alkyle inférieur" désigne un radical hydrocarboné ayant
de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié.
Le terme "alcoxy inférieur" désigne un radical alkyloxy dans

lequel le radical alkyle est un radical hydrocarboné ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone.

Le terme "alcényle inférieur" dans le radical "alcényloxy inférieur" désigne un radical hydrocarboné insaturé ayant par exemple

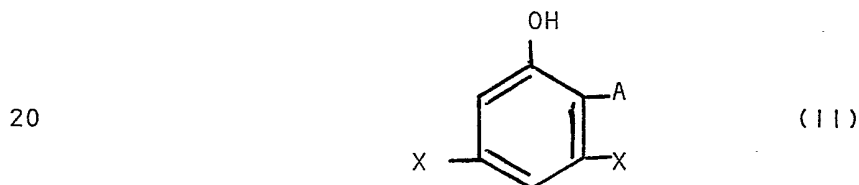
5 de 2 à 6 atomes de carbone.

Les produits de l'invention manifestent des propriétés pharmacologiques intéressantes sur le système nerveux central notamment comme anesthésiques locaux.

L'invention s'étend donc à l'application comme médicament des
10 composés de formule générale I.

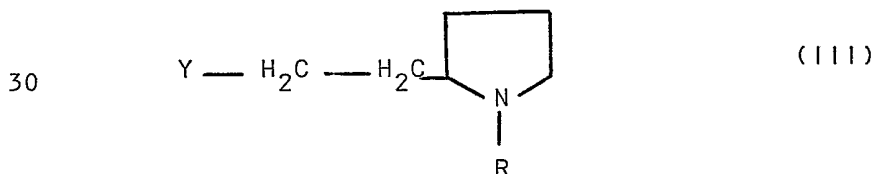
L'invention comprend encore les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des composés de formule générale I associé à un excipient inerte pharmaceutique.

L'invention concerne également un procédé d'obtention des composés
15 de formule générale I caractérisé en ce que l'on condense un phénol répondant à la formule générale II :



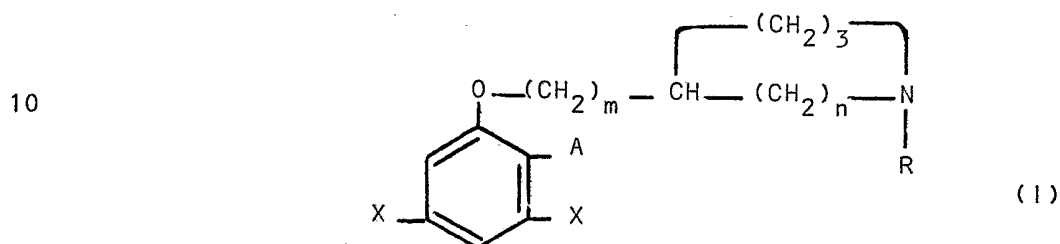
dans laquelle A et X sont définis comme ci-dessus,

25 avec un composé de formule générale III :



dans laquelle R a les significations déjà données et Y est un reste anionique susceptible d'être éliminé, le reste Y sera par exemple un atome d'halogène, en particulier le chlore, le brome ou l'iode, pour obtenir un composé de formule générale I :

5



15 dans laquelle la définition de m, n, A, X et R demeure inchangée.

Ces composés peuvent être salifiés. Ils peuvent être dédoublés par réaction avec un acide optiquement actif en leurs isomères optiques actifs pharmacologiquement.

20 Les phénols de formule II sont mis en jeu sous forme de phénolates de métaux alcalins particulièrement de phénolate de sodium que l'on obtient par exemple par réaction des phénols avec les alcoolates de métaux alcalins.

On effectue la réaction des composés de formule II avec les
25 composés de formule III dans un solvant organique inerte comme par exemple le toluène, le xylène.... On opère à la température de reflux du mélange réactionnel.

On obtient des composés qui sont ensuite séparés, isolés et purifiés selon les méthodes habituelles, par exemple, extraction,
30 formation de sels, recristallisation, chromatographie etc...

La salification des composés de formule générale I est effectuée de préférence par addition d'un acide minéral comme par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique ou d'un acide organique comme par exemple l'acide fumarique,
35 l'acide citrique, l'acide oxalique.

Les composés de formule générale I peuvent également réagir par exemple, avec des halogénures ou des sulfates d'alkyle pour donner des sels d'ammonium quaternaires.

5 Les composés de formule I peuvent être oxydés d'une manière connue en soi par exemple au moyen d'eau oxygénée et de bioxyde de manganèse pour donner les N-oxydes correspondants.

Le dédoublement des composés de formule générale I est effectué avec un acide optiquement actif.

10 Les composés de départ de formule II dans laquelle X représente le chlore peuvent être préparés à partir de phénols par acétylation, chloration, désacétylation puis purification.

15 Les composés de départ de formule II dans laquelle X représente le brome peuvent être préparés à partir de l'o.nitrophénol par bromuration, alkylation de la fonction phénol, réduction du groupe nitro, diazotation et décomposition.

Les composés de départ de formule III peuvent être préparés selon la 4ème méthode décrite par YAO-HUA-WU et J.R. CORRIGAN - J. ORG. CHEM. (1961) p. 1531.

20 Afin d'illustrer les caractéristiques techniques de la présente invention, quelques exemples de réalisation vont être décrits étant bien entendu que ceux-ci ne sont pas limitatifs quant à leur mode de mise en oeuvre et aux applications que l'on peut en faire. L'invention s'étend en particulier à tous les composés de formule analogue à celle des composés des exemples et présentant
25 les mêmes propriétés pharmacologiques.

Exemple I : 1-méthyl-4-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxy]hexaméthylène imine
1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichloro phénoxyéthyl]pyrrolidine

- 5 Dans un ballon de deux litres muni d'un agitateur étanche, d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre on dissout 13 g de sodium dans 180 ml d'éthanol et on ajoute à la solution obtenue 108 g de 3,5-dichloro gaïacol (0,56 mole) et 300 ml de toluène sec.
- 10 Le réfrigérant est alors remplacé par une colonne de Vigreux de 40 cm et la totalité de l'alcool est éliminée par distillation azéotropique. Au fur et à mesure de l'élimination de l'alcool le sel de sodium du 3,5-dichloro gaïacol cristallise en une masse épaisse.
- 15 En fin de distillation on ajoute un volume de toluène égal à celui qui a été entraîné puis on refroidit.
 La colonne de Vigreux est remplacée de nouveau par le réfrigérant à reflux et 103 g de 1-méthyl-2-[2-chloroéthyl]pyrrolidine (0,56 mole + 25% d'excès) sont ajoutés. Le mélange obtenu est
- 20 porté doucement au reflux. Rapidement le mélange se fluidifie avec un net dégagement de chaleur.
 Dès que la réaction est calmée on chauffe de nouveau au reflux et on le maintient 8 heures.
 Le mélange réactionnel est alors refroidi et repris par 400 ml
- 25 d'eau et 80 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le toluène est décanté et lavé 2 fois à l'eau acide.
 Les solutions aqueuses sont réunies, filtrées avec du noir et alcalinisées par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile qui se sépare est décantée et extraite
- 30 à l'éther. La solution éthérée est séchée sur carbonate de potassium.
 Puis l'éther est distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant.
 On obtient 182 g de produit (théorie : 170 g)
- 35 D'après l'analyse C.C.M. (Silice MERCK 5554 - Eluant = benzène, éthanol, ammoniacale (85:14:1), le produit obtenu est un mélange en parties sensiblement égales de deux isomères :

1-méthyl-4-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxy]hexaméthylène imine
et 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.

Le mélange de bases est dissous dans 400 ml de méthyl éthyl cétone
et l'on ajoute 20,5 g d'acide chlorhydrique (0,56 mole) sec en
5 solution dans 40 ml de méthyl éthyl cétone.

La cristallisation est amorcée et abandonnée une nuit. Le chlorhy-
drate est alors essoré, lavé avec de la méthyl éthyl cétone et
séché à 40°.

On obtient 97 g de produit. P.F. = 155-7°C.

10 Ce chlorhydrate est constitué en majorité, d'après l'analyse
C.C.M. de dérivé hexaméthylène imine.

Les eaux mères sont traitées ultérieurement pour l'obtention du
dérivé pyrrolidinique.

Le chlorhydrate est recristallisé deux fois dans respectivement
15 185 et 150 ml d'acétonitrile. On recueille 69,5 g de chlorhydrate
de 1-méthyl-4-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxy]hexaméthylène imine
fondant à 161-162°5C.

Les eaux mères du chlorhydrate sont reprises avec un peu d'eau et
la méthyl éthyl cétone est distillée. La solution restante est
20 diluée avec 325 ml d'eau, filtrée avec du noir et alcalinisée par
addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphthaléine.
L'huile qui se sépare est décantée et extraite à l'éther. La
solution étherée est séchée sur carbonate de potassium puis
l'éther est distillé en terminant sous vide jusqu'à poids
25 constant. Poids obtenu = 82 g.

Par dissolution à chaud dans 230 ml d'isopropanol des 82 g de
base (0,27 mole) et de 31,5 g d'acide fumarique (0,27 mole) puis
refroidissement et filtration du précipité formé on obtient
109,5 g de fumarate.

30 Celui-ci est recristallisé dans 275 ml de méthanol. On obtient
78g de fumarate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]
pyrrolidine fondant à 179°-180°C.

L'analyse C.C.M. révèle la présence d'une faible quantité de
dérivé hexaméthylène imino non décelée par le spectre RMN.

Exemple II : 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]
pyrrolidine dextrogyre

- Le fumarate du produit racémique est transformé en base par alcalinisation à l'ammoniaque aqueuse et extraction à l'éther.
- 5 161 g de cette base (0,53 mole) sont dissous dans 320 ml de méthanol et une solution de 199 g d'acide dibenzoyltartrique L (+) (0,53 mole) dans 400 ml de méthanol est ajoutée. Le dibenzoyltartrate cristallise immédiatement. Après une nuit de repos il est essoré, lavé avec 300 ml de méthanol et séché à
- 10 40°C. On obtient 161 g de produit fondant à 160°C $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (solution 5 % diméthylformamide).
- 157 g de dibenzoyltartrate sont dissous dans 200 ml de diméthylformamide puis 65 ml d'eau sont ajoutés (ce qui donne du diméthylformamide à 80 %).
- 15 Après refroidissement le sel qui recristallise est essoré, lavé avec 200 ml de diméthylformamide à 80 % puis à l'eau et séché à 40°. On recueille 136 g de produit. P.F. = 140-1°C
- $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ,5$ (solution 5 % diméthylformamide).
- Dans un ballon de trois litres muni d'un agitateur on introduit
- 20 136 g de dibenzoyltartrate, 600 ml d'eau, 45 ml d'ammoniaque à 20 % et 300 ml d'éther.
- La base qui précipite se dissout aussitôt dans l'éther. Elle est décantée. La solution aqueuse est extraite à l'éther. La solution éthérée ainsi obtenue est séchée sur carbonate de
- 25 potassium puis l'éther est distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant = 61,5 g.
- $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ,5$ (solution 5 % diméthylformamide)
- Ces 61,5 g de base (0,202 mole) sont chauffés en présence de 170 ml d'eau et 23,5 g d'acide fumarique (0,202 mole) jusqu'à
- 30 dissolution. La solution bouillante obtenue est filtrée avec du noir. Par refroidissement le fumarate cristallise lentement. Il est essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C.
- On obtient 74 g de fumarate fondant à 157°-7°5C.
- $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ,5$ (solution 5 % diméthylformamide).

Exemple III : 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]
pyrrolidine lévogyre

Les jus alcooliques provenant de la préparation du dibenzoyl-tartrate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]

5 pyrrolidine dextrogyre et contenant environ 88 g de base sont concentrés. Le résidu est repris par 400 ml d'eau, 60 ml d'ammoniaque à 20 % et de l'éther en agitant vigoureusement.

La base qui précipite se dissout dans l'éther. La solution éthérée est décantée. La phase aqueuse est extraite 3 fois à

10 l'éther.

Les phases éthérées sont réunies et séchées sur CO_3K_2 . L'éther est distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. On obtient 69,5 g de base.

67 g de cette base (0,22 mole) sont dissous dans 140 ml de

15 méthanol puis l'on ajoute une solution de 83 g d'acide dibenzoyltartrique D (-) (0,22 mole) dans 165 ml de méthanol. Le

dibenzoyltartrate cristallise immédiatement. Il est essoré, lavé au méthanol, séché à 40°C. Poids obtenu : 126 g. P.F. = 133-4°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 37^{\circ}2$ (solution 5 % diméthylformamide).

20 124g de dibenzoyltartrate sont repris dans l'eau et un excès d'ammoniaque. La base qui se sépare est aussitôt extraite à l'éther.

La solution éthérée est décantée. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases éthérées sont réunies et séchées sur

25 carbonate de potassium.

L'éther est ensuite distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant : 56 g.

$[\alpha]_D^{20} = - 44^{\circ}8$

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant à reflux on

30 introduit 54 g de base (0,178 mole) 145 ml d'eau et 21 g d'acide fumarique (0,178 mole) et on chauffe jusqu'à dissolution. La

solution bouillante obtenue est filtrée avec du noir. Par refroidissement le fumarate cristallise. Il est essoré, lavé à l'eau et séché à 40°.

35 On obtient 68 g de produit fondant à 157°-8°C.

$[\alpha]_D^{20} = - 17^{\circ}8$ (solution 5 % diméthylformamide).

Exemple IV : 1-allyl-4-[2-méthoxy 3,5-dichlorophénoxy]hexa-
méthylène imine
1-allyl-2-[2-méthoxy 3,5-dichlorophénoxyéthyl]
pyrrolidine

- 5 En suivant le mode opératoire de la réaction du 3,5-dichloro
gaïacol avec la 1-méthyl-2-[2-chloroéthyl]pyrrolidine on obtient
à partir de 246 g de 3,5-dichlorogaïacol (1,275 moles) et 221 g de
1-allyl-2-[2-chloroéthyl]pyrrolidine (1,275 moles), 411 g d'un
mélange en parties sensiblement égales de deux isomères :
- 10 la 1-allyl-4-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxy]hexaméthylène imine
et la 1-allyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.
397 g du mélange de bases (1,20 moles) sont dissous dans 1250 ml
d'acétonitrile puis l'on ajoute 230 g d'acide citrique sec
(1,20 moles). On chauffe la suspension jusqu'à dissolution totale,
- 15 puis glace la solution pendant une nuit. On essore le précipité,
le lave avec 1200 ml d'acétonitrile, le sèche à l'air puis en
étuve à 40°C. On obtient 538 g d'un mélange de citrates des deux
produits. Ce mélange est recristallisé 3 fois avec passage au
noir dans l'alcool à 95°. On obtient 227 g de produit dont le
- 20 spectre RMN est compatible avec la structure hexaméthylène imine
P.F. = 90-5°C.
- L'acétonitrile et les jus alcooliques de recristallisation sont
distillés en terminant sous vide. Le résidu est repris à l'eau et
filtré avec du noir. La base est ensuite précipitée par addition
- 25 d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la phénolphthaléine. L'huile
qui se sépare est décantée et extraite à l'éther. La solution
éthérée est séchée sur carbonate de potassium et l'éther est
distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. On obtient
184 g de base (0,56 mole) que l'on dissout à chaud dans 550 ml
- 30 d'isopropanol et 65 g d'acide fumarique (0,56 mole). Par refroi-
dissement le fumarate cristallise, il est essoré, lavé à l'iso-
propanol, séché à l'air puis à 40°C. On obtient 141 g de produit
fondant à 135-6°C.
- 140 g de fumarate sont recristallisés dans 275 ml puis 145 ml
- 35 d'isopropanol et finalement dans 190 ml d'eau. On obtient 90 g de
fumarate de 1-allyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrro-
lidine. P.F. = 137°-8°C.

Exemple V : 1-éthyl-2-[3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine

- Dans un ballon de deux litres muni d'un agitateur étanche, d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre on dissout 19 g de sodium dans 245 ml d'alcool absolu. On refroidit la solution
- 5 d'éthylate et lui ajoute 133 g de dichlorophénol (0,815 mole) et 430 ml de toluène sec. Le réfrigérant à reflux est remplacé par une colonne de Vigreux et l'alcool est éliminé par distillation azéotropique. Le sel de sodium du dichlorophénol précipite et fait épaissir le milieu qui reste cependant agitable.
- 10 Après refroidissement on remplace la colonne de Vigreux par un réfrigérant à reflux, on ajoute 139 g de 1-éthyl-2-[β-chloroéthyl]pyrrolidine (0,815 mole + 5 %) et on chauffe au reflux 8 heures. La 1-éthyl-2-[β-chloroéthyl]pyrrolidine a été préparée à partir de son chlorhydrate immédiatement avant son utilisation.
- 15 La réaction terminée le mélange réactionnel est repris par 1,8 litres d'eau et 85 ml d'acide chlorhydrique concentré. La phase toluénique est décantée puis lavée avec 100 ml d'eau et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré.
- Les phases aqueuses sont réunies, filtrées avec du noir et alcalinisées par addition d'ammoniaque à 20 % jusqu'à virage de la
- 20 phénolphthaléine. L'huile qui se sépare est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée sur carbonate de potassium. Après élimination de l'éther, le produit est distillé sous vide. Coeur 180°-2°C sous 5 mmHg. Poids = 175 g.
- 25 Ces 175 g de base (0,61 mole) sont dissous dans 335 ml de méthyl éthyl cétone puis l'on ajoute une solution de 22,5 g d'acide chlorhydrique sec (0,61 mole) dans 260 ml de méthyl éthyl cétone jusqu'à virage du rouge de méthyle. Le chlorhydrate cristallise lentement. Il est essoré, lavé avec 130 ml de méthyl éthyl cétone
- 30 et séché à l'étuve. On obtient 151,5 g de chlorhydrate.
- L'analyse chromatographique de ce produit (Silice Merck 554-Eluant : Benzène-éthanol-ammoniaque 84:15:1) indique qu'il s'agit d'un mélange des chlorhydrates de 1-éthyl-2-[3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine et de 1-éthyl-4-[3,5-dichlorophénoxy]
- 35 thylène imine. Le mélange est plus riche en pyrrolidine.
- 150 g du mélange des chlorhydrates sont recristallisés dans 150 ml puis dans 225 ml d'acétonitrile. On recueille 46 g de produit fondant à 138°-140°C. Ils sont encore recristallisés dans 95 ml

puis 50 ml d'isopropanol. On obtient 27 g de produit fondant à 152°-3°C. L'analyse chromatographique ne présente qu'une seule tache.

Exemple VI : 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxyéthyl]
 5 pyrrolidine

- 3,5-dibromo gaïacol

Diazotation :

Dans un ballon de 3 litres muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome on introduit 725 ml d'acide sulfurique
 10 concentré et ajoute peu à peu 177g de 3,5-dibromo o.anisidine (0,63 mole). La température monte jusqu'à 40°C. On refroidit la solution obtenue puis coule goutte à goutte entre 0° et + 5°C une solution de 52,5 g de nitrite de sodium (0,63 mole + 20 % excès) dans 80 ml d'eau.

15 La diazotation terminée on agite encore pendant 2 heures entre 0° et 5°C puis on verse la solution sur 1200 g de glace : on obtient une suspension.

Décomposition :

Dans un ballon de Vigreux de deux litres on dissout 120 g de
 20 sulfate de cuivre dans 1400 ml d'eau, porte à ébullition et ajoute goutte à goutte le diazoïque. Il se décompose et le phénol formé est entraîné à la vapeur. L'introduction terminée on continue l'entraînement. On distille 12 litres d'eau. Le phénol est décanté et la solution aqueuse extraite à l'éther.

25 La phase organique est reprise à la soude diluée.

On décante puis acidifie la phase aqueuse par l'acide chlorhydrique. Le phénol reprécipite. Il est extrait à l'éther, la solution éthérée est séchée sur Na₂SO₄ puis l'éther est distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. Le résidu est
 30 repris par deux volumes d'éther de pétrole. Le phénol se dissout puis cristallise en refroidissant. Il est essoré, lavé à l'éther de pétrole et séché à l'air. Poids : 54 g. P.F. = 59-60°C. Après recristallisation dans l'éther de pétrole on obtient 43 g de 3,5-dibromo gaïacol fondant à 63-4°C.

35 - 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxyéthyl]pyrrolidine

Dans un ballon de deux litres muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre on dissout 15 g de sodium dans 215 ml d'éthanol absolu. On ajoute 187 g de dibromo gaïacol

- (0,66 mole) dans 365 ml de toluène sec. On élimine la totalité de l'alcool par distillation azéotropique. On obtient une suspension très épaisse à laquelle on rajoute 190 ml de toluène. On refroidit puis ajoute 102,5 g de 1-méthyl-2-[β -chloroéthyl]pyrrolidine
- 5 (0,66 mole + 5 % d'excès). On chauffe 8 heures à reflux. Puis on reprend le mélange réactionnel par 500 ml d'eau et 66 ml d'acide chlorhydrique (d = 1,18). On décante la couche toluénique et la lave avec 200 ml d'acide chlorhydrique dilué 1/20.
- 10 On réunit les solutions aqueuses, les filtre avec du noir puis alcalinise à l'ammoniaque à 20 %. L'huile qui décante est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée sur K_2CO_3 puis l'éther est distillé jusqu'à poids constant.
- 15 On obtient 165 g de base qui d'après l'analyse C.C.M. est un mélange d'isomères : 1-méthyl-4-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxy]hexaméthylène imine et 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxyéthyl]pyrrolidine 164 g de base (0,448 mole) sont dissous dans de l'éthanol et l'on
- 20 ajoute une solution de 52 g d'acide fumarique (0,448 mole) dans 685 ml d'éthanol absolu. Par refroidissement le fumarate cristallise. Il est essoré, lavé à l'alcool, séché. L'analyse par C.C.M. de ce produit indique un enrichissement en dérivé pyrrolidinique. Le fumarate est purifié par une recristallisation dans 320 ml de
- 25 méthanol suivie de deux recristallisations dans respectivement 100 ml et 80 ml de diméthylformamide. On obtient 33 g de fumarate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxyéthyl]pyrrolidine fondant à 192°C.
- 30 Exemple VII : 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine

Suivant le mode opératoire des exemples précédents en mettant en réaction 333 g de galacol (1,72 moles) et 292 g de 1-éthyl-2-[β -

35 chloroéthyl]pyrrolidine (1,72 moles + 5 % excès) préparée extemporanément à partir de son chlorhydrate on obtient après distillation 414 g de produit qui passe à 173°-180°C sous 1 mmHg. Ce produit est dissous dans 800 ml de méthyl éthyl cétone. On ajoute une solution de 47,5 g d'acide chlorhydrique sec dans

400 ml de méthyl-éthyl-cétone. Le chlorhydrate qui cristallise est refroidi puis essoré, lavé à la méthyl-éthyl-cétone et séché en étuve à 40°C. On obtient 306,5 g de chlorhydrate fondant à 126-8°C que l'on recristallise dans 613 ml d'acétone.

- 5 On recueille 252 g de chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine. P.F. = 129-130°C.

Exemple VIII : 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine dextrogyre

- 175 g de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine
10 (0,55 moles) sont dissous dans 260 ml d'éthanol à 95°. On ajoute une solution de 82,5 g d'acide tartrique dextrogyre (0,55 mole) dans 260 ml d'éthanol à 95°. Après refroidissement et amorçage le tartrate cristallise. Il est essoré, lavé avec 100 ml d'éthanol à 95° et séché à 40°C. On obtient 104 g de tartrate dextrogyre.

- 15 $[\alpha]_D^{20} = + 21^{\circ}5$ (solution aqueuse 5 %)

103,5 g de tartrate sont recristallisés dans 207 ml d'éthanol à 95°C. On récupère 82 g de produit.

$[\alpha]_D^{20} = + 24^{\circ}3$ (solution aqueuse 5 %)

- 81 g de tartrate sont dissous dans 425 ml d'eau tiède puis la base
20 est précipitée par addition d'ammoniaque à 20 %. L'huile qui décante est extraite à l'éther. Après séchage de la phase étherée et évaporation on obtient 47,5 g de base.

$[\alpha]_D^{20} = + 55^{\circ}8$ (solution 5 % diméthylformamide)

- 46 g de base (0,145 mole) sont dissous dans 140 ml d'acétate
25 d'éthyle et l'on ajoute une solution de 5,5 g d'acide chlorhydrique sec (0,145 mole) dans 55 ml d'acétate d'éthyle.

Le chlorhydrate qui cristallise est essoré, lavé à l'acétate d'éthyle et séché en étuve à 40°C.

On obtient 47,5 g de produit fondant à 121-2°C.

- 30 $[\alpha]_D^{20} = + 18^{\circ}9$ (solution aqueuse 5 %)

Exemple IX : 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine lévogyre

- Les jus alcooliques provenant d'une part de la précipitation
d'autre part de la recristallisation du tartrate dextrogyre de
35 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine sont repris par 850 ml d'eau et concentrés jusqu'à un volume de 400 ml.

On ajoute une solution de 31 g de chlorure de potassium (0,375 mole + 10 % d'excès) dans 140 ml d'eau. Le tartrate de potassium qui précipite est essoré, lavé à l'eau.

5 Les jus sont alcalinisés à l'ammoniaque à 20 %. L'huile qui se sépare est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée sur carbonate de potassium. L'éther est ensuite distillé en terminant sous vide jusqu'à poids constant. On obtient 107 g de produit qui est un mélange d'environ 20 % de base dextrogyre et 80 % de base lévogyre.

10 On dissout ce produit dans 160 ml d'éthanol absolu puis ajoute 53 g d'acide tartrique lévogyre dissous à chaud dans 160 ml d'éthanol. On filtre la solution puis la refroidit. Le tartrate qui cristallise est essoré, lavé à l'éthanol à 95° et séché en étuve à 40°C. Poids obtenu : 107,5 g $[\alpha]_D^{20} = -21^{\circ}6$ (solution aqueuse 5 %).

15 Le tartrate est recristallisé dans 215 ml d'éthanol à 95°. On recueille 95 g de produit qui fond vers 80-85° puis recristallise et fond à 102-3°C. Il contient une mole d'eau.

$[\alpha]_D^{20} = -24^{\circ}7$ (solution aqueuse 5 %)

20 94 g de tartrate sont dissous dans l'eau tiède.

La base est précipitée par addition d'ammoniaque à 20 %, puis extraite à l'éther.

On obtient 52,5 g de base.

$[\alpha]_D^{20} = -57^{\circ}5$ (solution 5 % diméthylformamide)

25 51 g de base (0,16 mole) sont dissous dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute une solution de 5,9 g d'acide chlorhydrique sec dans 65 ml d'acétate d'éthyle. Le chlorhydrate cristallise. Il est essoré, lavé à l'acétate d'éthyle et séché en étuve à 40°C. On obtient 41,5 g de produit fondant à 117-119°C.

30 $[\alpha]_D^{20} = -20^{\circ}4$ (solution aqueuse 5 %).

Exemple X : 1-éthyl-2-[2-éthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]
pyrrolidine

- 2-éthoxy 3,5-dichlorophénol

35 Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux on introduit 152 g de 2-éthoxyphénol (1,15 moles), 136 g d'anhydride acétique et 10 gouttes d'acide sulfurique concentré. La réaction est très exothermique, la température monte vers 80°C. La réaction calmée on chauffe au bain marie pendant 15 minutes. On neutralise

l'acide sulfurique par addition d'acétate de sodium.

On ajoute 345 ml d'acide acétique et par portions, en maintenant la température entre 20 et 25°C, 271 g de 1,3-dichloro 5,5-di-méthyl hydantoïne (1,15 moles + 20 % d'excès). On chauffe la
5 suspension à 50°-55°C pendant 97 heures. Très rapidement toute l'hydantoïne est dissoute.

On verse la solution dans 4 litres d'eau. Le dérivé chloré, liquide, est décanté puis désacétylé immédiatement par chauffage au reflux, en présence de lessive de soude diluée, jusqu'à dissolution totale. La solution est diluée à l'eau et le phénol est
10 précipité par addition d'acide chlorhydrique concentré. Il est décanté. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium. Après élimination de l'éther, le 2-éthoxy 3,5-dichlorophénol est distillé sous vide. On
15 recueille 166 g de produit qui distille à 130°-4°C sous 15 mmHg. Le produit cristallise. P.F. = 45°C.

- 1-éthyl-2-[2-éthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine

On prépare une solution d'éthylate de sodium à partir de 9,2 g de sodium et 120 ml d'éthanol absolu puis ajoute 83 g de 2-éthoxy
20 3,5-dichlorophénol (0,4 mole). On distille l'alcool puis ajoute 240 ml de xylène sec. On élimine les dernières traces d'alcool par distillation azéotropique. Après refroidissement on ajoute 71g de 1-éthyl-2-[β-chloroéthyl]pyrrolidine (0,4 mole + 10 % d'excès) et abandonne le mélange réactionnel pendant une nuit.

25 On chauffe au reflux 4 heures puis on refroidit et reprend le mélange par 600 ml d'eau et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. On décante la phase aqueuse, la filtre avec du noir puis précipite la base par addition de 60 ml d'ammoniaque concentré. Elle est décantée. La solution aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur carbonate de potassium.
30 Après élimination du solvant le produit restant est distillé sous vide. On obtient 101 g de base.

P.E. = 198°-200°C sous 8 mmHg.

La base est dissoute dans 300 ml d'éthanol absolu. On ajoute une
35 solution de 58,5 g d'acide citrique anhydre dans 200 ml d'éthanol. Le citrate formé est essoré, lavé à l'alcool et séché à l'air. P.F. = 95-100°C.

Il est recristallisé avec passage au noir dans 130 ml d'éthanol. On obtient 124 g de citrate de 1-éthyl-2-[2-éthoxy-3,5-dichloro-
40 phénoxyéthyl]pyrrolidine. P.F. = 95-100°C.

Les produits selon l'invention sont utilisés sous forme de solution injectable, de collyre, de lotion dont la préparation est connue en soi.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés en injection locale sous forme d'ampoules dosées à 10 mg/5 ml. On peut également appliquer les composés de l'invention localement sous forme de badigeonnages.

Les exemples suivants concernent des préparations pharmaceutiques réalisées de façon conventionnelle à partir des composés de l'invention.

Exemple 11 : Soluté injectable

Chlorhydrate de 1-éthyl-
2-[2-méthoxy-3,5-dichloro
phénoxyéthyl]pyrrolidine 10 mg
15 Chlorure de potassium 44 mg
Eau pour préparations injectables q.s. 2 ml

Exemple 12 : Collyre

Citrate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy
3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine 1,60 g
20 Parahydroxybenzoate de méthyle 1,30 g
Parahydroxybenzoate de propyle 0,20 g
Eau pour préparations injectables q.s. 1000 ml

Exemple 13 : Lotion

Chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy
25 3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine 0,334 g
Alcool éthylique à 95° 52 g
Eau pour préparations injectables q.s. 100 ml

Les composés de l'invention exercent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central notamment comme anesthésiques locaux.

La toxicité des composés de l'invention a été déterminée chez la souris par voie parentérale (intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée) et par voie orale. Les doses léthales 50 sont

rassemblées à titre d'exemple dans le tableau I.

Les composés de l'invention sont, dans le tableau I et dans les suivants, numérotés comme ci-après.

5	COMPOSES	NUMEROS
5	Fumarate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichloro-phénoxyéthyl]pyrrolidine (racémique)	Composé 1
10	1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (dextrogyre)	Composé 2
	1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (lévogyre)	Composé 3
15	Chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (racémique)	Composé 4
	Chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (dextrogyre)	Composé 5
20	Chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (lévogyre)	Composé 6
	Fumarate de 1-allyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (racémique)	Composé 7
25	Citrate de 1-éthyl-2-[2-éthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (racémique)	Composé 8
	1-éthyl-2-[3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine (racémique)	Composé 9
30	Fumarate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxyéthyl]pyrrolidine (racémique)	Composé 10
	Chlorhydrate de 1-méthyl-4-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxy]hexaméthylène imine	Composé 11
35	Citrate de 1-allyl-4-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxy]hexaméthylène imine	Composé 12

TABLEAU I - TOXICITE
DL 50 - SOURIS - mg/Kg (base)

5	COMPOSES	IV	IP	SC	PO
	1	34,7-36,5	160-192	597-651	521-561
	2	27,5-28,2	161-168	702-800	543-561
10	3	44,9-45,2	182-192	543	
	4	35-32,3	137-141	365-377	574-597
	5	29,6-30,9	149-156	464-487	565-574
15	6	32,7-35,5	151-157	377-381	484-518
	7	28,9-32,2	186-189	777-821	479-518
	9	36,4-37,3	117-119	248-257	244-253
20	11	34,3-36,3	168-169	248-271	643-679

Les propriétés anesthésiques locales des composés de l'invention ont été mises en évidence d'après les différents tests décrits ci-après.

L'anesthésie locale de surface a été déterminée par la méthode de Régnier décrite dans la "thèse Doc Med Paris 1929".

Cette méthode consiste à étudier la suppression du réflex oculo-palpébral sur la cornée du lapin.

Sur un lot de 10 lapins on mesure la profondeur de l'anesthésie cornéenne obtenue après instillation dans l'oeil de 2 gouttes de la solution aqueuse du produit à étudier par comparaison à celle produite par des solutions aqueuses de chlorhydrate de cocaïne à des concentrations différentes. L'expérience est réalisée en essai croisé. Le nombre moyen horaire de coups de crin sur la cornée ne produisant aucune réaction indique l'intensité de l'anesthésie. On peut donc évaluer le pourcentage d'anesthésie en fonction de la concentration et déterminer graphiquement la CE 50.

On appelle CE 50 la concentration d'une solution qui injectée, sous un volume donné abolit la réponse sensitive chez 50 % des animaux.

Les index d'activité qui sont définis par

$$\text{LE RAPPORT} = \frac{\text{CE 50 de l'anesthésique de référence}}{\text{CE 50 de produit à étudier}}$$

sont mentionnés dans le tableau II.

10

TABLEAU II

INDEX D'ACTIVITE DE L'ANESTHESIE DE SURFACE CHEZ LE LAPIN						
COMPOSES	1	2	4	5	6	7
Index d'activité	1,36	1,72	4,65	3,52	2,12	1,84

L'activité anesthésique de conduction a été réalisée de la façon suivante :

un anesthésique local injecté en profondeur dans la cuisse du rat le long du trajet du sciatique, à raison de 1 ml provoque une anesthésie des terminaisons nerveuses que l'on caractérise et

mesure en pinçant les orteils médians de la patte postérieure du rat.

Les composés de l'invention ou l'anesthésique de référence (xylocaïne) sont injectés sous un volume de 1 ml pour une concentration donnée à un lot de dix rats mâles.

30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures après l'administration on pince les 3 orteils médians de la patte postérieure et on note les réponses positives de l'animal à chaque pincement d'orteil.

La sommation des réponses positives des dix animaux permet d'obtenir le pourcentage d'anesthésie. La CE 50 est ensuite déterminée graphiquement.

Les index d'activité sont donnés dans le tableau III.

TABLEAU III

INDEX D'ACTIVITE DE L'ANESTHESIE DE CONDUCTION CHEZ LE RAT						
COMPOSES	1	2	4	5	6	8
Index d'activité	3,31	4	2,4	4,14	3,4	2,44

L'anesthésie d'infiltration a été étudiée chez le cobaye selon la méthode décrite par Bulbring et Wajda dans J. Pharmacol. Exp. Ther. (1945) 85 78-84.

Cette méthode repose sur la disparition du réflex peaucier provoqué chez le cobaye par un stimulus mécanique.

Nous avons opéré sur des lots de 10 cobayes adultes mâles dont on a, la veille épilé soigneusement le dos sur une surface de 16 cm². On délimite à l'encre 4 zones ABCD telles que : A = zone antérieure gauche ; B = zone antérieure droite ; C = zone postérieure gauche ; D = zone postérieure droite.

Au centre de chaque zone, on vérifie l'apparition du réflexe peaucier en réponse à une seule excitation provoquée par une épingle. On injecte ensuite 0,2 ml de la solution d'anesthésique dans le soluté isotonique injectable de chlorure de sodium. Cinq minutes après on excite régulièrement le centre du bouton intradermique obtenu au rythme d'une excitation toutes les 3 secondes jusqu'à l'apparition du réflex ou si l'anesthésie est totale un nombre de fois égal à 6. On continue l'exploration de l'anesthésie toutes les 5 minutes pendant 30 minutes.

Le produit de référence est la procaine.

Sur un lot de 10 cobayes, pour une concentration donnée de procaine et de composé de l'invention, on teste 5 animaux en A et C avec le composé de l'invention et le reste B et D avec la procaine le lendemain on pratique un essai croisé en inversant les zones d'injection.

Sur deux autres lots on répète la même expérimentation avec deux autres concentrations soit du composé de l'invention soit de la procaine, on calcule pour chaque concentration la moyenne des excitations obtenues sur 10 cobayes.

Le pourcentage d'anesthésie en fonction de la concentration nous permet de déterminer graphiquement la CE 50.

Les index d'activité sont donnés dans le tableau IV.

TABLEAU IV

5	INDEX D'ACTIVITE DE L'ANESTHESIE D'INFILTRATION CHEZ LE COBAYE					
	COMPOSES	1	2	5	6	8
10	Index d'activité	3,58	3,1	1,65	2,69	5

Les résultats de ces tests prouvent une activité anesthésique des composés de l'invention 2 à 4 fois supérieure en moyenne à celle des anesthésiques de référence (xylocaïne, procaïne, cocaïne).

L'intérêt suscité par les expérimentations pratiquées chez les animaux de laboratoire s'est vu très largement justifié lors des essais en clinique humaine des composés de l'invention. A titre d'exemple on peut citer :

- 20 - Le cas d'une malade de 68 ans atteinte de maladie post-phlébique avec importants troubles trophiques bilatéraux sus-malléolaires internes.
- Ces troubles ont provoqué des ulcères de jambe anciens, actuellement cicatrisés, mais siège d'un prurit intense à recrudescence nocturne avec lichenification. L'application locale de lotion de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine à 0,3 %, 25 provoque une disparition du prurit de plus en plus importante et surtout de plus en plus prolongée après chaque application, à tel point que les lésions de grattage disparaissent, ce qui provoque 30 la disparition du lichen.

- Une patiente de 38 ans a dû subir une ostéosynthèse du tibia gauche à la suite d'un accident de ski. La guérison orthopédique est parfaite et la récupération excellente. Cependant, la malade est très gênée par un "prurit ferox", sine materia au niveau de 35 la cicatrice.

L'application de lotion de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichloro-

phénoxyéthyl]pyrrolidine à 0,3 % provoque dès le 1er jour une atténuation considérable du prurit qui disparaît totalement en une semaine.

- 5 - Un sujet de 67 ans souffre depuis plusieurs mois d'un prurit anal atroce, entraînant : anorexie, insomnie, faisant évoquer le suicide.

Tous les traitements proctologiques et dermatologiques sont restés inefficaces.

- 10 En 3 jours, l'application continue de compresses imbibées de lotion de 1-éthyl-2-[2-éthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine à 0,3 % fait disparaître totalement et définitivement le prurit : cette amélioration provoque une reprise considérable de l'appétit à tel point que la malade acquiert un embonpoint inconnu jusqu'à ce jour.

- 15 - Un jeune homme de 17 ans présente une maladie de Hodgkin stade IV, dont un des signes révélateurs a été un prurit intense prédominant sur la face antérieure des deux avant-bras.

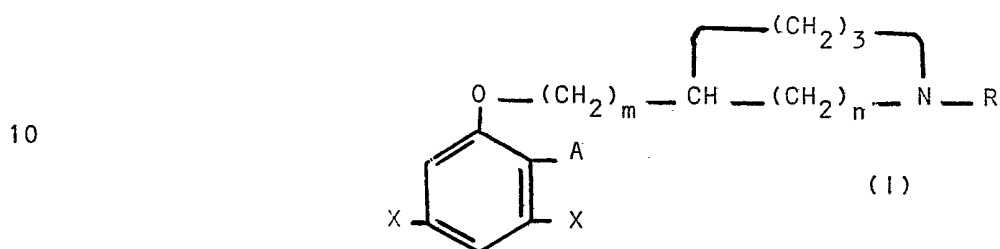
- 20 Parallèlement au traitement chimiothérapique, on lui conseille des badigeons au pinceau avec la solution de 1-méthyl-2-[2-méthoxy 3,5-dibromophénoxyéthyl]pyrrolidine.

Le soulagement, bien qu'incomplet est satisfaisant et permet le retour du sommeil.

- 25 - Chez une patiente de 47 ans l'instillation de deux gouttes de solution 1-éthyl-2-[3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine permet l'extraction facile d'un corps étranger métallique incrusté dans la conjonctive.

REVENDICATIONS

- 1 - Nouvelles phénoxyamines hétérocycliques substituées de
5 formule générale I :

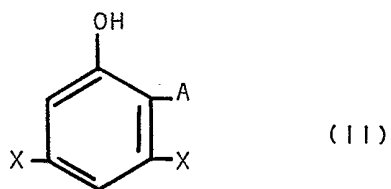


- Dans laquelle $m = 0$ ou 2
15 $n = 0$ ou 2
à la condition que $m + n = 2$
A représente l'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur ou alcényloxy inférieur.
X représente un halogène
20 R représente l'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique ou cyclique, saturé ou non tel que notamment alkyle inférieur, alcényle inférieur.
- 2 - Nouveaux composés selon la revendication 1 caractérisés en
25 en ce qu'ils sont sous forme de sels d'addition avec un acide minéral ou organique, de sels d'ammonium quaternaire ou de N-oxydes.
- 3 - Un composé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est sous forme d'un isomère optiquement actif.
- 30 4 - Composés selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lesquels $n = 0$, $m = 2$, $m + n = 2$.
- 5 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.
35
- 6 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrro-

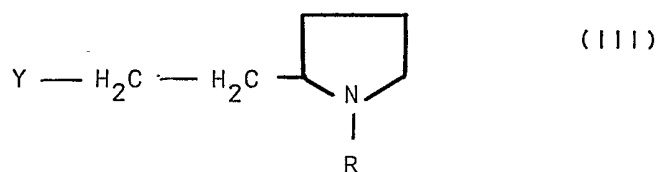
lidine dextrogyre.

- 7 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le chlorhydrate de 1-éthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine
- 5 lévogyre.
- 8 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le fumarate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.
- 10 9 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, la 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine dextrogyre.
- 10 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, la 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine lévogyre.
- 15 11 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le fumarate de 1-allyl-2-[2-méthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.
- 12 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, la 1-éthyl-2-[3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.
- 20 13 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le fumarate de 1-méthyl-2-[2-méthoxy-3,5-dibromophénoxyéthyl]pyrrolidine.
- 14 - Suivant l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, le citrate de 1-éthyl-2-[2-éthoxy-3,5-dichlorophénoxyéthyl]pyrrolidine.
- 25 15 - A titre de médicaments nouveaux, à activité anesthésique locale, les composés selon les revendications 1 à 14.
- 16 - Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif, l'un des composés selon les
- 30 revendications 1 à 14 joint à des excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 17 - Procédé de préparation des composés suivant les revendications 1 à 14 qui consiste à traiter un phénol 3,5-dihalogéné de

formule II :



dans laquelle A et X sont définis comme dans la revendication 1, sous forme de phénolate alcalin avec une amine de formule III :



dans laquelle Y est un reste anionique susceptible d'être éliminé et R est défini comme dans la revendication 1.

18 - Procédé d'obtention des formes optiquement actives des composés de formule I par combinaison chimique avec un acide optiquement actif.