CH 624 389 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 203/08
C 07 D 205/04

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

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11) 624 389

(21) Numéro de la demande: 6978/80

(62) Demande scindée de: 6606/77

(22) Date de dépôt: 27.05.1977

(30) Priorité(s): 03.06.1976 BE 0/167579

(24) Brevet délivré le: 31.07.1981

(45) Fascicule du brevet publié le: 31.07.1981

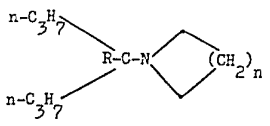
(73) Titulaire(s):
LABAZ, Paris (FR)

(72) Inventeur(s):
Charles Pigerol, Saint-Ouen (FR)
Pierre Eymard, Fontaine (FR)
Jean-Claude Vernieres, Domene (FR)
Madeleine Broll, St. Egreve (FR)

(74) Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

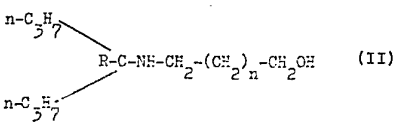
(54) Procédé de préparation de nouveaux dérivés de méthylamine.

(57) On obtient les dérivés d'azétidine et d'aziridine de formule générale:



(I)

et leurs sels d'addition non toxiques, dans laquelle R représente n-propyle, isopropyle, isobutyle ou allyle et n = 0 ou 1 en cyclisant un alcool de formule générale:



(II)

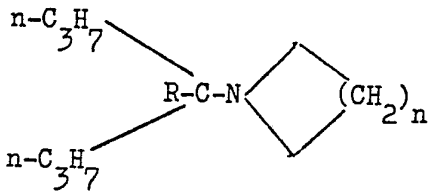
au moyen d'acide chlorosulfonique, de dibromure de triphénylphosphine ou d'anhydride phosphorique puis en faisant réagir la base obtenue avec un acide pour obtenir un sel d'addition non toxique.

Le composé II peut être obtenu soit par réduction d'un ester correspondant soit, si n = 0, par réaction de l'oxyde d'éthylène sur l'amine correspondante.

Les dérivés d'azétidine et d'aziridine en question sont utiles en médecine humaine ou vétérinaire comme agents antiparkinsoniens ou correcteurs des troubles extra-pyramidaux dus aux neuroleptiques.

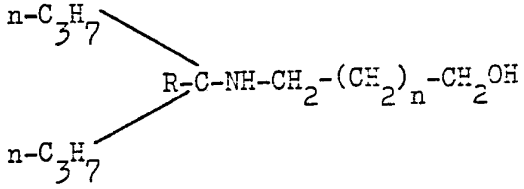
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de nouveaux dérivés de méthylamine correspondant à la formule générale:



(I)

ainsi que de leurs sels d'addition non toxiques, dans laquelle R représente n-propyle, isopropyle, isobutyle ou allyle et n représente 0 ou 1, caractérisé en ce que l'on fait agir, dans un solvant ou en l'absence de solvant, un agent de cyclisation approprié sur un dérivé alcoolique de formule générale:



(II)

ou un sel d'addition de ce dérivé, dans laquelle R et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit le composé désiré que l'on peut, par la suite, faire réagir avec un acide organique ou inorganique pour obtenir un sel d'addition non toxique de ce dérivé.

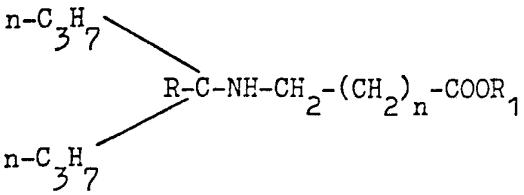
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est le benzène ou l'acétonitrile.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de cyclisation est l'acide chlorosulfonique, le dibromure de triphénylphosphine ou l'anhydride phosphorique.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise le dérivé alcoolique sous forme de chlorhydrate.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide organique est l'acide fumarique et l'acide inorganique est l'acide chlorhydrique.

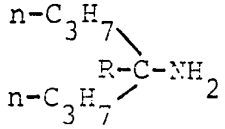
6. Procédé de préparation d'un composé de formule I, caractérisé en ce qu'on fait réagir un ester de formule:



(III)

dans laquelle R et n ont la signification donnée ci-dessus, et R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_4, dans un milieu inerte et anhydre, avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, et l'on transforme le composé (II) ainsi préparé en composé (I) par le procédé de la revendication 1.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle n = 0, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule:



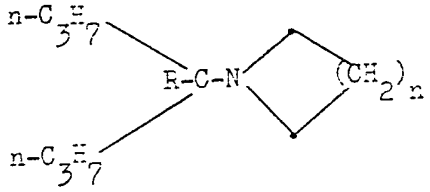
(IV)

avec l'oxyde d'éthylène, en présence de BF_3, et l'on transforme le composé (II) ainsi préparé en composé (I) par le procédé de la revendication 1.

8. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de la N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine et de ses sels d'addition non toxiques, caractérisé en ce que l'on cyclise la N-(hydroxy-3 propyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à la préparation de nouveaux dérivés d'aziridine et d'azétidine doués d'activités pharmacologiques ainsi qu'à la préparation de leurs sels d'addition non toxiques.

Les composés pharmacologiquement actifs préparés selon l'invention sont représentés par la formule générale:



(I)

dans laquelle R représente n-propyle, isopropyle, isobutyle ou allyle et n représente 0 ou 1.

L'invention se rapporte également à la préparation des sels d'addition non toxiques des composés de formule I ci-dessus tels que les sels d'addition d'un acide inorganique, par exemple l'acide chlorhydrique, ou d'un acide organique dans lequel le radical carboxylique libre est attaché à un radical aliphatique saturé ou insaturé aromatique ou aralkyle pouvant éventuellement comprendre un second groupement carboxylique tel que, par exemple, l'acide fumarique.

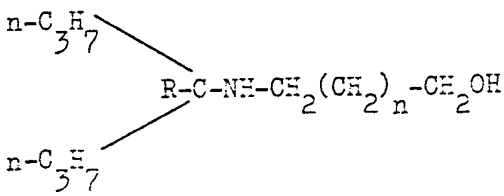
Les composés obtenus selon la présente invention peuvent présenter, suivant leur configuration chimique, un ou plusieurs centres d'asymétrie et peuvent donc se trouver sous la forme de mélanges racémiques ou d'isomères optiques individuels.

Sont alors inclus dans la formule I les mélanges racémiques et les isomères optiques des composés dont la préparation fait l'objet de la présente invention.

Comme on le décrira plus en détail par la suite, on a constaté que les dérivés d'aziridine et d'azétidine de formule I ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition non toxiques, sont doués de propriétés pharmacologiques susceptibles de les rendre efficaces, notamment dans le traitement de la maladie de Parkinson ainsi que pour la correction des troubles extrapyramidaux engendrés par les neuroleptiques.

L'administration journalière sera, de préférence, de 15 à 60 mg de principe actif à un être humain de 60 kg.

Les composés de formule I sont préparés dans un solvant ou en l'absence de solvant, par action d'un agent de cyclisation approprié sur un dérivé alcoolique de formule générale:



(II)

ou un sel d'addition de ce dérivé, par exemple le chlorhydrate, dans laquelle R et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit le composé désiré de formule I que l'on peut, par la suite, faire réagir avec un acide organique ou inorganique pour obtenir un sel d'addition non toxique de ce dérivé.

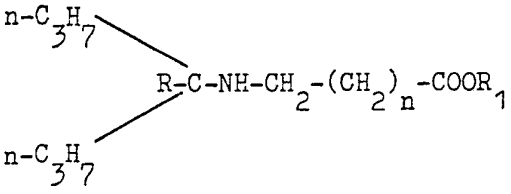
La cyclisation faisant partie du procédé précédent pourra être effectuée:

a) en l'absence de solvant ou en présence d'un solvant tel que, par exemple, le benzène, au moyen d'un agent tel que, par exemple, l'acide chlorosulfonique;

b) dans un solvant tel que, par exemple, l'acétonitrile ou le benzène, au moyen d'un agent tel que, par exemple, le dibromure de triphénylphosphine et en présence d'une base organique telle que, par exemple, la triéthylamine;

c) dans un solvant tel que, par exemple, le benzène au moyen d'un agent tel que, par exemple, l'anhydride phosphorique.

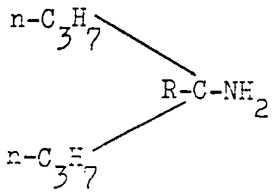
Les composés de départ de formule II peuvent être préparés en traitant, au moyen d'un agent réducteur approprié, tel que, par exemple, l'hydrure de lithium et d'aluminium et dans un milieu inerte et anhydre tel que, par exemple, l'éther éthylique, un ester de formule générale:



(III)

dans laquelle R et n ont la même signification que précédemment et R_1 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

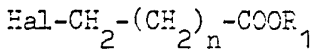
D'une autre manière, les composés de formule II dans laquelle n = 0 peuvent être obtenus en faisant réagir l'oxyde d'éthylène avec un dérivé de méthylamine de formule générale:



(IV)

dans laquelle R a la même signification que précédemment, et ce en présence d'un agent d'oxyéthylénation approprié tel que, par exemple, le trifluorure de bore employé de préférence sous forme d'éthérate. La réaction en question sera effectuée en chauffant les réactifs en présence de préférence à une température comprise entre 170 et 200°C.

Les composés de formule III peuvent être préparés en chauffant, dans un milieu approprié tel que, par exemple, l'éthanol et en présence d'un agent alcalin tel que, par exemple, le bicarbonate de sodium, un dérivé de méthylamine de formule IV avec une quantité appropriée d'un composé halogéné de formule générale:



(V)

dans laquelle R_1 et n ont la même signification que précédemment et Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode.

Les composés de formule IV sont tous des produits connus ayant été décrits ainsi que leur procédé de préparation dans le brevet suisse N° 605606.

On a découvert que les dérivés de méthylamine obtenus selon l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques susceptibles de les rendre utiles en médecine humaine et vétérinaire.

En particulier, on a trouvé que les composés obtenus selon l'invention présentent des propriétés noradrénergiques centrales et dopaminergiques centrales, ces dernières se traduisant par une activité inhibitrice de la catatonie et de la catalepsie neuroleptique et réserpinique.

De plus, on a observé qu'aux doses où ils suppriment complètement les effets catatonigènes et cataleptigènes des neuroleptiques, les composés selon l'invention ne s'opposent en rien aux effets antiamphétamine des neuroleptiques chez le rat et à leurs effets antiapomorphine chez le chien. Par ailleurs, les composés obtenus selon l'invention n'ont pas d'action émétisante chez le chien quelle que soit la dose administrée et ne sont pas cholinolytiques.

L'ensemble de ces propriétés pharmacologiques est susceptible de rendre les composés de formule I utiles dans le traitement de la maladie de Parkinson ainsi que pour la correction des troubles extra-pyramidaux engendrés par les neuroleptiques.

Les composés préparés selon l'invention se sont révélés plus avantageux que l'amantadine ou amino-1 adamantane, un produit largement utilisé dans la thérapeutique antiparkinsonienne.

Bien que le profil pharmacologique des composés selon l'invention soit très semblable à celui de l'amantadine, des tests pharmacologiques, pratiqués avec les composés obtenus selon l'invention, ont permis de mettre en évidence des différences appréciables par rapport à l'amantadine. Par exemple, en comparant les doses des composés préparés selon l'invention et d'amantadine ayant une certaine valeur d'activité, on a constaté que l'éloignement entre la dose active en question et la dose toxique est toujours proportionnellement plus importante dans le cas des composés de formule I que dans le cas de l'amantadine. En d'autres termes, la marge de sécurité offerte par les composés obtenus selon l'invention est supérieure à celle de l'amantadine. Il est incontestable que la recherche de nouveaux agents antiparkinsoniens demeure d'un puissant intérêt étant donné que le traitement du parkinsonisme est long et que l'emploi alterné de différents produits s'impose.

Dans cette optique, les composés obtenus selon l'invention constituent un apport précieux à la thérapeutique antiparkinsonienne étant donné que, à l'heure actuelle, aucun agent ne représente le traitement de choix de cette maladie.

Le dérivé N,N-disubstitué obtenu selon la présente invention, qui s'est révélé particulièrement intéressant, est:

— la N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine,

ce composé étant utilisé sous forme de base libre ou de sel d'addition non toxique tel que, par exemple, le chlorhydrate ou le fumarate.

A titre d'illustration de l'activité dopaminergique centrale mise en évidence chez les composés obtenus selon la présente invention, on trouvera, par la suite, les résultats obtenus avec deux d'entre eux, en comparaison avec l'amantadine. Ces composés sont étudiés, de préférence, sous forme d'un sel d'addition non toxique:

N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine (composé 1);

N,N-éthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine (composé 2).

I. *Actions inhibitrices de la catatonie réserpinique et neuroleptique* (propriétés dopaminergiques).

1. *Inhibition de la catatonie réserpinique.*

Le test pratiqué à cet effet est identique à celui décrit dans le brevet suisse N° 605606.

Les résultats obtenus avec les composés énumérés ci-dessus ainsi qu'avec l'amantadine, sont consignés dans le tableau I suivant. Ces résultats ont été relevés suivant la même échelle arbitraire allant de 0 à 4 que celle mentionnée dans le brevet suisse en question.

Tableau I

Composé	Dose administrée en mg/kg (rat)	Inhibition de la catatonie réserpinique
1	6	4
2	6	2
Amantadine	100	4

Des tests complémentaires ont montré qu'à la dose de 3 mg/kg l'indice d'inhibition de la catatonie réserpinique du composé 1 est déjà égal à 3.

2. *Inhibition de la catatonie neuroleptique.*

Le test pratiqué à cet effet est identique à celui décrit dans le brevet suisse n° 605606.

Les résultats obtenus avec les composés énumérés précédemment ainsi qu'avec l'amantadine sont énumérés dans le tableau II suivant en utilisant la même échelle que celle employée dans le tableau I précédent.

Tableau II

Composé	Dose administrée en mg/kg (rat)	Inhibition de la catatonie neuroleptique
1	6	4
2	6	1
Amantadine	100	4

Des tests complémentaires ont montré que le composé 1 à la dose de 3 mg/kg présente déjà un indice d'inhibition de la catatonie neuroleptique égal à 2 alors que le composé 2 à la dose de 12 mg/kg présente un indice égal à 3.

II. *Détermination de la toxicité aiguë.*

La toxicité aiguë DL 50 a été déterminée chez la souris par voie orale, de la même façon que dans le brevet suisse N° 605606.

On a enregistré les résultats suivants avec des composés obtenus selon la présente invention en comparaison avec l'amantadine:

Composé	DL_{50} en mg/kg
1	65
2	>150
Amantadine	1.050

On a comparé le rapport $\frac{DL_{50}}{DE_{20\text{-}30}}$ des composés selon la présente invention avec le rapport correspondant de l'amantadine.

La DE 20-30 en question correspond dans les tableaux I et II précédents à un indice d'inhibition de la catatonie réserpinique ou neuroleptique égal à 1.

On a obtenu le résultat suivant:

Composé	Index
2	>25
Amantadine	21

Ce résultat montre que le composé obtenu selon la présente invention est plus avantageux que l'amantadine car offrant une marge de sécurité plus grande.

De même, on a effectué un rapport analogue $\frac{DL_{50}}{DE_{100}}$, en comparaison avec l'amantadine.

On a obtenu le résultat suivant:

Composé	Index
1	10,8
Amantadine	10

Ce résultat montre à nouveau que le composé obtenu selon la présente invention offre une meilleure marge de sécurité que l'amantadine.

Des compositions thérapeutiques contenant un ou plusieurs composés de formule I peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne les unités d'administration, celles-ci peuvent prendre la forme, par exemple, d'un comprimé dragéifié ou non, d'une capsule, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale.

L'unité d'administration comprendra dans ce cas, par exemple, de 5 à 50 mg, de préférence de 5 à 20 mg, de principe actif.

Les compositions thérapeutiques en question peuvent être présentées sous forme d'un suppositoire contenant, par exemple, de 5 à 100 mg de principe actif par unité d'administration pour l'administration rectale ou sous forme d'une solution ou d'une suspension injectable contenant, par exemple, de 1 à 20 mg de principe actif par unité d'administration pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques en question seront préparées en mettant en association au moins un des composés de formule I ci-dessus ou un sel d'addition non toxique de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué, par exemple, d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes: talc, stéarate de magnésium, lactose, saccharose, carboxyméthylcellulose, amidon de blé ou de maïs, kaolin, lévulite, beurre de cacao.

La préparation des composés de formule I est illustrée par les exemples non limitatifs suivants:

Exemple 1:

Préparation de la N,N-éthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

A. *(Di-n-propyl-1,1 n-butylamino)-2 éthanoate d'éthyle.*

Dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on introduit 23,6 g (0,15 mole) de di-n-propyl-1,1 n-butylamine, 16,8 g de bicarbonate de sodium et 300 ml d'éthanol. On ajoute au mélange 28,4 g (0,17 mole) de bromoacétate d'éthyle et sous agitation, on porte l'ensemble au reflux pendant 20 h. On ajoute ensuite 200 ml d'éther et on sépare le précipité qui s'est formé. On concentre la solution et on distille sous pression réduite l'huile ainsi obtenue.

De cette manière, on obtient 22,9 g de (di-n-propyl-1,1 n-butylamino)-2 éthanoate d'éthyle.

P.E.: 90-92°C sous 0,3 mm hg.

Rendement: 63%.

B. *N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

A une suspension de 7,6 g (0,2 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 15 ml d'éther, on ajoute lentement 22,8 g (0,094 mole) de (di-n-propyl-1,1 n-butylamino)-2 éthanoate d'éthyle en solution dans 50 ml d'éther. On chauffe le mélange au reflux pendant 20 h puis, à froid, on hydrolyse par addition de glace. On filtre le précipité obtenu, on le lave avec de l'éther et on évapore le solvant sous vide.

De cette manière, on obtient 17,8 g de N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

Rendement: 94%.

C. *Chlorhydrate de N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

A une solution de 3,75 g (0,0187 mole) de l'amine obtenue précédemment dans 150 ml d'éthanol, on ajoute 1,9 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après élimination du solvant sous vide, on reprend l'huile obtenue par 100 ml d'éther isopropylique.

Le chlorhydrate désiré qui a précipité est séparé puis recristallisé dans 150 ml d'acétate d'éthyle.

De cette manière, on obtient 2,7 g de chlorhydrate de N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

P.F.: 157°C.

Rendement: 60%.

D. *N,N-Ethylène di-n-propyl-propyl-1,1 n-butylamine.*

Dans un ballon tricol de 250 ml contenant 15 g (0,063 mole) de chlorhydrate de N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine, préparé comme décrit précédemment, on ajoute lentement, sous agitation, 15 ml d'acide chlorosulfonique fraîchement distillé. Durant l'addition, on observe une vive réaction exothermique. On chauffe ensuite le mélange à 80° C et à l'aide d'une pompe à eau, on réalise un vide partiel à l'intérieur du ballon. Dans ces conditions, on poursuit le chauffage à 80° C pendant 1 h, puis, à la pression atmosphérique, on porte le mélange à une température de 140° C pendant 90 mn. On agite la masse visqueuse pendant 12 h avec 100 ml d'eau distillée puis on verse le mélange dans un ballon contenant 300 ml d'eau et 100 ml de lessive de soude.

On soumet le mélange à un entraînement à la vapeur et on recueille 500 ml de distillat. Après addition de 100 ml de lessive de soude, on extrait la partie basique du distillat avec de l'éther. On évapore l'éther sous vide et on distille l'huile résiduelle.

De cette manière, on isole 8,7 g de N,N-éthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine sous forme d'un liquide incolore.

P.E.: 103-104° C sous 18 mm Hg.

Rendement: 76%.

Exemple 2:

Préparation de la N,N-éthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

A. *Chlorhydrate de N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

Dans un ballon polytubulé de 50 ml équipé d'un agitateur magnétique, d'un condenseur à reflux, d'un thermomètre et d'un tube plongeant pour arrivée d'azote ou d'oxyde d'éthylène, on introduit 0,2 ml de trifluorure de bore sous forme d'éthérate et 10 g de di-n-propyl-1,1 n-butylamine. On purge l'appareil à l'azote et on chauffe sous agitation à 160° C à l'aide d'un bain d'huile puis on provoque un barbotage continu d'oxyde d'éthylène pendant 4 h. Durant cette opération, on maintient la température réactionnelle à 180-200° C. On purge à l'azote avant de refroidir puis on acidifie par 20 ml d'acide chlorhydrique à 36%. On refroidit à 0° C, on essore après 2 h de maintien à cette température puis on sèche à poids constant.

De cette manière, on recueille 5 g de chlorhydrate de N-(hydroxy-2 éthyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

P.F.: 175° C.

B. *N,N-Ethylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 1D.

Exemple 3:

Préparation du chlorhydrate de N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine.

A. *(Di-n-propyl-1,1 n-butylamino)-3 propanoate de méthyle.*

On chauffe au reflux pendant 48 h, 28,4 g (0,33 mole) d'acrylate de méthyle en solution dans 60 ml de méthanol et 47,1 g (0,3 mole) de di-n-propyl-1,1 n-butylamine. Après élimination du méthanol sous vide, on distille le liquide obtenu.

De cette manière, on obtient 61 g de (di-n-propyl-1,1 n-butylamino)-3 propanoate de méthyle.

P.E.: 97-98° C sous 0,4 mm Hg.

Rendement: 82%.

B. *N-(hydroxy-3 propyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

Dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à décanter, on introduit 3,8 g (0,17 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 130 ml d'éther sec. On ajoute alors, lentement, 12,2 g (0,05 mole) de (di-n-propyl-1,1 n-butylamino)-3 propanoate de méthyle, préparé précédemment, puis on porte le mélange au reflux pendant 12 h. Après hydrolyse, on essore le précipité formé et on le lave à l'éther. On évapore l'éther sous vide et on distille l'huile obtenue.

De cette manière, on recueille 14,9 g de N-(hydroxy-3 propyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine sous forme d'un liquide incolore.

P.E.: 107-108° C sous 0,4 mm Hg.

Rendement: 85%.

P.F. du chlorhydrate: 121-122° C.

C. *N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

Dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre plongeant, d'une ampoule à décanter et d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 18,3 g (0,07 mole) de triphénylphosphine, 150 ml d'acétonitrile et 50 ml d'éther éthylique. On refroidit le mélange à 0° C puis on y ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 11,2 g (0,07 mole) de brome. On introduit ensuite, en maintenant la masse réactionnelle à une température voisine de 0° C, d'abord 14 g (0,065 mole) de N-(hydroxy-3 propyl) di-n-propyl-1,1 n-butylamine, préparée comme décrit précédemment, en solution dans 25 ml d'acétonitrile, ensuite 19,4 ml (0,14 mole) de triéthylamine anhydre. On abandonne le mélange pendant 12 h à la température ambiante puis on sépare et lave à l'éther le précipité formé. Au filtrat, on ajoute 100 ml d'eau et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on évapore les solvants sous vide. On filtre et lave le précipité avec de l'acide chlorhydrique à 5% puis à l'eau. A partir de la solution aqueuse, rendue alcaline par addition d'hydroxyde de sodium, on extrait en continu pendant 48 h la partie organique avec du chlorure de méthylène. On élimine le solvant et on distille sous pression réduite.

De cette manière, on obtient la N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine sous forme d'un liquide incolore.

P.E.: 112-115° C sous 14 mm Hg.

Rendement: 57%.

D. *Chlorhydrate de N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine.*

On traite une solution de 6,9 g d'amine, obtenue précédemment, dans l'éther sec par de l'éther saturé d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à un pH de 5 à 4. On sépare le précipité, on le lave à l'éther et on le sèche.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de N,N-triméthylène di-n-propyl-1,1 n-butylamine sous forme de cristaux incolores.

P.F.: 92-93° C.

Rendement: 87%.