



NUMERO DE PUBLICATION : 1003168A5

NUMERO DE DEPOT : 9000162

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C07C C07D

Date de délivrance : 17 Décembre 1991

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 14 Février 1990 à 15h40
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : TOYAMA CHEMICAL CO., LTD
2-5 3-chome Nishishinjuku-ku Shinjuku-ku, TOKYO(JAPON)

représenté(e)s par : OVERATH Philippe, CABINET BEDE, Avenue Antoine
Depage, 13 - B-1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DERIVES D'ETHANEDIOL-1,2 ET LEURS SELS, LEUR PROCEDE DE FABRICATION, ET AGENTS D'AMELIORATION DE LA FONCTION CEREBRALE LES COMPRENANT:

INVENTEUR(S) : Ono Satoshi, 2-5 Nakajima-3-chome, Toyama-shi (JP); Yamafuji Tetsuo, 1-3 Yoshitani, Fuchumachi, Nei-gun, Toyama-ken (JP); Chaki Hisaaki, 455-1 Oharaya, Oyamamachi, Kaminiikawa-gun, Toyama-ken (JP); Maekawa Mutsuko, 65-5 Shimokumano, Toyama-shi (JP); Todo Yozo, 2091-12 Ishisaka, Toyama-shi (JP); Narita Hirokazu, 6-40 Okudahonmachi, Toyama-shi (JP)

Priorité(s) 14.02.89 JP JPA01032714 20.03.89 JP JPA01068958 26.04.89 JP JPA01106187
05.02.90 JP JPA 0224501 05.02.90 JP JPA 0224502 05.02.90 JP JPA 0224503

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 17 Décembre 1991
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
Directeur.

DERIVES D'ETHANEDIOL-1,2 ET LEURS SELS, LEUR PROCEDE
5 DE FABRICATION, ET AGENTS D'AMELIORATION DE LA
FONCTION CEREBRALE LES COMPRENANT

La présente invention porte sur des dérivés d'éthanediol-1,2 et sur leurs sels, sur un procédé permettant de les fabriquer, ainsi que sur des agents
10 d'amélioration de la fonction cérébrale les comprenant. L'agent d'amélioration de la fonction cérébrale de cette invention est utile pour le traitement de la démence cérébro-vasculaire, de la démence sénile, de la démence d'Alzheimer, des
15 séquelles de l'encéphalopathie ischémique et de l'apoplexie cérébrale.

Comme dérivés d'éthanediol-1,2, on connaît, par exemple, ceux décrits dans le brevet américain n° 2 928 845 ; J. Pharm. Sci., vol. 50, pages 769-771
20 (1961) ; Farmaco Ed. Sci., vol. 19, pages 1056-1065 (1964) ; etc.

Ces composés sont en usage en tant qu'anesthésiques locaux. Cependant, on ne connaît rien quant à leur utilisation en tant qu'agents
25 d'amélioration de la fonction cérébrale, agents anti-amnésiques ou agents nootropes.

La demande internationale WO-88/8424 décrit que des dérivés d'éthanediol-1,2 peuvent être utilisés comme remède contre la maladie d'Alzheimer et autres
30 désordres neurologiques dégénératifs. Cependant, il n'est donné dans cette demande ni description ni exemple spécifique de ces dérivés.

Les médicaments tels que les agents augmentant le métabolisme cérébral, les cérébro-vasodilateurs et similaires, sont en usage courant comme
35 remède contre diverses démences, en particulier la démence de type d'Alzheimer et la démence cérébro-

vasculaire.

Cependant, on n'a trouvé jusqu'à présent aucun agent d'amélioration de la fonction cérébrale qui soit utile pour le traitement de la démence cérébro-
 5 vasculaire, de la démence sénile, de la démence d'Alzheimer, des séquelles de l'encéphalopathie ischémique et de l'apoplexie cérébrale.

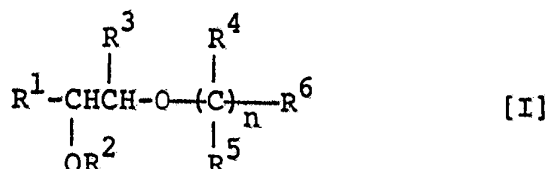
Un but de la présente invention est de proposer de nouveaux dérivés d'éthanediol-1,2 et leurs
 10 sels.

Un autre but de la présente invention est de proposer un procédé de fabrication de nouveaux dérivés d'éthanediol-1,2 et de leurs sels.

Encore un autre but de la présente invention
 15 est de proposer un nouvel agent d'amélioration de la fonction cérébrale, qui est utile pour le traitement de la démence cérébro-vasculaire, de la démence sénile, de la démence d'Alzheimer, des séquelles de l'encéphalopathie ischémique et de l'apoplexie
 20 cérébrale et présente néanmoins peu d'effets secondaires.

Les présents inventeurs ont conduit une étude pour résoudre les problèmes mentionnés ci-dessus. Comme résultat, il a été découvert que les
 25 dérivés d'éthanediol-1,2, représentés par la formule générale [I] suivante, ou leurs sels, présentent une excellente activité anti-amnésique et une excellente activité anti-hypoxique et sont très utiles comme agents d'amélioration de la fonction cérébrale :

30



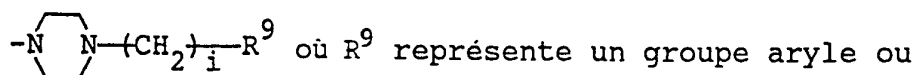
35 dans laquelle :

- R¹ représente un groupe phényle, naphtyle, indanyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou

- hétérocyclique, substitué ou non-substitué ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe protecteur d'hydroxyle ;
 - 5 - R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;
 - les nR^4 et nR^5 sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
 - 10 - R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi
 - 15 pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, tétrahydropyridyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, quinolyle, quinolizinyle, tétrahydroquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle,
 - 20 quinuclidinyle, thiazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, pyrrolinyle, imidazolinyle, imidazolidinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, purinyle et indazolyle ; et
 - n vaut 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 6 ;
 - 25 où le substituant sur R^1 est choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les groupes amino, alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur,
 - 30 alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkyl-sulfonyle amino inférieur, arylsulfonyle amino et hétéro-cyclique, substitués ou non-substitués, et les groupes amino protégés, les groupes hydroxyle protégés ou non-
 - 35 protégés, le groupe nitro, le groupe oxo et les groupes alkylènedioxy inférieur ; les groupes alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy

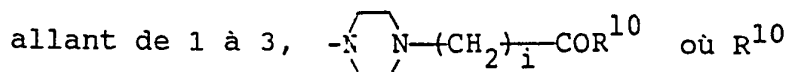
- inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino
- 5 inférieur, arylsulfonylamino ou hétérocyclique substitués en tant que substituants de R^1 et le groupe hétérocyclique contenant de l'azote substitué en tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les
- 10 groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes amino protégés ou non-protégés, les groupes carboxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitués, les groupes alkyle inférieur substitués par un groupe hydroxyle protégé
- 15 ou non-protégé, les groupes aryle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes aroyle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes alcoxy inférieur non-substitués, les groupes alcoxy inférieur substitués par un groupe alcoxy inférieur,
- 20 les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes ar-alcényle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétérocycliques-CO-, le groupe oxo, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle ; et le groupe
- 25 amino substitué en tant que substituant de R^1 et le groupe amino substitué en tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitués, les
- 30 groupes alkyle inférieur substitués par un groupe carboxyle ou hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes cycloalkyle, les groupes aryle, les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétéro-
- 35 cycliques-CO- non-substitués ou substitués par oxo, le groupe adamantyle, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle,

à la condition que soient exclus les composés dans
 lesquels R^1 représente un groupe phényle qui peut
 être, de façon facultative, substitué par un atome
 d'halogène ou par un groupe alkyle inférieur,
 5 alkylène-dioxy inférieur, alcoxy inférieur ou
 hydroxyle protégé ou non-protégé et R^6 représente
 $-NR^7R^8$, où R^7 représente un groupe ar-alkyle inférieur
 ou hétérocyclique, et R^8 représente un atome
 d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ou bien R^7
 10 et R^8 forment, lorsqu'ils sont pris avec l'atome de N,



hétérocyclique et i vaut 0 ou est un nombre entier

15

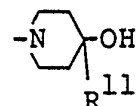


représente un groupe aryle, hétérocyclique ou
 $\text{--N--hétérocyclique}$ et R^8 et i ont les mêmes signifi-

20

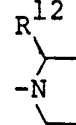


cations que celles définies ci-dessus,



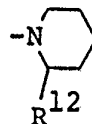
où R^{11} représente un groupe aryle,

25



où R^{12} représente un groupe carboxyle ou un groupe

alcoxy inférieur carbonyle, ou



où R^{12} a la

30

même signification que celle définie ci-dessus
 et les composés dans lesquels R^1 représente un groupe
 phényle non-substitué ou substitué par alkyle
 inférieur, et R^6 représente un groupe di-alkyl-

35

inférieur-amino, $\text{--N} \begin{array}{|c|} \hline \text{N} \\ \hline \end{array}$, $\text{--N} \begin{array}{|c|} \hline \text{O} \\ \hline \end{array}$ ou $\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{O} \\ \hline \end{array}$ ainsi que les
 composés dans lesquels R^1 représente un groupe phényle non-
 substitué et R^6 représente le groupe



tous les groupes hétérocycliques ci-dessus étant choisis dans le groupe constitué par les groupes hétérocycliques contenant de l'azote mentionnés dans la définition de R^6 et les groupes furyle, thiényle, 5 benzothiényne, pyranyle, isobenzofuranyle, oxazolyle, benzofuranyle, indolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, quinoxalyle, dihydroquinoxalyle, dihydro-2,3 benzothiényne, dihydro-2,3 benzopyrrolyle, dihydro-2,3 4H-thia-1 naphthyle, 10 dihydro-2,3 benzofuranyle, benzo[b]dioxanyle, imidazo[2,3-a]pyridyle, benzo[b]pipérazinyle, chroményle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, pyridazinyle, isoindolyle et isoquinolyle.

A ce propos, l'agent d'amélioration de la 15 fonction cérébrale mentionné ici désigne un agent d'amélioration de la fonction cérébrale ayant non seulement les effets que possèdent les agents classiques d'amélioration de la fonction cérébrale, par exemple, sur les séquelles de l'encéphalopathie 20 ischémique et de l'apoplexie cérébrale, mais également des effets thérapeutiques ou prophylactiques sur l'amnésie et les démences (par exemple, la démence cérébro-vasculaire, la démence sénile et la démence d'Alzheimer).

25 Dans la présente description, les expressions suivantes ont les définitions suivantes sauf indication contraire.

- L'expression «atome d'halogène» signifie, par exemple, un atome de fluor, un atome de chlore, 30 un atome de brome et un atome d'iode ;
- l'expression «groupe alkyle inférieur» signifie des groupes alkyle en C_{1-6} , tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert.-butyle, pentyle, hexyle et 35 similaires ;
- l'expression «groupe alcoxy inférieur» signifie des groupes (alkyl en C_{1-6})-O- ;

- l'expression «groupe alkylthio inférieur» signifie des groupes (alkyl en C_{1-6})-S- ;
- l'expression «groupe alcényle inférieur» signifie des groupes alcényle en C_{2-6} , tels que vinyle,
5 propényle, butényle, pentényle, hexényle et similaires ;
- l'expression «groupe alcényloxy inférieur» signifie des groupes (alcényle en C_{2-6})-O- ;
- l'expression «groupe cycloalkyle» signifie des
10 groupes cycloalkyle en C_{3-6} , tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et similaires ;
- l'expression «groupe aryle» signifie des groupes phényle, naphtyle, indanyle et indényle ;
- 15 - l'expression «groupe aryloxy» signifie des groupes aryl-O- ;
- l'expression «groupe ar-alkyle inférieur» signifie des groupes ar-alkyle en C_{1-4} , tels que benzyle, diphénylméthyle, trityle, phénéthyle et
20 similaires ;
- l'expression «groupe ar-alcoxy inférieur» signifie des groupes ar-(alkyl en C_{1-4})-O- ;
- l'expression «groupe ar-alkylthio inférieur» signifie des groupes aryl-(alkyl en C_{1-4})-S- ;
- 25 - l'expression «groupe alkylènedioxy inférieur» signifie des groupes alkylènedioxy en C_{1-4} , tels que méthylènedioxy, éthylènedioxy et similaires ;
- l'expression «groupe acyle inférieur» signifie des groupes acyle en C_{1-6} , tels que formyle,
30 acétyle, butyryle et similaires ;
- l'expression «groupe aroyle» signifie des groupes aryl -CO- ;
- l'expression «groupe alkylsulfonyl inférieur» signifie des groupes (alkyl en C_{1-6})-SO₂ ;
- 35 - l'expression «groupe arylsulfonyle» signifie des groupes aryle-SO₂- ;
- l'expression «groupe ar-alkylsulfonyle inférieur»

- signifie des groupes aryl-(alkyl en C₁₋₆)-SO₂- ;
- l'expression «groupe alkylsulfonyloxy inférieur» signifie des groupes (alkyl en C₁₋₆)-SO₂-O- ;
 - l'expression «groupe arylsulfonyloxy» signifie des groupes aryl-SO₂-O- ;
 - l'expression «groupe alkylsulfonylamino inférieur» signifie des groupes (alkyl en C₁₋₆)-SO₂-NH- ;
 - l'expression «groupe arylsulfonylamino» signifie des groupes aryl-SO₂NH- ;
 - l'expression «groupe di-alkyl inférieur-amino» signifie des groupes di-(alkyl en C₁₋₆)-NH- ; et
 - l'expression «groupe ammonio» signifie des groupes tri-alkyl inférieur-ammonio, tels que triméthylammonio, triéthylammonio ;
 - l'expression «groupe alcoxy inférieur carbonyle» signifie des groupes (alkyl en C₁₋₆)-O-CO- et similaires.

Les groupes protecteurs de groupe hydroxyle, de groupe carboxyle et de groupe amino comprennent les groupes protecteurs classiques de groupe hydroxyle, de groupe carboxyle et de groupe amino, qui sont décrits dans «Protective Groups in Organic Synthesis» par Theodora W. Green, 1981, John Wiley & Sons, Inc. En particulier, le groupe protecteur du groupe hydroxyle comprend, de façon spécifique, par exemple, les groupes alkyle inférieur, acyle inférieur et ar-alkyle inférieur, tels que benzyle ou tétrahydropyranyle substitué ou non-substitué.

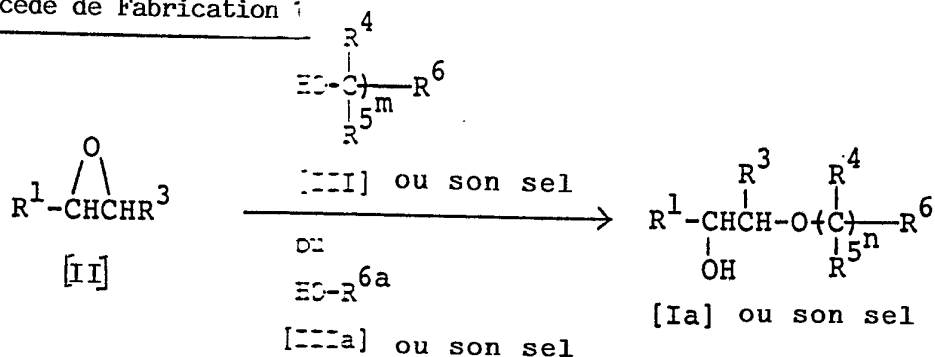
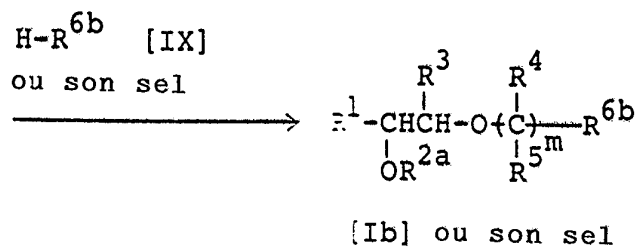
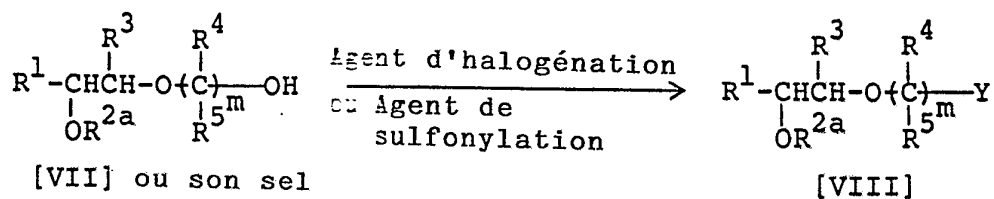
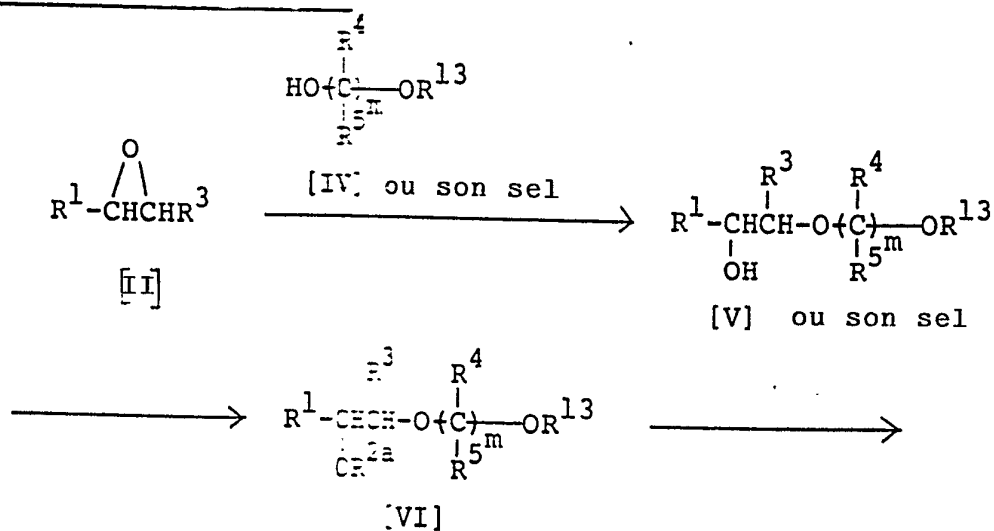
Les sels des dérivés d'éthanediol-1,2 représentés par la formule générale [I] peuvent être n'importe quels sels pharmaceutiquement acceptables. Ils comprennent, par exemple, les sels avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et similaires ; les sels avec des acides carboxyliques, tels que l'acide formique, l'acide

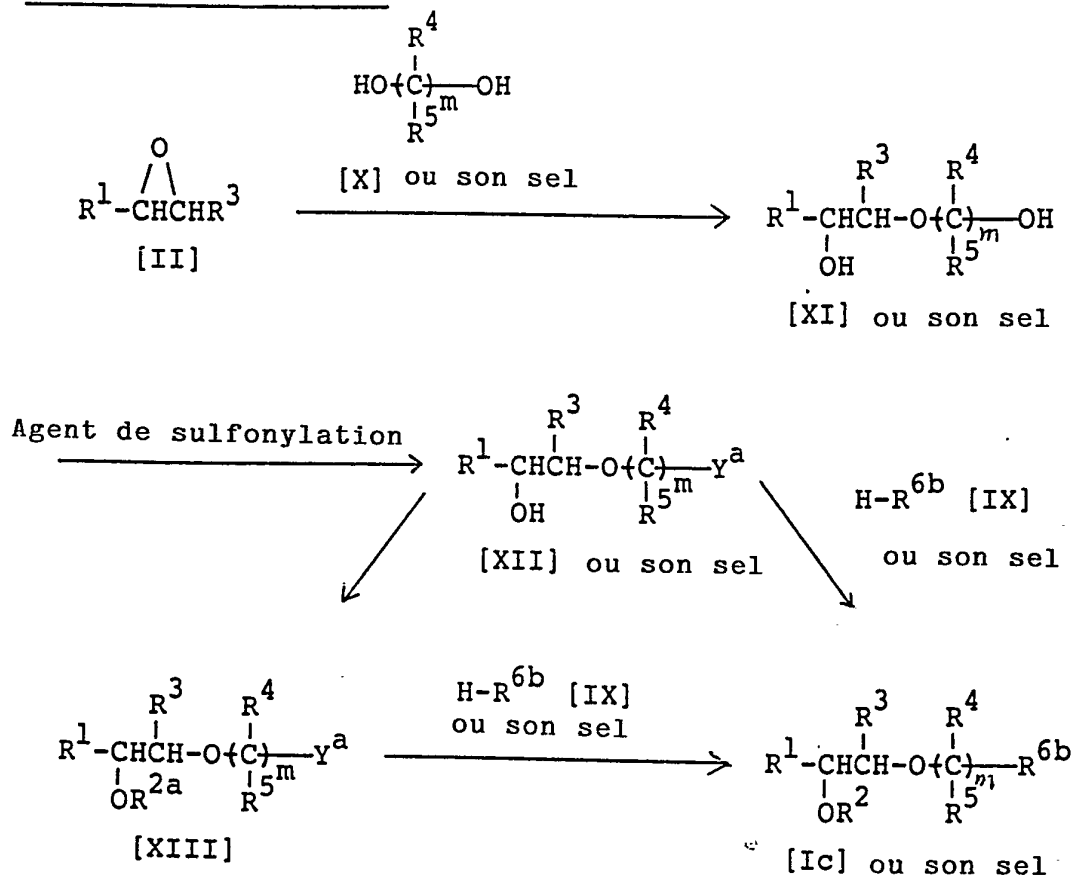
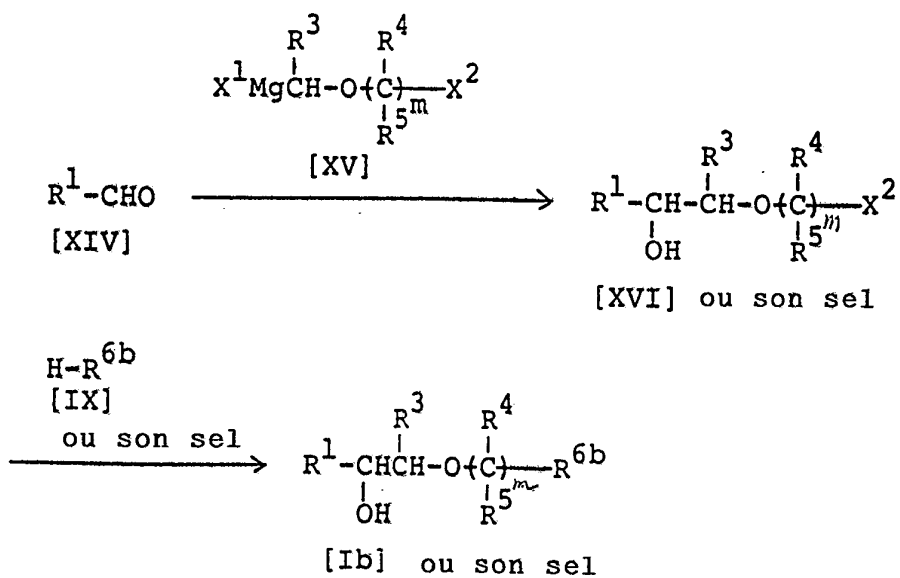
acétique, l'acide oxalique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide aspartique et similaires ; les sels avec des acides sulfoniques, tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluène-sulfonique, l'acide naphthalènesulfonique et similaires; et les sels avec des métaux alcalins, tels que le sodium, le potassium et similaires.

Lorsque les dérivés d'éthanediol-1,2 de formule générale [I] ou leurs sels présentent des isomères (par exemple, isomères optiques, isomères géométriques, tautomères), tous ces isomères sont compris dans la présente invention. Egalement, les hydrates, les solvates et toutes les formes cristallines des composés de la présente invention sont compris dans la présente invention.

Ensuite, on décrit un procédé de fabrication des dérivés d'éthanediol-1,2 de formule générale [I] ou de leurs sels.

Les dérivés d'éthanediol-1,2 de formule générale [I] ou leurs sels peuvent être obtenus par des procédés connus en soi ou leurs combinaisons appropriées, par exemple, par les procédés de fabrication suivants.

Procédé de Fabrication 1Procédé de Fabrication 2

Procédé de Fabrication 3Procédé de Fabrication 4

- Dans les schémas réactionnels ci-dessus,
- R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et n ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus ;
 - R^{2a} représente le même groupe protecteur d'hydroxyle que dans la définition de R^2 ;
 - R^{6a} représente le même groupe hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, que dans la définition de R^6 , à la condition que le groupe hétérocyclique présente une valence libre sur un atome de carbone formant le noyau hétérocyclique ;
 - R^{6b} représente le même groupe hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, que dans la définition de R^6 , à la condition que le groupe hétérocyclique contenant de l'azote présente une valence libre sur un atome d'azote formant le noyau hétérocyclique, ou un groupe amino substitué ou non-substitué ;
 - R^{13} représente le même groupe protecteur d'hydroxyle que dans la définition de R^2 ;
 - X^1 et X^2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'halogène ;
 - Y représente un groupe éliminable, tel qu'un atome d'halogène, un groupe alkylsulfonyloxy inférieur, un groupe arylsulfonyloxy ou similaires ;
 - Y^a représente un groupe arylsulfonyloxy ; et
 - m représente un nombre entier allant de 1 à 6.

Comme sels des composés des formules générales [III], [IIIa], [IV], [V], [VII], [IX], [X], [XI], [XII], [XVI], [Ia], [Ib], [Ic] et [Id], on peut mentionner les mêmes sels que les sels des composés de la formule générale [I].

Chacun des procédés de fabrication ci-dessus va maintenant être décrit.

Procédé de Fabrication 1

On fait réagir un composé de formule générale [II] avec un composé de formule générale [III], ou son sel, ou un composé de formule générale [IIIa], ou son sel, en présence ou en l'absence d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [Ia] ou son sel.

Le solvant à utiliser dans cette réaction peut être n'importe quel solvant à moins qu'il ait une influence défavorable sur la réaction. On peut mentionner, par exemple, des hydrocarbures aromatiques, tels que le benzène, le toluène, le xylène et similaires ; des sulfoxydes, tels que le diméthylsulfoxyde et similaires ; des amides, tels que le N,N-diméthylformamide et similaires ; et des éthers, tels que le tétrahydrofuranne, le dioxanne et similaires. Ces solvants peuvent être utilisés seuls ou en mélange de deux ou davantage. Il est également possible d'utiliser le composé de formule générale [III] ou [IIIa] en tant que solvant.

Comme base à utiliser de façon facultative, on peut mentionner, par exemple, l'hydrure de sodium, le sodium métallique et le tert.-butylate de potassium.

Dans la réaction, le composé de formule générale [III], ou son sel, ou le composé de formule général [IIIa] ou son sel, est utilisé en une quantité de 1-100 moles, de préférence, de 1-10 moles, par mole du composé de formule générale [II].

La base en tant que composant facultatif, est utilisée en une quantité de 0,01-1,2 mole par mole du composé de formule générale [II].

Cette réaction peut être effectuée habituellement à 20-150°C, de préférence, 70-90°C, pendant 1 minute à 24 heures, de préférence, 5 minutes à 5 heures.

Procédé de Fabrication 2

(1) On fait réagir un composé de formule générale [II] avec un composé de formule générale [IV], ou son sel, en présence ou en l'absence d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [V], ou son sel.

Cette réaction peut être effectuée de la même manière que celle décrite dans le Procédé de Fabrication 1.

Le composé obtenu de formule générale [V], ou son sel, peut être utilisé dans la réaction ultérieure sans être isolé.

(2) Le composé de formule générale [V], ou son sel, est soumis à une réaction classique de protection du groupe hydroxyle, pour obtenir un composé de formule générale [VI].

Le composé obtenu de formule générale [VI] peut être utilisé dans la réaction ultérieure sans être isolé.

Ensuite, le composé de formule générale [VI] est soumis à une réaction pour l'élimination sélective du groupe protecteur d'hydroxyle, pour obtenir un composé de formule générale [VII], ou son sel.

Le composé obtenu de formule générale [VII], ou son sel, peut être utilisé dans la réaction ultérieure sans être isolé.

Ces réactions peuvent être effectuées conformément à des méthodes connues en soi, par exemple, à la méthode décrite dans «Protective Groups in Organic Synthesis» [Theodora W. Green, 1981, John Wiley & Sons, Inc], ou à une méthode analogue à celle-ci.

La combinaison des groupes protecteurs d'hydroxyle (R^{13} et R^{2a}) à utiliser dans ces réactions peut être choisie d'une manière appropriée.

(3) On fait réagir le composé de formule générale [VII], ou son sel, avec un agent d'halogénéation ou un agent de sulfonylation, dans un solvant, en présence ou en l'absence d'une base, pour
5 obtenir un composé de formule générale [VIII].

Le solvant à utiliser dans la réaction peut être n'importe quel solvant, à moins qu'il ait une influence défavorable sur la réaction. On peut mentionner, par exemple, des hydrocarbures halogénés,
10 tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme et similaires ; des éthers, tels que le tétrahydrofuran, le dioxane et similaires ; des nitriles, tels que l'acétonitrile et similaires ; et des amides, tels que le N,N-diméthylformamide et similaires. Ces
15 solvants peuvent être utilisés seuls ou en mélange de deux ou davantage.

Comme base à utiliser de façon facultative, on peut mentionner, par exemple, des bases organiques et minérales, telles que la triéthylamine, la
20 diisopropyléthylamine, le diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]-undécène-7 (DBU), la pyridine, le tert.-butylate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'hydrure de sodium et similaires.

Comme agent d'halogénéation, on peut
25 mentionner, par exemple, l'oxychlorure de phosphore, l'oxybromure de phosphore, le trichlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle et similaires.

Comme agent de sulfonylation, on peut
30 mentionner, par exemple, le chlorure de méthane-sulfonyle, le chlorure de p-toluènesulfonyle et similaires.

Chacun parmi l'agent d'halogénéation, l'agent de sulfonylation et la base, en tant que composant
35 facultatif, est utilisé en une quantité d'au moins 1 mole, de préférence 1-2 moles, par mole du composé de formule générale [VII], ou de son sel.

Cette réaction peut être effectuée habituellement à une température allant de -10°C à 100°C , de préférence, de 0°C à 40°C , pendant 10 minutes à 30 heures.

- 5 Le composé obtenu de formule générale [VIII] peut être utilisé en tant que tel dans la réaction ultérieure sans être isolé.

(4) On fait réagir le composé de formule
10 générale [VIII] avec un composé de formule générale [IX], ou son sel, en présence ou en l'absence d'un catalyseur, en présence ou en l'absence d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [Ib], ou son sel.

15 Le solvant à utiliser dans la réaction peut être n'importe quel solvant, à moins qu'il ait une influence défavorable sur la réaction. On peut mentionner, par exemple, les mêmes solvants que ceux mentionnés au point 3) du Procédé de Fabrication 2.

20 Comme catalyseur à utiliser de façon facultative, on peut mentionner, par exemple, l'iodure de potassium, l'iodure de sodium et similaires.

 Le catalyseur est utilisé en une quantité de 0,1-1 mole par mole du composé de formule générale
25 [VIII].

 Comme base à utiliser de façon facultative, on peut mentionner par exemple, les mêmes bases que celles mentionnées au point (3) du Procédé de Fabrication 2.

30 Chacun parmi le composé de formule générale [XI], ou son sel, et la base, en tant que composant facultatif, est utilisé en une quantité d'au moins 1 mole, de préférence 1-20 moles, par mole du composé de formule générale [VIII].

35 Cette réaction peut être effectuée habituellement à $10-150^{\circ}\text{C}$, de préférence, $20-100^{\circ}\text{C}$, pendant 10 minutes à 20 heures.

Procédé de Fabrication 3

(1) On fait réagir un composé de formule générale [II] avec un composé de formule générale [X],
5 ou son sel, en présence ou en l'absence d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [XI], ou son sel.

Cette réaction peut être effectuée conformément à la même méthode que celle mentionnée au
10 Procédé de Fabrication 1.

(2) On fait réagir un composé de formule générale [XI], ou son sel, avec un agent de sulfonylation, dans un solvant, en présence ou en
15 l'absence d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [XII], ou son sel.

Le solvant à utiliser dans cette réaction peut être n'importe quel solvant, à moins qu'il ait une influence défavorable sur la réaction. On peut
20 mentionner, par exemple, les mêmes solvants que ceux mentionnés au point (3) du Procédé de Fabrication 2.

Comme base à utiliser de façon facultative, on peut mentionner, par exemple, les mêmes bases que celles mentionnées au point (3) du Procédé de
25 Fabrication 2.

Comme agent de sulfonylation, on peut mentionner, par exemple, le chlorure de p-toluène-sulfonyle et similaires.

Chacun parmi l'agent de sulfonylation et la
30 base en tant que composant facultatif, est utilisé en une quantité d'au moins 0,95 mole, de préférence, 1-2 moles, par mole du composé de formule générale [XI], ou de son sel.

Cette réaction peut être effectuée habituellement à une température de -10 à 100°C, de préférence, de 0°C à 40°C, pendant 10 minutes à 30 heures.
35

Le composé obtenu de formule générale [XII],

ou son sel, peut être utilisé dans la réaction ultérieure sans être isolé.

(3) Le composé de formule générale [XII], ou son sel, est soumis à une réaction classique de protection du groupe hydroxyle, pour obtenir un composé de formule générale [XIII].

La réaction peut être effectuée conformément à des méthodes connues en soi, par exemple, à la méthode décrite dans «Protective Groups in Organic Synthesis» [Theodora W. Green, (1981), John Wiley & Sons, Inc], ou à une méthode analogue à celle-ci.

Le composé obtenu de formule générale [XIII] peut être utilisé dans la réaction ultérieure sans être isolé.

(4) On fait réagir un composé de formule générale [XII], ou son sel, ou un composé de formule générale [XIII], avec un composé de formule générale [IX], ou son sel, en présence ou en l'absence d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [Ic], ou son sel.

Cette réaction peut être effectuée selon la même méthode que celle décrite au point (4) du Procédé de Fabrication 2.

Procédé de Fabrication 4

(1) On fait réagir un composé de formule générale [XIV] avec un composé de formule générale [XV], pour obtenir un composé de formule générale [XVI], ou son sel.

Le solvant à utiliser dans cette réaction peut être n'importe quel solvant, à moins qu'il ait une influence défavorable sur la réaction. On peut mentionner, par exemple, des éthers, tels que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxanne et

similaires ; et des hydrocarbures aromatiques, tels que le benzène, le toluène et similaires. Ces solvants peuvent être utilisés seuls ou en mélange de deux ou davantage.

5 Dans cette réaction, le composé de formule générale [XV] est utilisé en une quantité de 0,8-100 moles, de préférence, de 0,8-10 moles, par mole du composé de formule générale [XIV].

10 Cette réaction peut être effectuée habituellement à une température de -78°C à 100°C , de préférence, de -78°C à 50°C , pendant 5 minutes à 24 heures.

Le composé obtenu de formule générale [XVI], ou son sel, peut être utilisé dans la réaction
15 ultérieure sans être isolé.

A ce propos, le composé de formule générale [XV] à utiliser dans cette réaction peut être obtenu conformément à une méthode connue en soi, par exemple, la méthode décrite dans Bull. Soc. Chim. Fr., 1967
20 (5), pages 1533-40.

(2) On fait réagir le composé de formule générale [XVI], ou son sel, avec un composé de formule générale [IX], ou son sel, en présence ou en l'absence
25 d'une base, pour obtenir un composé de formule générale [Id], ou son sel.

Le solvant à utiliser dans cette réaction peut être n'importe quel solvant, à moins qu'il ait une influence défavorable sur la réaction. On peut
30 mentionner, par exemple, des hydrocarbures halogénés, tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme et similaires ; des éthers, tels que le tétrahydrofuranne, le dioxanne et similaires ; des alcools, tels que l'éthanol, le propanol, le butanol et similaires ;
35 des nitriles, tels que l'acétonitrile et similaires ; et des amides, tels que le N,N-diméthylformamide et similaires. Ces solvants peuvent être utilisés seuls

ou en mélange de deux ou davantage.

Comme base à utiliser de façon facultative, on peut mentionner, par exemple, les mêmes bases que celles mentionnées au point (3) du Procédé de

5 Fabrication 2.

Chacun parmi le composé de formule générale [IX], ou son sel, et la base, en tant que composant facultatif, est utilisé en une quantité d'au moins 1 mole, de préférence 1-20 moles, par mole du composé de
10 formule générale [XVI], ou de son sel.

Cette réaction peut être habituellement effectuée à 10-150°C, de préférence, 20-100°C, pendant 10 minutes à 20 heures.

15 Dans les procédés de fabrication ci-dessus, les réactifs ou la base peuvent être également utilisés en tant que solvant, selon la nature des réactifs ou de la base.

Dans les procédés de fabrication ci-dessus,
20 lorsque les composés de formules générales [II], [III], [IIIa], [IV], [V], [VI], [VII], [VIII], [IX], [X], [XI], [XII], [XIII], [XIV], [XV] et [XVI], présentent des isomères (par exemple, isomères optiques, isomères géométriques, tautomères), les
25 composés peuvent être utilisés sous n'importe quelle forme isomère. De plus, les composés peuvent être utilisés sous la forme d'hydrate, sous la forme de solvate ou sous n'importe quelle forme cristalline.

Lorsque les composés des formules générales
30 [II], [III], [IIIa], [IV], [V], [VI], [VII], [VIII], [IX], [XII], [XIII], [XIV], [XV], [XVI], [I], [Ia], [Ib], [Ic] et [Id] présentent un groupe hydroxyle, un groupe amino ou un groupe carboxyle, il est possible de protéger au préalable ces groupes par un groupe
35 protecteur classique et d'éliminer, après la réaction, le groupe protecteur si nécessaire, conformément à des méthodes connues en soi.

Les composés ainsi obtenus peuvent être soumis à des techniques classiques d'isolement et de purification, telles que la chromatographie sur colonne, la cristallisation, la distillation,
5 l'extraction et similaires.

On peut convertir les dérivés d'éthane-
diol-1,2 de la formule générale [I], ou leurs sels, en
d'autres dérivés d'éthanediol-1,2 de la formule
générale [I], ou leurs sels, en soumettant les
10 premiers dérivés à une combinaison appropriée de
réactions connues en soi telles qu'une réaction
d'oxydation, une réaction de réduction, une réaction
d'addition, une réaction d'acylation, une réaction
d'alkylation, une réaction de sulfonylation, une
15 réaction de désacylation, une réaction de
substitution, une réaction de déshydratation, une
réaction d'hydrolyse, et similaires.

Les composés de la formule générale [II],
qui sont les matières de départ pour l'obtention des
20 composés de la présente invention, peuvent être
obtenus par des procédés connus en soi, par exemple,
par le procédé décrit dans JACS, Vol. 87, page 1353
(1965) et par le procédé décrit dans Shin Jikken
Kagaku Koza, vol. 14, page 579 (1977), Maruzen.

25 Les composés de la présente invention,
lorsqu'ils sont utilisés en tant que médicaments,
peuvent être mélangés d'une manière appropriée avec
des excipients, tels qu'une charge, un support, un
diluant et similaires, et ils peuvent être placés sous
30 la forme de comprimés, capsules, poudres, granulés,
granulés fins, pilules, suspensions, émulsions,
liquides, sirops, injections, etc., conformément à des
méthodes classiques. Ces médicaments peuvent être
administrés par la voie orale ou parentérale. La voie
35 de dosage, la dose et le nombre d'administrations
peuvent varier d'une manière appropriée en fonction de
l'âge, du poids et des symptômes du patient, mais,

dans le cas d'une administration orale, on peut généralement administrer 0,01-500 mg du présent composé, par jour à un patient adulte, en une ou plusieurs fractions.

5 Les activités pharmacologiques de composés représentatifs de la présente invention vont maintenant être décrites.

Les numéros des composés d'essais utilisés dans les essais pharmacologiques suivants se
10 rapportent aux numéros des composés présentés dans les Exemples de Fabrication figurant dans ce qui suit.

1. Effet d'un composé d'essai sur l'hypoxie.

Un composé d'essai dissous dans du sérum
15 physiologique (10% mg/kg) a été administré par voie orale à des souris femelles ddY (âgées de 5-6 semaines, chaque groupe comprenant 10 souris). Une heure (ou 30 minutes) après l'administration, chaque souris a été placée dans une chambre en verre de
20 300 ml, et on a fait passer un mélange gazeux constitué par 4% d'oxygène et 96% d'azote à travers la chambre, à un débit de 5 litres/minute. On a mesuré le temps écoulé entre le moment où l'on a commencé à faire passer le gaz à travers la chambre jusqu'à la
25 mort de chacune des souris.

A un groupe de souris témoins, on a administré par voie orale du sérum physiologique seulement.

L'activité antihypoxique du composé d'essai
30 a été calculé à partir de la formule suivante :

$$\frac{\text{Temps moyen de survie des souris du groupe auquel on a administré le composé d'essai}}{\text{Temps moyen de survie des souris du groupe témoin}} \times 100 (\%)$$

35

Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

09000162

Tableau 1

Composé N°	Activité antihypoxique (%)	Composé N°	Activité antihypoxique (%)
1	155	48	160
2	119	49	151
3	245*	54	137
9	113	55	207
14	184*	56	182
15	194*	58	133
16	116	61	184*
19	168*	62	127
23	241*	67	247*
27	201*	71	147
33	224*	83	177*
34	221	84	175*
36	139	86	130*
37	148	87	179
42	194	89	156*
46	150*	92	169
47	165*	95	164

Tableau 1 (suite)

Composé N°	Activité antihypoxique (%)	Composé N°	Activité antihypoxique (%)
96	176*	204	176*
97	138*	207	136*
98	164*	208	242*
100	171*	209	148*
102	140*	211	177*
104	160*	213	149
119	175*	215	197
120	162*	218	157*
121	149*	219	222*
122	142*	220	183*
123	140*	221	183*
125	172*	222	152*
126	172*	223	149*
129	158*	224	155
131	167*	225	157*
132	133*	228	144
134	201*	229	123
137	163*	230	177
139	162*	231	246
151	182	232	150
152	180	236	177
153	185	237	149
167	165	238	123
180	176*	239	150
181	132	243	159
187	153*	246	128
188	144*	247	124
195	176*	250	145*
197	164*	251	186*
203	177*	252	190*

Tableau 1 (suite)

Composé N°	Activité antihypoxique (%)	Composé N°	Activité antihypoxique (%)
256	154	342	157*
259	155*	343	160*
260	124	344	268*
261	126	345	185*
271	150*	347	162*
272	185*	348	251*
279	198	349	209
282	160*	350	147*
283	183	353	132*
289	157*	357	189*
302	182*	358	211*
303	168	365	155*
309	198*	368	135*
312	221*	369	143*
313	154*	375	156*
320	212*	377	221*
325	217*	383	293*
327	160*	385	161*
330	242*	386	169*
332	230*	387	228*
334	246*	388	213*
336	224*	390	248*
337	309*	394	241*
338	144*	396	316*
339	131*	398	171*
340	163*	405	137*

Remarque : * Les souris ont été placées dans la chambre
30 minutes après l'administration, au lieu
d'une heure après l'administration.

2. Effet des composés d'essai sur l'amnésie

(1) Amnésie induite par choc électroconvulsif (ECS).

5

Un composé d'essai dissous dans du sérum physiologique a été administré par voie intrapéritonéale à des souris mâles ddY (âgées de 5-6 semaines, chaque groupe comprenant 10 souris). L'épreuve d'acquisition de la tâche d'évitement passif a été effectuée 1 heure après l'administration. Chaque souris a été placée dans le compartiment clair d'un appareil d'évitement passif du type à traversée de deux compartiments, consistant en un compartiment clair et en un compartiment sombre (MPA-100M, fabriqué par Muromachi Kikai). Lorsque la souris pénètre dans le compartiment sombre, la porte à guillotine du compartiment sombre était fermée ; au bout de 0,5 seconde, un choc impossible à éviter (1,6 mA, 3 secondes) était délivré par le fond. Immédiatement après, un ECS (25 mA, 0,5 seconde) était appliqué à travers les deux yeux de la souris. Au bout de 24 heures, dans l'épreuve de rétention, la souris était placée à nouveau dans le compartiment clair, et l'état latent de réponse pour que la souris pénètre dans le compartiment sombre était mesuré. Si la souris évitait d'entrer pendant plus de 300 secondes, un score plafond de 300 secondes lui était attribué.

Un groupe de souris témoins, auquel on avait administré par voie intrapéritonéale du sérum physiologique seulement, a également été soumis de la même manière à la mesure de l'état latent de réponse.

L'activité anti-amnésique est la valeur moyenne des états latents de réponse des 10 souris et exprimée par les symboles suivants:

09000162

27

- : 0-60 secondes
 + : 61-100 secondes
 ++ : 101-150 secondes
 +++ : 151-300 secondes.

5

Les résultats sont présentés dans le
 Tableau 2.

Tableau 2

10

15

20

25

30

35

Composé N°	Dosage (mg/Kg)	Activité antiannésique
2	3	+
3	3	+++
8	3	+
15	3	+++
19	3	+
23	10	+
29	3	+
44	10	++
48	3	++
52	3	+
53	3	+++
58	10	++
61	3	++
67	3	++
70	3	++
76	3	++
78	3	++
115	3	++
159	3	+
160	3	++
170	3	++
176	3	++
189	3	+++

Tableau 2 (suite)

5	228	10	+
	229	3	+
	235	10	++
	237	3	++
	239	10	+
10	243	3	++
	252	3	+++
	261	3	+
	266	3	++
	315	3	++
15	316	3	+
	319	10	++

(2) Effet des composés d'essai sur l'amnésie induite par le cycloheximide

20 Il a été rapporté par Yamazaki et al.
[Drugs, Mind and Action, vol. 3, pages 127-136 (1983)]
que le cycloheximide contrarie le processus de
recouvrement de la mémoire de la souris. L'essai
suivant a donc été effectué.

25 Un essai a été effectué conformément à la
méthode décrite dans «Drugs, Mind and Action,
vol. 3, pages 127-136 (1983)» et «Folia Pharmacologica
Japonica, vol. 89, pages 243-252 (1987)».

30 Comme appareil d'essai, on a utilisé une
boîte d'entraînement à l'évitement passif du type à
descente. C'était une boîte en résine acrylique noire
de 22 cm x 22 cm x 11 cm (hauteur), dont la partie de
plancher consistait en une grille en acier inoxydable
et qui présentait à l'un des coins de la grille de
35 plancher, une plate-forme de 7 cm x 7 cm x 2 cm
(hauteur).

Du cycloheximide a été dissous dans du sérum

physiologique, et injecté par voie sous-cutanée à raison de 120 mg/kg à des souris mâles ddY (âgées de 5-6 semaines, chaque groupe comprenant 10 souris). Dans une épreuve d'acquisition, 15 minutes après

5 l'administration, chaque souris a été placée sur la plate-forme de l'appareil d'essai ci-dessus. Dès que la souris descendait de la plate-forme, un courant de 2 mA était délivré pendant 2 secondes, après quoi la souris était immédiatement ramenée à sa cage de

10 refuge. Un essai de rétention a été effectué 24 heures après l'acquisition. A chaque souris qui avait été traitée par le cycloheximide, on a administré par voie orale un composé d'essai dissous dans du sérum physiologique ; 30 minutes après l'administration, la

15 souris était à nouveau placée sur la plate-forme, et l'état latent de réponse pour que la souris descende était mesuré. Si la souris évitait de descendre pendant plus de 300 secondes, un score plafond de 300 secondes lui était attribué.

20 Un groupes de souris témoins, auquel seul du sérum physiologique avait été administré par voie orale, a également été soumis à la mesure de l'état latent de réponse, de la même manière.

L'activité anti-amnésique a été considérée comme

25 étant la valeur moyenne des états latents de réponse des 10 souris et exprimée par les symboles suivants :

- : 0-60 secondes
- + : 61-100 secondes
- 30 ++ : 101-150 secondes
- +++ : 151-300 secondes.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3

Composé N°	Dosage (mg/Kg)	Activité antiannésique
1	3	++
7	10	+
9	10	+
14	3	+++
15	3	+++
16	10	+
25	3	+
28	10	+
42	3	+
48	3	++
49	3	++
54	3	++
56	3	+
60	3	+++
65	3	++
82	3	++
83	3	+
84	10	++
100	3	++
110	10	++
112	3	+++
113	3	++
115	3	+++
147	3	+++
151	3	+++
153	3	++
165	10	+
178	3	+++

Tableau 3 (suite)

181	10	++
194	3	+
196	3	+++
219	3	+
220	10	++
221	10	+
228	3	++
229	10	++
230	3	+
232	10	++
233	3	+
234	3	+
235	3	+++
238	3	+
240	3	+
241	3	++
242	3	++
244	3	++
245	10	++
246	3	++
248	3	++
251	3	+++
252	30	+++
257	3	+
260	3	+
261	3	+++
262	3	+
263	10	+
266	30	+
280	10	+
312	10	+
317	3	++
320	3	++

Tableau 3 (suite)

5	324	10	++
	325	10	++
	333	3	+
	334	3	+
	338	3	++
10	339	10	+
	340	3	+
	341	3	+
	343	10	++
	346	3	+
15	350	3	++
	351	3	+
	352	3	++
	353	3	+
	358	10	++
20	360	10	+
	365	3	+
	367	3	+++
	368	3	+
	Témoin	-	-

3. Activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase

25

Un essai a été conduit conformément à la méthode d'Ellman et al. [Biochem. Pharmacol., vol. 7, pages 88-95, 1961].

Autrement dit, de l'acétylthiocholine (en tant que substrat a été ajoutée à une solution de tampon phosphate contenant du dithio-5,5' bis-(acide nitro-2 benzoïque (DTNB), un composé d'essai, et un homogénat de cerveau de souris (en tant que source d'acétylcholinestérase). Le mélange résultant a été incubé, et la quantité d'acide thio-5 nitro-2 benzoïque résultant a été mesurée par photométrie à 412 nm.

L'activité inhibitrice sur l'acétylcholin-
estérase du composé d'essai a été exprimée par
l'inhibition (%) lorsque la concentration finale du
composé d'essai était de 10 µg/ml.

5 Les résultats sont présentés dans le
Tableau 4.

Tableau 4

10

15

20

25

30

Composé N°	Inhibition (%)	Composé N°	Inhibition (%)
6	13	78	90
30	22	83	93
34	26	86	50
37	45	89	44
38	36	90	52
40	26	97	38
47	38	103	36
48	51	113	45
54	83	165	24
55	22	182	38
58	45	190	76
60	71	222	83
61	89	223	74
62	78	224	36
65	62	225	43
67	90	228	30
70	91	230	25
71	87	233	59
72	92	237	44
73	89	239	22

35

Tableau 4 (suite)

	Composé N°	Inhibition (%)	Composé N°	Inhibition (%)
5	241	31	341	61
	246	30	342	67
	247	26	350	42
	260	43	352	26
10	302	38	372	30
	31	30	377	23
	322	20	386	47
	329	45	405	59
	336	21		

15

4. Toxicité aiguë

Un composé d'essai dissous dans du sérum physiologique a été administré par voie intraveineuse à un groupe de 3 souris mâles ddY (âgées de 5-6 semaines), pour examiner la toxicité aiguë du composé d'essai.

Comme résultat, les composés d'essais n° 1, 2, 3, 6, 8, 9, 15, 16, 25, 30, 33, 34, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 53, 54, 65, 67, 70, 71, 112, 119, 120, 126, 132, 147, 151, 159, 160, 170, 176, 178, 182, 190, 194, 209, 219, 220, 221, 229, 235, 236, 240, 251, 256, 279, 283, 309, 312, 313, 315, 316, 319, 325, 327, 337, 360, 368, 369, 375, 377, 385, 390 et 396 n'ont donné aucun cas de mort à une dose de 50 mg/kg.

Les résultats d'essais ci-dessus montrent aisément que les composés de la présente invention ont une activité antihypoxique, une activité anti-amnésique et une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase qui sont excellentes, et qu'ils possèdent une faible toxicité.

Des résultats ci-dessus, on déduit

aisément que les agents d'amélioration de la fonction
cérébrale de la présente invention sont utiles pour le
traitement de la démence cérébro-vasculaire, de la
démence sénile, de la démence d'Alzheimer, des
5 séquelles de l'encéphalopathie ischémique et de
l'apoplexie cérébrale.

Les procédés de fabrication des composés de
la présente invention sont maintenant décrits d'une
manière spécifique à l'aide d'Exemples de Fabrication.

10 Dans les Exemples de Fabrication, le rapport
de mélange de l'éluant est en volume dans tous les cas
et, comme support en chromatographie sur colonne, on a
utilisé un gel de silice (Kieselgel 60, Art. 7734)
fabriqué par Merck Co.

15 Les abréviations utilisées dans les Exemples
de Fabrication ont les significations suivantes :

	Me	: méthyle,
	Et	: éthyle,
	i-Pr	: isopropyle,
20	t-Bu	: tert.-butyle,
	Ac	: acétyle,
	Ph	: phényle,
	DPM	: diphénylméthyle,
	Bz	: benzyle,
25	Tr	: trityle,
	IPA	: alcool isopropylique,
	IPE	: éther diisopropylique,
	PTS	: acide p-toluènesulfonique.

30 Dans les phrases et tableaux suivants, les
substances indiquées entre crochets désignent des
solvants utilisés dans la recristallisation.

Exemple de Fabrication 1

35 (1) Un mélange de 10,8 g de (L)-benzoylcystine,
1,6 g de borohydrure de lithium, 2,4 g de tert.-
butanol et 180 ml de tétrahydrofuranne a été porté au

reflux pendant 1 heure, puis refroidi à -60°C . On y a ajouté 6,1 g de bromure de benzyloxy-4 phénacyle. Le mélange a été agité pendant 30 minutes à la même température et encore pendant 3 heures à une

5 température allant de -40°C à -30°C . Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 100 ml d'eau et 200 ml d'éther diéthylique. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution

10 aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène), pour

15 obtenir 2,8 g de (S)-(benzyloxy-4 phényl)-1 bromo-2 éthanol.

(2) 2,8 g de (S)-(benzyloxy-4 phényl)-1 bromo-2 éthanol ont été dissous dans un solvant mélangé de

20 20 ml de méthanol et 10 ml de tétrahydrofuranne. A la solution, on a ajouté une solution de 0,8 g d'hydroxyde de potassium dissous dans 4 ml d'eau, avec refroidissement par de la glace. Le mélange a été agité pendant 5 minutes à la même température et

25 encore pendant 10 minutes à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50 ml d'éther diéthylique et 50 ml d'un mélange eau-glace. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 25 ml d'éther diéthylique.

30 L'extract a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a

35 été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 1,4 g de (S)-(benzyloxy-4 phényl)-2 oxiranne.

Point de fusion : 56-61°C

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +5,2^\circ$ (C=2, CHCl₃)

Les composés suivants ont été obtenus de la
5 même manière.

- le (S)-(méthyl-3 phényl)-2 oxiranne

$[\alpha]_D^{25} = +15,7^\circ$ (C=2, CHCl₃)

10 - le (S)-(phénoxy-4 phényl)-2 oxiranne

$[\alpha]_D^{25} = +12,5^\circ$ (C=4, CHCl₃)

Exemple de Fabrication 2

15 (1) Une solution de 23 g de (+)-diisopino-
camphénylchloroborane dissous dans 30 ml de
tétrahydrofurane a été refroidie à -25°C. On y a
ajouté 12 g de bromure de benzyloxy-4 phénacyle. Le
mélange résultant a été agité pendant 4 heures à une
20 température allant de -20°C à -15°C. Le mélange
réactionnel a été ajouté à un mélange de 150 ml
d'éther diéthylique et 100 ml d'un mélange eau-glace.
La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau
et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium,
25 dans cet ordre, puis séchée sur sulfate de magnésium
anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation
sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été
purifié par chromatographie sur colonne (éluant :
hexane : toluène = 1:2), pour obtenir 6,8 g de (R)-
30 (benzyloxy-4 phényl)-1 bromo-2 éthanol.

(2) 6,0 g de (R)-(benzyloxy-4 phényl)-1 bromo-2
éthanol ont été dissous dans un solvant mélangé de
50 ml de méthanol et 25 ml de tétrahydrofurane. On y
35 a ajouté une solution de 1,5 g d'hydroxyde de
potassium dissous dans 5 ml d'eau, avec refroidis-
sement par de la glace. Le mélange a été agité

pendant 5 minutes à la même température et encore pendant 10 minutes à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 100 ml d'éther diéthylique et 100 ml d'un mélange eau-
 5 glace. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 50 ml d'éther diéthylique. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse
 10 saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 3,7 g de (R)-(benzyloxy-4 phényl)-2 oxiranne.

15 Point de fusion : 58-67°C
 Rotation optique : $[\alpha]_D^{26} = -14,4^\circ$ (C=2, CHCl₃)

Les composés suivants ont été obtenus de la même manière.

- 20 - le (R)-(méthyl-3 phényl)-2 oxiranne
 $[\alpha]_D^{27} = -18,6^\circ$ (C=2, CHCl₃)
- le (R)-(phénoxy-4 phényl)-2 oxiranne
 25 $[\alpha]_D^{25} = -11,3^\circ$ (C=2, CHCl₃)

Exemple de Fabrication 3

3,4 g de tert.-butylate de potassium ont été
 30 ajoutés à 31 ml de (N,N-diméthylamino)-2 éthanol. Le mélange résultant a été chauffé à 80°C. On y a ajouté goutte à goutte 7,7 g de (fluoro-3 phényl)-2 oxiranne en l'espace de 40 minutes. Le mélange a été agité pendant 3 heures à la même température. Le mélange
 35 réactionnel a été ajouté à un mélange de 200 ml d'un mélange eau-glace et 200 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée. A la couche

organique, on a ajouté 50 ml d'eau. Le mélange a été ajusté à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée et mélangée avec 100 ml de chloroforme. Le mélange résultant a été ajusté à
5 pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par
10 chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol = 5/1). Le produit huileux résultant a été dissous dans 25 ml d'acétone. Du chlorure d'hydrogène gazeux a été insufflé dans la solution. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés
15 avec de l'acétone, et séchés pour obtenir 3,1 g de chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (fluoro-3 phényl)-1 éthanol (composé n° 1).

Point de fusion : 164-165°C [EtOH]

20 Les composés présentés dans le Tableau 5 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 5, R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, na et nb représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante

25

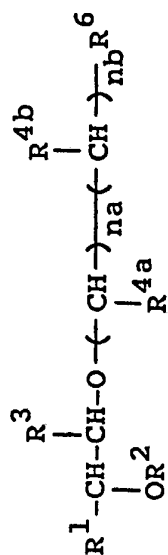


Tableau 5

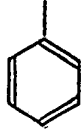
Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁶	na	nb	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
2		H	H	H	H		1	1	HCl	184-185 [EtOH]
3 ^{*a}	" (Forme R)	"	"	"	"	"	"	"	"	174,5-175 [Me ₂ CO- EtOH]

Tableau 5 (suite)

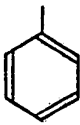
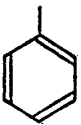
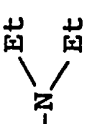
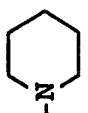
4 ^{*b}	 (Forme S)	H	H	H	H	H	H		1	1	HCl	174, 5-175 [Me ₂ CO- EtOH]
5		"	"	"	"	"	"		"	"	-	Huileux
6	"	"	"	"	"	"	"		"	"	HCl	173-174 [EtOH- Et ₂ O]
7	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	163, 5-164, 5 [EtOH- Et ₂ O]

Tableau 5 (suite)

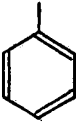
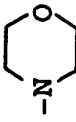
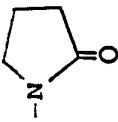
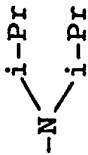
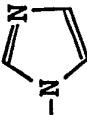
8		H	H	H	H	H	H	H		1	1	HCl	153-154,5 [EtOH- Et ₂ O]
9	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	-	Huileux
10	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	"
11	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	"

Tableau 5 (suite)

[illegible]

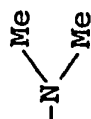
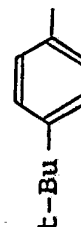
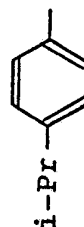
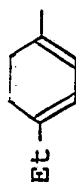
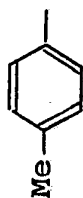
[illegible]

Tableau 5 (suite)

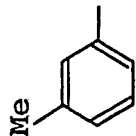
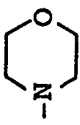
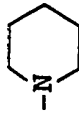
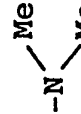
20		H	H	H	H	H	H	H		1	1	HCl	141-143 [EtOH- Et ₂ O]
21	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	136,5 137,5 [EtOH- Et ₂ O]
22	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	-	Huileux
23	"	"	"	"	"	"	"	"		2	2	"	"

Tableau 5 (suite)

[illegible]

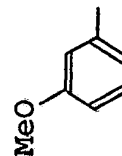
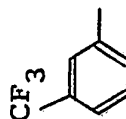
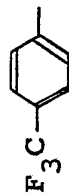
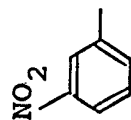
[illegible]

Tableau 5 (suite)

[illegible]

Tableau 5 (suite)

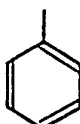
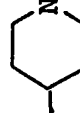
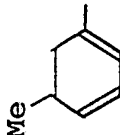
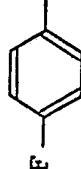
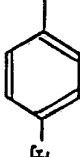
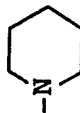
60		H	H	H	H		1	1	-	Huileux
61		"	"	"	"	"	"	"	"	"
62		"	"	"	"	"	"	"	"	50-52
63		"	"	"	"		"	"	HCl	160-161 [EtOH- Et ₂ O]

Tableau 5 (suite)

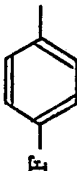
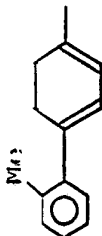
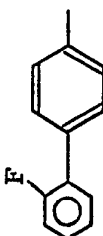
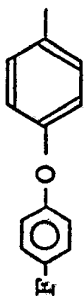
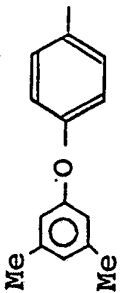
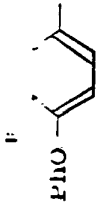
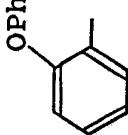
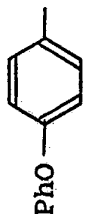
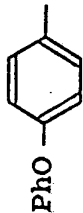
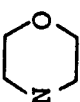
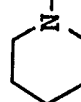
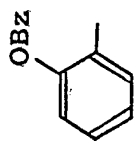
64		H	H	H	H			1	1	HCl	151-152, 5 [EtOH-Et ₂ O]
65		"	"	"	"			"	"	"	223-225 [EtOH-IPA]
66		"	"	"	"			"	"	"	215-216 [MeOH-EtOH]
67		"	"	"	"			"	"	"	180, 5-181, 5 [MeCN]

Tableau 5 (suite)

72		H	H	H	H	-N<Me Me	1	1	HCl	171-172 [IPA]
73		"	"	"	"	"	"	"	"	147, 5-148, 5 [IPA]
74		"	"	"	"	"	"	"	"	147, 5-148, 5 [Me ₂ CO- Et ₂ O]
75		"	"	"	"	"	2	"	-	Huileux

09000162

Tableau 5 (suite)

76		H	H	H	H	H	H	-N- 	1	1	HCl	160-160,5 [IPA]
77	"	"	"	"	"	"	"	-N- 	"	"	"	192,5-193 [MeCN]
78	"	"	"	"	"	"	"	N-Bz 	"	"	-	Huileux
79		"	"	"	"	"	"	-N(Me) ₂	"	"	HCl	124-125 [MeCN]

[illegible]

09000162

Tableau 5 (suite)

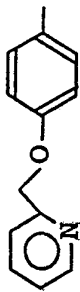
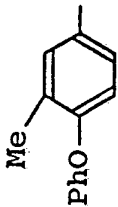
84		H	H	H	H	H	H	H	-N(Me) ₂	1	1	2HCl	157-158 [EtOH]
85		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	HCl	161-162, 5 [IPA]
86		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	2HCl	157, 5-159, 5 [EtOH]
87		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	HCl	172-173 [IPA]

Tableau 5 (suite)

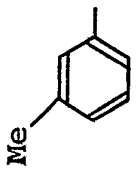
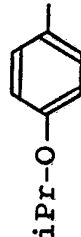
88		H	H	H	H	H	H	-N(Et) ₂	1	1	-	Huileux
89		"	"	"	"	"	"	-N(Me) ₂	"	"	HCl	223, 5-243, 5 [EtOH]
90		"	"	"	"	"	"	-N(Et) ₂	"	"	-	Huileux
91		"	"	"	"	"	"	-N(Me) ₂	"	"	HCl	204, 5-205 [EtOH- Me ₂ CO]

Tableau 5 (suite)

92		H	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{-N-} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	1	1	HCl	168, 5-169 [EtOH- AcOEt]
93		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	193-194 [EtOH- AcOEt]
94		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	154, 5-156 [MeCN]
95		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	168, 5-169, 5 [EtOH- AcOEt]

Tableau 5 (suite)

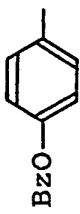
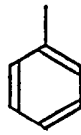
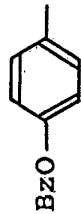
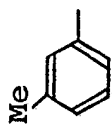
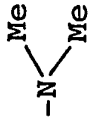
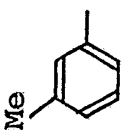
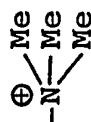
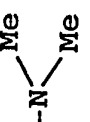
100		H	H	H	H	H	-N	1	1	HCl	170-170, 5 [EtOH- Me ₂ CO]
101		"	"	"	"	"	-N(Me) ₂	"	"	"	199-199, 5 [EtOH]
^{Xd} 102		"	"	"	"	"	-NH ₂	"	"	1/2 Acide fumarique	181-182, 5
^{*e} 103	 (Forme R)	"	"	"	"	"	-N(Me) ₂	"	"	HCl	194-194, 5 [EtOH- Me ₂ CO]

Tableau 5 (suite)

104 ^{*f}	 (Forme R)	H	H	H	H	H	H	H	H		1	1	HCl	164-165 [EtOH- Me ₂ CO]
105 ^{*g}	 (Forme R)	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	193-194 [MeCN]
106 ^{*h}		"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	1/2 Acide naphta- lène-di- sulfo- nique-1,5	Amorphe
107 ^{*i}	 (Forme S)	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	HCl	195-196 [EtOH- Me ₂ CO]

0900016209000162

Tableau 5 (suite)

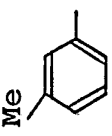
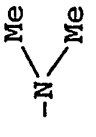
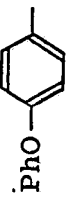
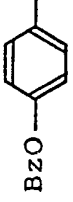
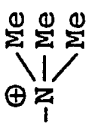
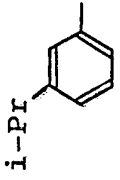
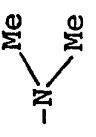
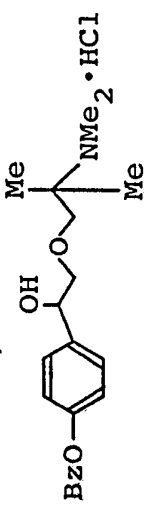
108 ^{*j}	 (Forme S)	H	H	H	H	H	H	H		1	1	HCl	163-164, 5 [EtOH- Me ₂ CO]
109 ^{*k}	 (Forme S)	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	187, 5-188, 5 [MeCN]
110 ^{*h}		"	"	"	"	"	"	"		"	"	1/2 Acide naphta- lène di- sulfo- nique-1,5	168-170 (décomp.)
111		"	"	"	"	"	"	"		"	"	-	Huileux

Tableau 5 (suite)

112		171-173 [EtOH- Et ₂ O]
-----	---	---

*a : Rotation optique : 41,1° (27°C, C=3, MeOH)

*b : Rotation optique : +43,3° (24°C, C=3, EtOH)

*c : Obtenu par traitement du composé n° 81 par l'acide p-toluènesulfonique.

*d : Un groupe trityle a été utilisé comme groupe protecteur d' amino.

*e : Rotation optique : -38,9° (28°C, C=1,5, MeOH)

*f : Rotation optique : -45,8° (25°C, C=1,5, MeOH)

*g : Rotation optique : -38,5° (25°C, C=1,5, EtOH)

*h : Obtenu par réaction d'une mole de la forme diméthylamino avec 0,5 mole de naphthalédisulfonate-1,5 de diméthyle.

*i : Rotation optique : +37,3° (23°C, C=1,5, MeOH)

*j : Rotation optique : +40,2° (23°C, C=1,5, MeOH)

*k : Rotation optique : +28,4° (23°C, C=1,5, EtOH)

Exemple de Fabrication 4

Un mélange de 5,00 g de benzyl-1 hydroxy-4
pipéridine, 1,97 g de tert.-butylate de potassium et
5 4 ml de diméthylsulfoxyde a été chauffé à 80°C. On y
a ajouté goutte à goutte 2,10 g dioxyde de styrène en
l'espace de 40 minutes. Le mélange résultant a été
agité pendant 3 heures à la même température. Le
mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de
10 100 ml d'un mélange eau-glace et 80 ml d'acétate
d'éthyle. Le mélange a été ajusté à pH 11,5 avec de
l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été
séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse
saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et
15 séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a
été éliminé par distillation sous pression réduite.
Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromato-
graphie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol
= 10/1). Le produit huileux résultant a été dissous
20 dans 8 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté 1 ml
d'une solution 6N chlorure d'hydrogène sec -éthanol et
20 ml d'éther diéthylique. Le mélange a été agité
pendant 30 minutes à la température ambiante.. Les
cristaux résultants ont été recueillis par filtration,
25 lavés avec un mélange de 2 ml d'éthanol et 2 ml
d'éther diéthylique, et séchés pour obtenir 930 mg de
chlorhydrate de (benzyl-1 pipéridinyloxy-4)-2 phényl-1
éthanol (composé n° 113).

Point de fusion : 193-195°C

30

Les composés présentés dans le Tableau 6 ont
été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 6, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ et n
représentent chacun un substituant ou un nombre entier
35 utilisé dans la formule suivante :

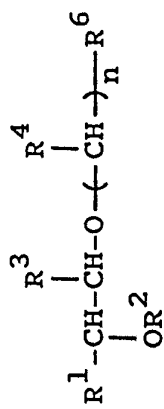


Tableau 6

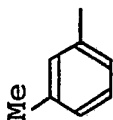
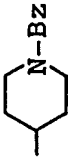
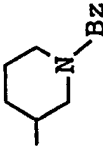
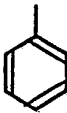
Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sol d'addition	Point. de fusion (°C)
114		H	H	-		0	HCl	180-181, 5 [IPA]
115	"	"	"	"		"	"	202-204
116		"	"	"		"	-	119-120

Tableau 6. (suite)

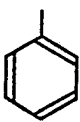
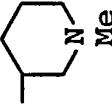
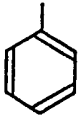
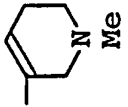
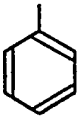
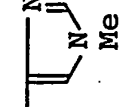
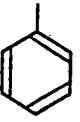
117		H	H	H		1	HCl	153-155 [Me ₂ CO- EtOH]
118		"	"	"		"	"	Huileux
119		"	"	"		"	-	92-95
120		"	"	"		"	HCl	Huileux

Tableau 6 (suite)

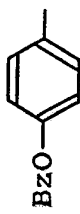
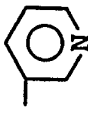
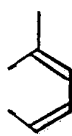
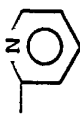
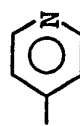
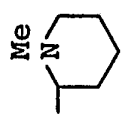
121		H	H	H		1	-	78-81 [AcOEt-IPE]
122		"	"	"		"	HCl	129,5-131,5 [AcOEt-IPE]
123	"	"	"	"		"	"	157,5-159,5
124	"	"	"	"		"	"	137-138,5 [Me ₂ CO]

Tableau 6 (suite)

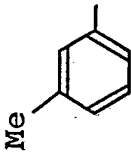
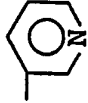
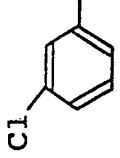
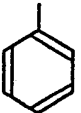
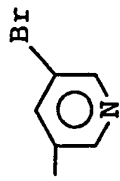
125		H	H	H	H		1	HCl	Huileux
126		"	"	"	"	"	"	"	"
127		"	"	"	"		"	"	"
128	"	"	"	"	"		"	-	"

Tableau 6 (suite)

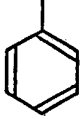
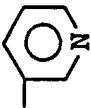
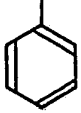
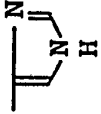
129*1	 (Forme S)	H	H	H		1	-	61-61,5 [EtOH-IPE]
130*2	// (Forme R)	"	"	"	"	"	"	61-61,5 [EtOH-IPE]
131		"	"	"	"	"	"	71,5-72 [EtOH-IPE]
132*3		"	"	"		"	"	118-119,5

Tableau 6 (suite)

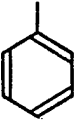
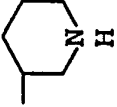
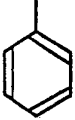
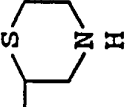
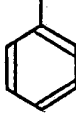
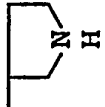
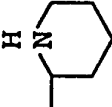
133*3		H	H	H		1	HCl	147, 5-149 [IPA- AcOEt]
134*3	 (Forme 1R)	"	"	"		"	"	Huileux
135*3		"	"	"		"	"	104, 5-106, 5 [IPA- AcOEt]
136*3	//	"	"	"		"	"	220-221 [EtOH- AcOEt]

Tableau 6 (suite)

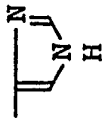
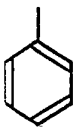
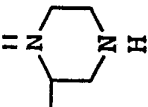
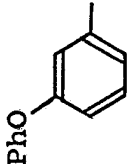
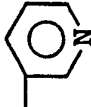
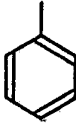
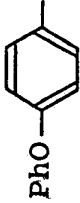
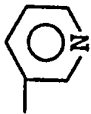
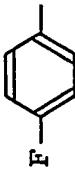
137*3		H	H	H			1	-	154-156 [IPA- AcOEt]
138		"	"	"	"		"	2HCl	241-242 (décomp)
139		"	"	"	"		"	-	53, 5-54, 5 [Et ₂ O]
140		"	"	"	"	"	3	"	Huileux

Tableau 6 (suite)

141		H	H	H		1	-	84, 5-85, 5 [EtOH-IPE]
142		"	"	"	"	"	"	65, 5-66, 5 [EtOH-IPE]
143		"	"	"	"	"	"	68-69 [EtOH-IPE]

Remarques : *1 : Rotation optique : +23,3° (25°C, C=1, MeOH)

*2 : Rotation optique : -22,5° (25°C, C=1, MeOH)

*3 : On a effectué la réaction en utilisant un groupe trityle comme groupe protecteur d' amino.

*4 : On a effectué la réaction en utilisant un groupe formyle comme groupe protecteur d' amino.

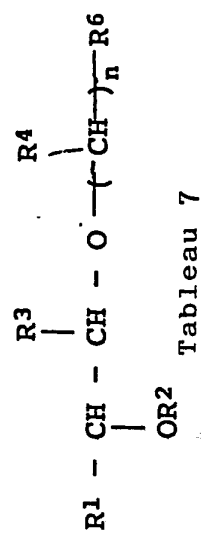
Exemple de Fabrication 5

(1) Un mélange de 4,30 g de benzyl-4 hydroxyméthyl-2 morpholine, 930 mg de tert.-butylate de potassium et 4 ml de diméthylsulfoxyde a été
5 chauffé à 80°C. On y a ajouté goutte à goutte 2,5 g d'oxyde de styrène en l'espace de 20 minutes. Le mélange résultant a été agité pendant 2 heures à la même température. Le mélange réactionnel a été ajouté
10 à un mélange de 30 ml d'éther diéthylique et 30 ml d'un mélange eau-glace. La couche organique a été séparée et mélangée avec 10 ml d'eau. Le mélange a été ajusté à pH 2,1 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée et mélangée avec 30 ml
15 d'éther diéthylique. Le mélange a été ajusté à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a
20 été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène, acetate d'éthyle = 1/1), pour obtenir 2,00 g de p-phenyl-1[(benzyl-4 morpholinyl-2) méthoxy]-2 éthanol composé n° 144).

25

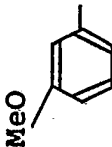
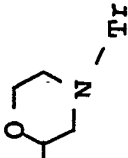
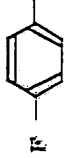
Les composés présentés dans le Tableau 7 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 7, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier
30 utilisé dans la formule suivante :



Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
145		H	H	H		1	-	Huileux
146		"	"	"	"	"	"	"
147		"	"	"	"	"	"	"
148		"	"	"		"	"	"

Tableau 7 (suite)

149		H	H	H		1	-	Huileux
150		"	"	"	"	"	"	"

(2) Un mélange de 1,00 g de phényl-1[(benzyl-4 morpholinyl-2) méthoxy]-2 éthanol, 500 mg de palladium sur charbon à 5% et 10 ml de méthanol a été soumis à une hydrogénation pendant 4 heures, à la température
5 ambiante et à la pression atmosphérique. Après l'achèvement de la réaction, le palladium sur charbon a été éliminé par filtration. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant :
10 chloroforme/méthanol = 10/1), pour obtenir 450 mg d'un produit huileux. Le produit huileux a été dissous dans 2,5 ml d'isopropanol. La solution a été mélangée avec 220 mg d'acide fumarique. Le mélange a été agité pendant 1 heure à la température ambiante. Les
15 cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés avec 2 ml d'isopropanol, et séchés, pour obtenir 460 mg de 1/2 fumarate de phényl-1[(morpholinyl-2) méthoxy]-2 éthanol (composé n° 151).

Point de fusion : 146,5-147°C [EtOH]

20

Les composés présentés dans le Tableau 8 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 8, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier
25 utilisé dans la formule suivante :

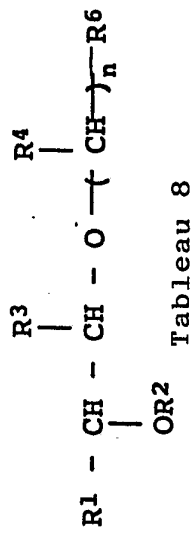
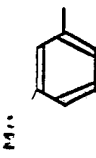
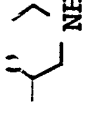
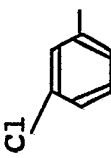
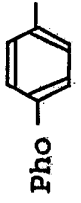


Tableau 8

Composé	R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
152		H	H	H		1	1/2 Acide fumérique	155-156 [EtOH]
153		"	"	"	"	"	HCl	Amorphe
154		"	"	"	"	"	1/2 Acide fumérique	142-142,5 [EtOH- Me ₂ CO]

(3) 7 g de (méthoxy-3 phényl)-1 [(trityl-4 morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol ont été dissous dans 35 ml d'acétone. On y a ajouté 2,6 ml d'une solution 5,9N chlorure d'hydrogène sec - éthanol, avec refroidissement par de la glace. Le mélange a été agité pendant 2 heures à la température ambiante. Après l'achèvement de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 50 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. La couche aqueuse a été séparée et lavée avec de l'acétate d'éthyle. On y a ajouté 50 ml de chloroforme. Le mélange résultant a été ajusté à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. La couche organique a été séparée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/méthanol = 5/1), pour obtenir 1 g d'un produit huileux. Le produit huileux a été dissous dans 3 ml d'isopropanol. On y a ajouté 430 mg d'acide fumarique. Le mélange a été agité pendant 1 heure à la température ambiante. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 800 mg de 1/2 fumarate de (méthoxy-3 phényl)-1 [(morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 155).

Point de fusion : 122-123,5°C [EtOH]

Les composés présentés dans le Tableau 9 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 9, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

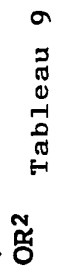


Tableau 9

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
156	 R ² O		"	"		1	1/2 Acide fumarsinique	147-148, 5 [PCCU]
157			"	"	"	"	"	126-127 [IPA]

Exemple de fabrication 6

(1) 5,1 g de tert.-butylate de potassium ont été ajoutés à 105 ml d'éther mono-tert.-butylique de 5 l'éthylène glycol. Le mélange a été chauffé à 80°C. On y a ajouté goutte à goutte 35,0 g de (chloro-3 phényl)-2 oxiranne en l'espace d'une heure. Le mélange a été agité pendant 2 heures à la même température. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 10 100 ml d'un mélange eau-glace et 100 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous 15 pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été soumis à une nouvelle distillation sous pression réduite, pour obtenir 37,7 g de (chloro-3 phényl)-1 (tert.-butoxy-2 éthoxy)-2 éthanol huileux incolore, ayant un point d'ébullition de 140-146°C/120 Pa (0,9 mmHg).

20

(2) 37,0 g de (chloro-3 phényl)-1 (tert.-butoxy-2 éthoxy)-2 éthanol ont été dissous dans 70 ml de chlorure de méthylène. A la solution, on a ajouté 12,9 g de pyridine et 16,6 g d'anhydride acétique. Le 25 mélange résultant a été agité pendant 24 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 150 ml d'un mélange eau-glace et 100 ml de chlorure de méthylène. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide 30 chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogéné-carbonate de sodium et de l'eau, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, 35 pour obtenir 40,0 g d'acétoxy-1 (chloro-3 phényl)-1 (tert.-butoxy-2 éthoxy)-2 éthane.

(3) 40,0 g d'acétoxy-1 (chloro-3 phényl)-1 (tert.-butoxy-2 éthyloxy)-2 éthane ont été dissous dans 40 ml de chlorure de méthylène. A la solution, on a ajouté 80 ml d'acide trifluoroacétique, avec refroidissement par de la glace. Le mélange a été agité pendant 12 heures à la température ambiante. Après l'achèvement de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été mélangé avec 100 ml de toluène. Le solvant a encore été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans un mélange de 90 ml d'éthanol et 10 ml d'eau. A la solution, on a ajouté 10,7 g d'hydrogénocarbonate de sodium à la température ambiante. Le mélange a été ajusté à pH 6-7 avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis concentré jusqu'à environ la moitié de son volume sous pression réduite. Le concentré, on a ajouté 100 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 50 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène-acétate d'éthyle : 3/1), pour obtenir 19,4 g d'acétoxy-1 (chloro-3 phényl)-1 (hydroxy-2 éthyloxy)-2 éthane huileux.

(4) A un mélange de 19,0 g d'acétoxy-1 (chloro-3 phényl)-1 (hydroxy-2 éthyloxy)-2 éthane et 95,0 ml de chlorure de méthylène contenant 9,1 ml de chlorure de méthanesulfonyle, on a ajouté goutte à goutte 16,4 ml de triéthylamine avec refroidissement par de la glace, en l'espace d'une heure. Le mélange résultant

a été agité pendant 10 minutes à la même température et encore pendant 1 heure à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50,0 ml de chlorure de méthylène et 50,0 ml d'un
5 mélange eau-glace. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2,0 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour
10 obtenir 24,5 g d'acétoxy-1 (chloro-3 phényl)-1 (méthanesulfonyloxy-2 éthoxy)-2 éthane huileux.

(5) 1,40 g d'acétoxy-1 (chloro-3 phényl)-1 (méthanesulfonyloxy-2 éthoxy)-2 éthane a été dissous
15 dans 7 ml de N,N-diméthylformamide. A la solution, on a ajouté 0,69 ml de N-méthylpipérazine et 1,03 g de carbonate de potassium. Le mélange a été agité pendant 3 heures à 80°C. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 30 ml d'un mélange
20 eau-glace et 30 ml d'éther diéthylique. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml d'éther diéthylique. L'extract a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée
25 avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été mélangé avec 7 ml de
30 méthanol et 45 mg de méthylate de sodium. On a laissé reposer le mélange pendant toute une nuit à la température ambiante. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 20 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml
35 d'eau. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml d'acétate d'éthyle. L'extract a été combiné avec la couche organique

préalablement séparés. La couche organique combinée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis purifiée par chromatographie sur colonne (éluant chloroforme/méthanol : 10/1).

- 5 Au produit huileux résultant, on a ajouté 10 ml d'éthanol et 1,2 ml d'une solution 6N chlorure d'hydrogène sec - éthanol dans cet ordre. Au mélange résultant, on a ajouté 10 ml d'éther diéthylique. Le mélange a été agité pendant 30 minutes. Les cristaux
- 10 résultants ont été recueillis par filtration, lavés avec un mélange de 1 ml d'éthanol et 2 ml d'éther diéthylique, et séchés pour obtenir 770 mg de dichlorhydrate de 4-chloro-3-phényl-1-[(méthyl-4-pipérazinyl-1)-2-méthoxy]-2-éthanol (composé n° 158).
- 15 Point de fusion : 211-213°C [MeOH-EtOH]

Les composés présentés dans le Tableau 10 ont été obtenus de la même manière.

- 20 Dans le Tableau 10, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

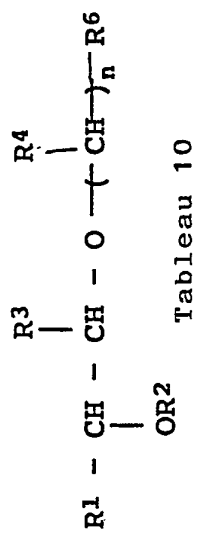


Tableau 10

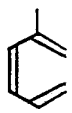
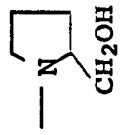
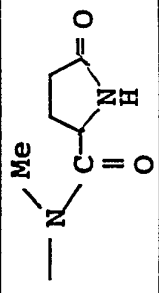
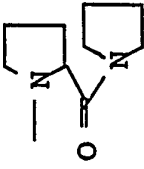
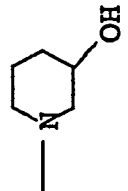
Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
159		H	H	H		2	-	Huileux
160	"	"	"	"		"	"	134, 5-136, 5 [IPA]
161	"	"	"	"		"	"	Huileux
162	"	"	"	"		"	HCl	138-140 [IPA]

Tableau 10 (suite)

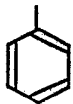
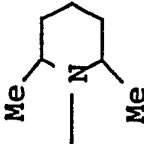
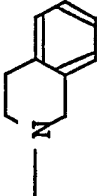
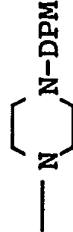
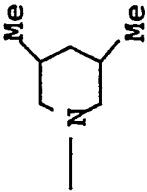
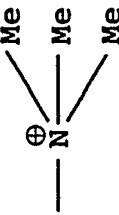
163		H	H	H		2	-	Huileux
164	"	"	"	"		"	HCl	164,5 - 166,5
165	"	"	"	"		"	"	169-171 [EtOH]
166	"	"	"	"		"	2HCl	169-171 [CH ₂ Cl ₂ - EtOH]
167	"	"	"	"		"	-	104,5 - 105,5 [EtOH]

Tableau 10 (suite)

168		H	H	H		2	-	Huileux
*a 169	"	"	"	"		"	1/2 Acide naphthalène- disulfo- nique-1,5	208-210 [MeOH-Et ₂ O]

91

Remarque : *a : On a fait réagir 1 mole de la forme diméthylamino avec 0,5 mole de naphthalène-disulfonate-1,5 de diméthyle, pour obtenir le produit désiré.

Exemple de Fabrication 7

Un mélange de 2,0 g de chlorhydrate de
(benzyloxy-4 phényl)-1 [(N,N-diméthylamino)-2
5 éthoxy]-2 éthanol, 500 mg de palladium sur charbon à 10 %
et 10 ml de méthanol a été soumis à une hydrogénation
pendant 2 heures à la température ambiante et à la
pression atmosphérique. Après l'achèvement de la
réaction, le palladium sur charbon a été éliminé par
10 filtration. Le solvant a été éliminé par distillation
sous pression réduite, pour obtenir 1,4 g de
chlorhydrate d'(hydroxy-4 phényl)-1 [(N,N-diméthyl-
amino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 170).

Point de fusion : 169,5-170,5°C [EtOH]

15

Les composés présentés dans le Tableau 11
ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 11, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ et n
représentent chacun un substituant ou un nombre entier
20 utilisé dans la formule suivante :

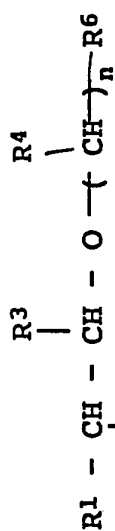


Tableau 11

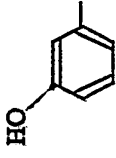
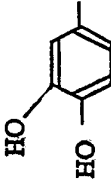
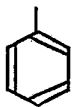
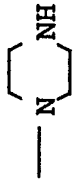
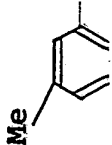
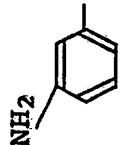
Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
171		H	H	H		2	HCl	150-152 [EtOH]
172	"	Ac	"	"	"	"	"	Amorphe
173		H	"	"	"	"	-	Huileux
174		"	"	"		"	HCl	145-147

Tableau 11 (suite)

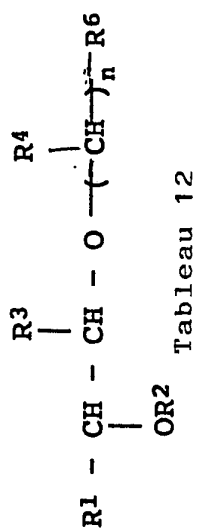
175		H	H	H		2	2HCl	204,5 - 206,5 [MeOH]
176		"	"	"		"	-	Huileux
177		"	"	"		"	HCl	151-153

Exemple de Fabrication 8

0,65 ml de pyridine et 0,99 ml d'anhydride acétique ont été ajoutés à 1 g de (méthyl-3
5 phényl)-1[(morpholinyl-4)-2 éthoxy]-2 éthanol. Le mélange a été agité pendant 3 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été soumis à une distillation sous pression réduite pour éliminer le solvant. Au résidu, on a ajouté 20 ml d'acétate
10 d'éthyle et 10 ml d'eau. Le mélange a été ajusté à pH 10 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre.
15 Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol = 30/1), pour obtenir 1 g d'acétoxy-1
(méthyl-3 phényl)-1 [(morpholinyl-4)-2 éthoxy]-2
20 éthane (composé n° 178).

Les composés présentés dans le Tableau 12 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 12, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n
25 représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

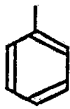


Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
179		AC	"	"		2	-	111-112
180	"	"	"	"		"	"	"
181*d		H	"	"		"	"	"
182*e		"	"	"		"	HCl	174,5 - 176,5 [EtOH]

Tableau 12 (suite)

183		AC	H	H		2	HCl	169,5 - 170,5 [EtOH]
184		"	"	"	"	"	"	131,5 - 132,5 [Me ₂ CO]
185		"	"	"	"	"	"	Huileux
186		"	"	"	"	"	-	Huileux
187		"	"	"	"	"	"	144,5 - 146,5 [EtOH-Et ₂ O]

Tableau 12 (suite)

188		Ac	H	H		1	HCl	Huileux
-----	---	----	---	---	--	---	-----	---------

Remarques : *d : On a obtenu le composé indiqué en faisant réagir le composé n° 174 avec du dihydrogène.

*e : On a obtenu le composé indiqué en faisant réagir le composé n° 177 avec du chlorure de benzènesulfonyle dans la pyridine.

Exemple de Fabrication 9

50 ml d'un mélange 1:1 de chloroforme et d'eau ont été ajoutés à 3,30 g de chlorhydrate d'acétoxy-1 (hydroxy-3 phényl)-1 [(N,N-diméthyl-amino)-2 éthoxy]-2 éthane. Au mélange, on a ajouté 750 mg de carbonate de sodium avec refroidissement par de la glace. La couche organique a été séparée et séchée avec du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été mélangé avec 20 ml de benzène. Le mélange a été chauffé à 60°C. A la solution résultante, on a ajouté goutte à goutte une solution de 870 mg d'isocyanate d'éthyle dissous dans 5 ml de benzène en l'espace de 10 minutes. Le mélange a été agité pendant 40 minutes à la même température. Après l'achèvement de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 10/1), pour obtenir un produit huileux. Le produit huileux a été dissous dans 10 ml d'éthanol. Du chlorure d'hydrogène gazeux a été insufflé dans la solution. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 1,90 g de chlorhydrate d'acétoxy-1 [(N-éthylcarbamoxyloxy)-3 phényl]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 189).

Point de fusion : 111,5-113,5°C [Me₂CO]

De la même manière, on a obtenu le chlorhydrate d'acétoxy-1 [(chloro-3 phénylcarbamoxyloxy)-3 phényl]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 190).

Exemple de Fabrication 10

- (1) 9,5 g de tert.-butylate de potassium ont été ajoutés à 92 ml d'éthylène glycol. Le mélange a été
5 chauffé à 80°C. On y a ajouté goutte à goutte, en l'espace de 3 heures, une solution de 34,7 g de (benzyloxy-4 phényl)-2 oxiranne dissous dans 220 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange résultant a été agité pendant 30 minutes à la même température. Le mélange
10 réactionnel a été refroidi à la température ambiante et ajouté à un mélange d'un litre d'un mélange eau-glace et 600 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange résultant a été ajusté à pH7 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée.
15 La couche aqueuse a été extraite par 200 ml d'acétate d'éthyle. L'extract a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre,
20 et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 10/1), pour obtenir 25 g de (benzyloxy-4
25 phényl)-1 (hydroxy-1 éthoxy)-2 éthanol.

Point de fusion : 116,5-117°C [MeCN].

- (2) 22,7 g de (benzyloxy-4 phényl)-1 (hydroxy-2 éthoxy)-2 éthanol ont été dissous dans 140 ml de
30 pyridine. La solution a été refroidie à -20°C. A la solution, on a ajouté 19 g de chlorure de p-toluène-sulfonyle. Le mélange résultant a été porté à 0°C et agité pendant 15 heures à la même température. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de
35 300 ml d'un mélange eau-glace et 200 ml d'éther diéthylique. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique

a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 100 ml d'éther diéthylique. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'acide
5 chlorhydrique 1N, de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur
10 colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 3/1), pour obtenir 20,5 g de (benzyloxy-4 phényl)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthanol.

(3) A un mélange de 20 g de (benzyloxy-4
15 phényl)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthanol et 40 ml de chlorure de méthylène contenant 8,2 g de dihydro-3,4 2H-pyranne, on a ajouté 2,3 g de p-toluènesulfonate de pyridinium à la température ambiante. Le mélange résultant a été porté au reflux
20 pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante et ajouté à un mélange de 100 ml d'un mélange eau-glace et 100 ml de chlorure de méthylène. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de
25 magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 18,6 g de (benzyloxy-4 phényl)-1 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthane huileux jaune clair.

30

(4) Un mélange de 2 g de (benzyloxy-4 phényl)-1 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2
éthoxy]-2 éthane, 5,9 ml d'une solution aqueuse à 40% de méthylamine et 20 ml d'éthanol a été porté au
35 reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 50 ml d'un mélange eau-glace et 50 ml d'éther diéthylique. La couche

organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite deux fois à chaque fois par 20 ml d'éther diéthylique. Les extraits ont été combinés avec la couche organique préalablement séparée. La couche
5 organique combinée a été mélangée avec 10 ml d'eau. Le mélange a été ajusté à pH 1,0 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée et agitée pendant 30 minutes à la température ambiante. On y a ajouté 30 ml de chloroforme. Le mélange
10 résultant a été ajusté à pH 12 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5%. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre.
15 Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été mélangé avec 10 ml d'acétone. Du chlorure d'hydrogène gazeux a été insufflé dans le mélange avec refroidissement par de la glace. Les cristaux résultants ont été recueillis
20 par filtration, lavés avec de l'acétone, et séchés pour obtenir 620 mg de chlorhydrate de (benzyloxy-4 phényl)-1 (méthylamino-2 éthoxy)-2 éthanol (composé n° 191).

Point de fusion : 173-173,5°C [EtOH].

25 Les composés présentés dans le Tableau 13 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 13, R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, na et nb représentent chacun un substituant ou un
30 nombre entier utilisé dans la formule suivante :

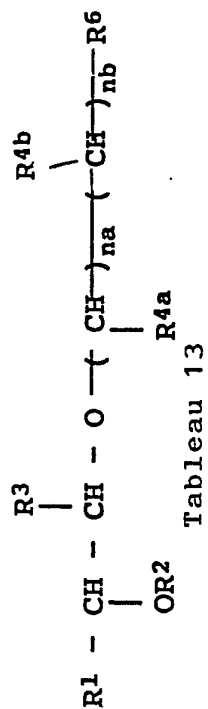


Tableau 13

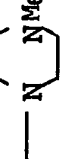
Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁶	na	nb	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
192		H	H	H	H	-NMe H	1	1	HCl	158-158,5 [IPA]
193	"	"	"	"	"	-N-iPr H	"	"	"	170-170,5 [EtOH]
194		"	"	"	"		"	"	"	180-181 [EtOH- AcOEt]
195		"	"	"	"		"	"	2HCl	178-180,5 [MeCN-Et ₂ O]

Tableau 13 (suite)

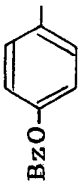
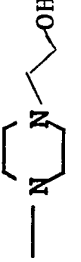
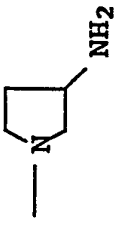
196		H	H	H	H	H	H	H	-N-iPr H	1	1	HCl	174,5-175 [IPA]
197	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	2HCl	212,5-213 [MeOH]
198	"	"	"	"	"	"	"	"	-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	"	"	-	Huileux
199	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	2HCl	158,5 - 160,5 [EtOH]
200	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	-	55-58

Tableau 13 (suite)

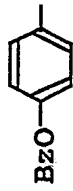
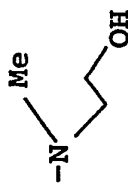
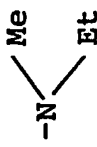
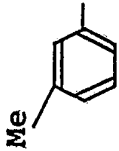
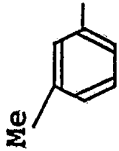
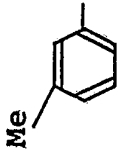
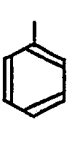
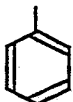
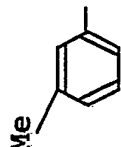
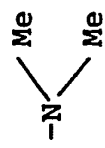
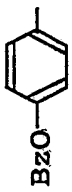
201		H	H	H	H	H	H	H		1	1	-	36-38
202	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	Huileux
203	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	HCl	139-141 [IPA- AcOEt]
204	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	163-164 [EtOH- MeCN]
205	"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	-	Huileux

Tableau 13 (suite)

206		H	H	H	H	H	H			1	1	-	Huileux
207	"	"	"	"	"	"	"			"	"	"	"
208	"	"	"	"	"	"	"			"	"	HCl	148,5 - 149,5 [IPA- AcOEt]
209		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	173,5 - 175,5 [EtOH- Me2CO]
210	"	"	"	"	"	"	"			"	"	PTS	198-200 [EtOH- AcOEt]

09000162

Tableau 13 (suite)

211		H	H	H	H	H	-N-t-Bu H	1	1	HCl	161-162, 5 [IPA- AcOEt]
212*1		Me	"	"	"	"		"	"	"	Huileux
213*1		"	"	"	"	"	"	"	"	-	"

Remarque : *1 : On a effectué la méthylation en utilisant un mélange diazométhane-trifluorure de bore au lieu d'utiliser du dihydro-3,4 2H-pyranne, pour obtenir le produit désiré.

Exemple de Fabrication 11

Un mélange de 500 mg d'[(imidazolyl-4) méthoxy]-2 phényl-1 éthanol, 1,1 ml de pyridine, 1,1 ml de triéthylamine et 1,1 ml d'anhydride acétique a été agité pendant 1 heure à 100°C. Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu, on a ajouté 1,1 ml d'iodure de méthyle et 5 ml d'acétonitrile. On a laissé reposer le mélange à la température ambiante pendant 24 heures. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 4 ml d'éthanol et 6,8 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5%. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 6 heures. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 30 ml de chloroforme et 20 ml d'eau. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le produit huileux résultant a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 10/1). De l'éther diisopropyl-lique a été ajouté aux cristaux blancs résultants, et le mélange résultant a été filtré pour obtenir 450 mg de [(méthyl-1 imidazolyl-5) méthoxy]-2 phényl-1 éthanol (composé n° 214).

Point de fusion : 102-105°C.

Le composé suivant a été obtenu de la même manière :

(Benzyloxy-4 phényl-1 [(méthyl-1 imidazolyl-5) méthoxy]-2 éthanol composé n° 215).

Point de fusion : 148,5-150,5°C [IPA-AcOEt]

Exemple de Fabrication 12

1,23 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide a été ajouté, avec refroidissement par de la glace, à une solution de 1,08 g d'(amino-2 éthoxy)-2 phényl-1 éthanol, 730 mg d'acide nicotinique, 810 mg d'hydroxy-1 benzotriazole et 0,83 ml de triéthylamine dissous dans 5 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 5 minutes et encore à la température ambiante pendant 10 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 11 ml d'acétate d'éthyle. Les matière insolubles ont été éliminées par filtration. Au filtrat, on a ajouté 5 ml d'eau et le mélange a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été 15 séparée. La couche organique a été extraite par 5 ml d'eau. L'extrait a été combiné avec la couche aqueuse préalablement séparée. La couche aqueuse combinée a été mélangée avec 20 ml de chloroforme et ajustée à pH 10 avec du carbonate de potassium. La couche 20 organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 25 15/1), pour obtenir 400 mg de (nicotinoylamino-2 éthoxy)-2 phényl-1 éthanol (composé n° 216).

IR (non dilué) cm^{-1} : C=O 1635

Exemple de Fabrication 13

30

(1) 5 g de (S)-benzyl-4 acétoxyméthyl-2 morpholine ont été dissous dans 10 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté une solution de 1 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 5 ml d'eau avec refroidissement 35 par de la glace. Le mélange a été agité à la température ambiante pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel a été ajouté à 50 ml d'un mélange eau-

glace et extrait par 50 ml de chloroforme. La couche organique a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le

5 solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 30/1), pour obtenir 3,6 g de (S)-benzyl-4 hydroxyméthyl-2 morpholine huileuse.

10

(2) 3,5 g de (S)-benzyl-4 hydroxyméthyl-2 morpholine ont été dissous dans 5 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté 5 ml d'une solution 5,9N chlorure d'hydrogène - éthanol, avec refroidissement par de
15 la glace. Le mélange résultant a été agité pendant 10 minutes à la même température. On y a ajouté un mélange de 500 mg de palladium sur charbon à 5 % et 10 ml de méthanol. Le mélange résultant a été soumis à une hydrogénation pendant 3 heures à 40°C. Après
20 l'achèvement de la réaction, le palladium sur charbon a été éliminé par filtration. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite pour obtenir un produit huileux jaune. Au produit huileux, on a
ajouté 20 ml de chlorure de méthylène sec et 4,7 ml de
25 triéthylamine. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 30 minutes. On y a ajouté goutte à goutte une solution de 4,7 g de chlorure de trityle dissous dans 10 ml de chlorure de méthylène en l'espace de 20 minutes, avec refroidis-
30 sement par de la glace. Le mélange a été agité à la température ambiante pendant 3 heures et ajouté à 50 ml d'un mélange eau-glace. La couche organique a été séparée et 20 ml d'eau y ont été ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 12 avec une
35 solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. La couche organique a été séparée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par

distillation sous pression réduite, pour obtenir un produit huileux jaune. Le produit huileux a été mélangé avec 10 ml d'éther diisopropylique. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, pour obtenir 2,7 g de (S)-trityl-4 hydroxyméthyl-2 morpholine.

Point de fusion : 142,0-142,5°C [AcOEt-IPE]

Rotation optique : $[\alpha]_D^{27} = -10,9^\circ$ (C=1, CHCl₃)

La forme (2R) ayant les propriétés suivantes a été obtenue de la même manière.

Point de fusion : 142,0-142,5°C [AcOEt-IPE]

Rotation optique : $[\alpha]_D^{27} = +10,9^\circ$ (C=1, CHCl₃)

(3) Le même mode opératoire qu'au point (1) de l'Exemple de Fabrication 5 a été répété, excepté que l'oxyde de styrène et la benzyl-4 hydroxyméthyl-2 morpholine ont été remplacés respectivement par le (S)-phényl-2 oxiranne et la (S)-trityl-4 hydroxyméthyl-2 morpholine, pour obtenir le (1S,2'S)-phényl-1 [(trityl-4 morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 217).

(4) Dans 20 ml d'acétone, on a dissous du (1S,2'S)-phényl-1 [(trityl-4 morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol. A la solution, on a ajouté, avec refroidissement par de la glace, 7 ml d'une solution 5,9N chlorure d'hydrogène sec - éthanol. Le mélange résultant a été agité pendant 30 minutes à la température ambiante pour effectuer la réaction. Après l'achèvement de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été ajouté à un mélange de 30 ml d'un mélange eau-glace et 30 ml d'acétate d'éthyle. La couche aqueuse a été séparée et lavée avec 30 ml d'acétate d'éthyle, après quoi 50 ml de chloroforme y

ont été ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et
 5 séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 1,9 g d'un produit huileux jaune. Le produit huileux a été dissous dans 10 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté 720 mg d'acide oxalique. Le
 10 mélange résultant a été chauffé pour obtenir une solution. On a laissé reposer la solution pendant toute une nuit à la température ambiante. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 1,8 g d'oxalate de (1S,2'S)-
 15 phényl-1 [(morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 218).

Point de fusion : 130-132°C [EtOH]

Rotation optique : $[\alpha]_D^{24} = +19,9^\circ$ (C=1, CHCl₃).

20 Les composés suivants ont été obtenus de la même manière :

- Maléate de (1R,2R)-phényl-1 [(morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 219)

25 Point de fusion : 136-136,5°C [EtOH]

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +21,7^\circ$ (C=1, CHCl₃)

- Maléate de (1S,2S)-phényl-1 [(morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 220)

30 Point de fusion : 136-136,5°C [EtOH]

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = +22,2^\circ$ (C=1, CH₃OH)

- Oxalate de (1R,2R)-phényl-1-[(morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 221)

35 Point de fusion : 131-132,5°C [EtOH]

Rotation optique : $[\alpha]_D^{25} = -20,4^\circ$ (C=1, CH₃OH)

Exemple de Fabrication 14

(1) 1,19 g de benzylthio-4 benzaldéhyde a été dissous dans 20 ml de tétrahydrofuranne. La solution a été refroidie à -10°C . On y a ajouté goutte à goutte 10 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 2M de chlorure de chloro-2 éthoxyméthyl-magnésium en l'espace de 10 minutes. Le mélange a été agité pendant 1 heure avec refroidissement par de la glace. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50 ml d'un mélange eau-glace, 50 ml d'acétate d'éthyle et 1 g de chlorure d'ammonium. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 20/1), pour obtenir 1,34 g de (benzylthio-4 phényl)-1 (chloro-2 éthoxy)-2 éthanol.

Point de fusion : $49,5-50,5^{\circ}\text{C}$ [hexane-IPE]

(2) Un mélange de 600 mg de (benzylthio-4 phényl)-1 (chloro-2 éthoxy)-2 éthanol, 4 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 50%, 310 mg d'iodure de potassium et 5 ml d'éthanol, a été porté au reflux pendant 4 heures. Au mélange réactionnel, on a ajouté encore 4 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 50%. Le mélange résultant a été porté au reflux pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 30 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La

couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation
5 sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans 15 ml d'acétone. A la solution, on a ajouté 0,4 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec -éthanol. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, pour obtenir 590 mg de chlorhydrate de
10 (benzylthio-4 phényl)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 222).

Point de fusion : 173,5-174,5°C [EtOH]

15 Les composés présentés dans le Tableau 14 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 14, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , n_a et n_b représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

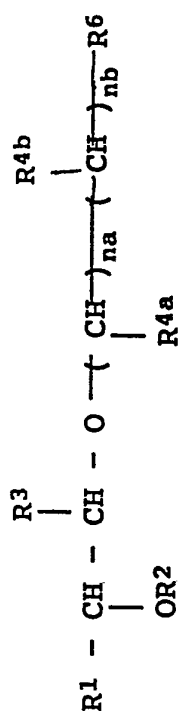


Tableau 14

Composé No.	R1	R2	R3	R4a	R4b	R6	na	nb	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
223		H	H	H	H		1	1	HCl	194-195 [EtOH]
224		"	"	"	"	"	"	"	"	207-208 [EtOH- AcOEt]
225		"	"	"	"	"	"	"	Acide maléique	168-170 (decomp.)
226		"	"	"	"	"	"	"	HCl	159,5 - 160,5 [EtOH- AcOEt]
227		"	"	"	"	"	"	"	"	141-142 [EtOH- AcOEt]

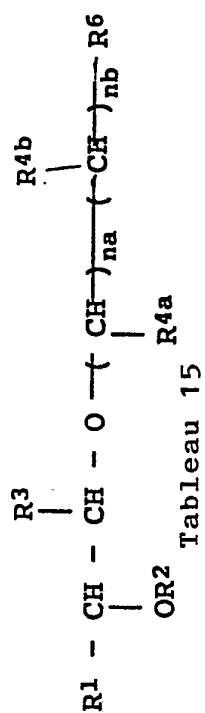
Exemple de Fabrication 15

Un mélange de 13,2 g de tert.-butylate de potassium et 47,2 ml de (N,N-diméthylamino)-2 éthanol a été chauffé à 80°C. On y a ajouté goutte à goutte 40,0 g de (naphtyl-1-2 oxirane en l'espace de 3,5 heures. Le mélange résultant a été agité pendant 1,5 heure à 80-85°C. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'un mélange eau-glace. Le mélange résultant a été ajusté à pH 11,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 50 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été soumis à une distillation pour obtenir une fraction ayant un point d'ébullition de 152-163°C/80-106 mm Pa (0,6-0,8 mmHg). Le produit huileux obtenu a été dissous dans 200 ml d'acétone. Dans la solution, on a insufflé du chlorure d'hydrogène gazeux avec refroidissement par de la glace. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés avec de l'acétone, et séchés, pour obtenir 22,7 g de chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 228).

Point de fusion : 196-197°C [EtOH]

Les composés présentés dans le Tableau 15 ont été obtenus de la même manière.

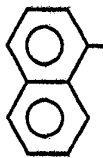
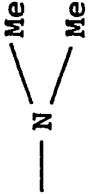
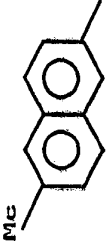
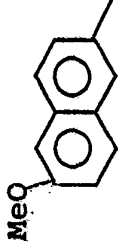
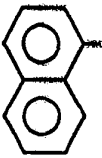
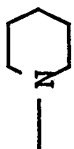
Dans le Tableau 15, R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, na et nb représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :



OR2 **R4a**
Tableau 15

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁶	na	nb	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
229		H	H	H	H		1	1	HCl	193-194 EtOH
230		"	"	"	"	"	"	"	"	149-150 [Me ₂ CO- EtOH]
231		"	"	"	"	"	"	"	"	178-179 [Me ₂ CO- EtOH]
232		"	"	"	"	"	"	"	"	184-185 [Me ₂ CO- EtOH]

Tableau 15 (suite)

233*		H	H	H	H	H	H	H	H		2	1	-	Huileux
234*	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	2	"	"
235		"	"	"	"	"	"	"	"	"	1	1	HCl	213-214 [IPA]
236		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	205-205,5 [MeOH- EtOH]
237		"	"	"	"	"	"	"	"		"	"	"	174-174,5 [EtOH-Et2O]

Exemple de Fabrication 16

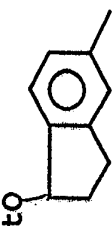
(1) Un mélange de 6,0 g d'hydroxyméthyl-2 trityl-4 morpholine, 1,0 g de tert.-butylate de potassium et 6 ml de diméthylsulfoxyde a été chauffé à 80°C. On y a ajouté goutte à goutte, à 80-85°C, en l'espace de 2 heures, une solution de 2,8 g de (naphtyl-2)-2 oxiranne dissous dans 6 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 60 l d'un mélange eau-glace et 60 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 9,0 g de (naphtyl-2)-1 [(trityl-4 morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol huileux (composé n° 254).

20

De la même manière, on a obtenu le (naphtyl-1)-1 [(trityl-4 morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 255).

(2) Dans 50 ml d'acétone, on a dissous 9,0 g de (naphtyl-2)-1 [(trityl-4 morpholinyl-2)méthoxy]-2 éthanol. A la solution, on a ajouté 3,5 ml d'une solution 5,9N chlorure d'hydrogène-éthanol, avec refroidissement par de la glace. Le mélange a été agité pendant 2 heures à la température ambiante pour effectuer la réaction. Après l'achèvement de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 50 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. La couche aqueuse a été séparée et lavée avec 30 ml d'acétate d'éthyle. On y a ajouté 50 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5

Tableau 15 (suite)

253		H	H	H	H	H		1	1	HCl	157-159 [IPA]
-----	---	---	---	---	---	---	--	---	---	-----	------------------

Remarque : * : Ces composés ont été soumis à une étape de conversion en un chorhydrate.

organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous
5 pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 1/3), pour obtenir 8,3 g d'(hydroxy-2 éthoxy)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol.

10 Point de fusion : 91-92°C [IPE]

De la même manière, on a obtenu 1'(hydroxy-2 éthoxy)-2 (naphtyl-2)-1 éthanol.

Point de fusion : 105-106°C [AcOEt]

15

(2) 8,3 g d'(hydroxy-2 éthoxy)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol ont été dissous dans 50 ml de pyridine. La solution a été refroidie à -25°C. On y a ajouté 6,8 g de chlorure de p-toluènesulfonyle. On a laissé
20 reposer le mélange résultant à 0-5°C pendant 24 heures et encore à la température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 103 ml d'acide chlorhydrique 6N, 50 ml d'un mélange eau-glace et 100 ml d'éther diéthylique. Le mélange
25 résultant a été ajusté à pH 2,0 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml d'éther diéthylique. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique
30 combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie
35 sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 10/1), pour obtenir 6,3 g de (naphtyl-1)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthanol huileux, incolore.

avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par
5 distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/méthanol : 5/1), pour obtenir 1,2 g d'un produit huileux. Le produit huileux a été dissous dans 5 ml d'isopropanol. A la solution, on a
10 ajouté 0,5 g d'acide fumarique. Le mélange a été chauffé pour obtenir une solution. On a laissé reposer la solution à la température ambiante pendant toute une nuit. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, pour obtenir 0,9 g de 1/2
15 fumarate de (naphtyl-2)-1 [(morpholinyl-2) méthoxy]-2 éthanol (composé n° 256).

Point de fusion : 141-144°C [EtOH]

20 De la même manière, on a obtenu le chlorhydrate de (naphtyl-1)-1 [(morpholinyl-2) méthoxy]-2 éthanol amorphe (composé n° 257).

Exemple de Fabrication 17

25 (1) Un mélange de 4,5 g de tert.-butylate de potassium et 45 ml d'éthylène glycol a été chauffé à 80°C. On y ajoute goutte à goutte 13,7 g de (naphtyl-1)-2 oxirane en l'espace d'une heure. Le
30 mélange résultant a été agité pendant 1 heure à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 50 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'un mélange eau-glace. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été
35 extraite deux fois, à chaque fois par 20 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits ont été combinés avec la couche organique préalablement séparée. La couche

couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation
5 sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 10/1), pour obtenir 3,36 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 éthane huileux, incolore
10 (composé n° 258).

(5) Dans 30 ml d'acétone, on a dissous 3,3 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 éthane. A la solution, on
15 a ajouté 3,46 g de monohydrate d'acide p-toluène-sulfonique et 7 ml d'eau à la température ambiante. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 30 minutes et encore à 40°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de
20 60 ml de chloroforme et 60 ml d'un mélange eau-glace. Le mélange a été ajusté à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml de chloroforme. L'extrait a été
25 combiné avec la couche organique préalablement séparée. Le couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu ainsi obtenu
30 a été dissous dans 40 ml d'acétone. Du chlorure hydrogène gazeux a été insufflé dans la solution, avec refroidissement par de la glace. La solution résultante a été agitée à la température ambiante pendant 30 minutes. On y a ajouté 40 ml d'éther
35 diéthylique. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 30 minutes. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés

De la même manière, on a obtenu le
(naphtyl-2)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2
éthanol huileux incolore.

- 5 (3) 0,82 g de p-toluènesulfonate de pyridinium a
été ajouté à une solution de 6,3 g de (naphtyl-1)-1
[(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthanol et 2,97 ml
de dihydro-3,4 2H-pyranne dissous dans 63 ml de
chlorure de méthylène à la température ambiante. Le
10 mélange résultant a été agité à la même température
pendant 20 minutes et encore à 35-40°C pendant 10
minutes. Le mélange réactionnel a été refroidi, lavé
avec de l'eau, et séché sur sulfate de magnésium
anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation
15 sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été
purifié par chromatographie sur colonne (éluant :
toluène/acétate d'éthyle : 10/1), pour obtenir 7,53 g
de (naphtyl-1)-1 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1
[(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthane huileux,
20 incolore.

De la même manière, on a obtenu le
(naphtyl-2)-1 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 [(p-toluène-
sulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthane huileux, incolore.

- 25
(4) Un mélange de 7,5 g de (naphtyl-1)-1 (tétra-
hydropyrannyloxy-2)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2
éthoxy]-2 éthane, 2,65 ml de N-méthylpipérazine,
3,96 g de carbonate de potassium et 38 ml de
30 N,N-diméthylformamide a été agité pendant 2 heures à
90-100°C. Le mélange réactionnel a été refroidi à la
température ambiante et ajouté à un mélange de 100 ml
d'éther diéthylique et 100 ml d'un mélange eau-glace.
La couche organique a été séparée. La couche aqueuse
35 a été extraite deux fois, à chaque fois avec 25 ml
d'éther diéthylique. Les extraits ont été combinés
avec la couche organique préalablement séparée. La

à 10%. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite deux fois, à chaque fois avec 10 ml de chloroforme. Les extraits ont été combinés avec la couche organique préalablement séparée. La 5 couche organique combinée a été séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 1,27 g d'un produit huileux. Le produit huileux a été dissous dans 10 ml d'acétone. Dans la solution, on a 10 insufflé du chlorure d'hydrogène gazeux avec refroidissement par de la glace. On y a ajouté 10 ml d'éther diéthylique. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, pour obtenir 0,72 g de chlorhydrate de [(N-méthylamino)-2 éthoxy]-2 15 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 261).

Point de fusion : 137,5-139°C [IPA]

Les composés présentés dans le Tableau 16 ont été obtenus de la même manière.

20 Dans le Tableau 16, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , n_a et n_b représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

avec de l'acétone, et séchés, pour obtenir 2,35 g de dichlorhydrate de [méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 259).

Point de fusion : 230,5-231,5°C [MeOH]

5

Exemple de Fabrication 18

Le même mode opératoire qu'aux points (4) et (5) de l'Exemple de Fabrication 17 a été répété, excepté que la N-méthylpipérazine a été remplacée par la N-(p-fluorobenzoyl)-pipéridine, pour obtenir le chlorhydrate de {[p-fluorobenzoyl)-4 pipéridinyl-1]-2 éthoxy}-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 260).

Point de fusion : 204,5-205,5°C [MeOH]

15

Exemple de Fabrication 19

Dans 20 ml d'éthanol, on a dissous 2 g de (naphtyl-1)-1 (tétrahydropyranyloxy-2)-1 [(p-toluène-sulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthane. A la solution, on a ajouté 6,60 g d'une solution aqueuse de méthylamine à 40% à la température ambiante. Le mélange a été porté au reflux pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 20 ml d'un mélange eau-glace et 50 ml d'éther diéthylique. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml d'éther diéthylique. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. A la couche organique combinée, on a ajouté 15 ml d'eau et le mélange résultant a été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée. La couche organique a été extraite deux fois, à chaque fois avec 10 ml d'eau. Les extraits ont été combinés avec la couche aqueuse préalablement séparée. La couche aqueuse combinée a été mélangée avec 25 ml de chloroforme et ajustée à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium

Exemple de Fabrication 20

Un mélange de 3,5 g de tert.-butylate de potassium, 9,4 g de N-trityléthanolamine et 50 ml de diméthylsulfoxyde a été chauffé à 85°C. On y a ajouté 5,3 g de (naphtyl-1)-2 oxiranne. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 100 ml d'acétate d'éthyle et 150 ml d'un mélange eau-glace. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 50 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. La solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 80 ml d'une solution aqueuse d'acide formique à 50% et 40 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange résultant a été agité à 50-60°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été refroidi. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 60 ml d'acétate d'éthyle et 60 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée. La couche organique a été extraite deux fois, à chaque fois par 15 ml d'eau. Les extraits ont été combinés avec la couche aqueuse préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée, on a ajouté 100 ml de chloroforme et le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 10 ml d'éther diisopropylique. Les cristaux résultants ont

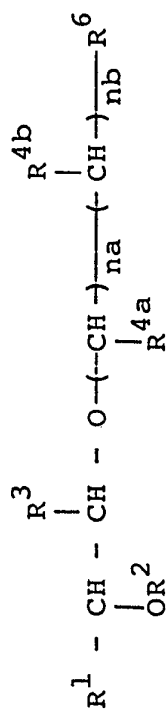


Tableau 16

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁶	na	nb	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
262		"	"	"	"		1	1	HCl	180-181 [EtOH]
263	"	"	"	"	"		"	"	-	159,5-162
264	"	"	"	"	"		"	"	1/2 Acide maléique	184-185 [IPA-AcOEt]
265		"	"	"	"		"	"	HCl	170-171 [EtOH]
266	"	"	"	"	"		"	"	"	180,5-181,5 [IPA-EtOH]

huileux, on a ajouté 4 ml d'éthanol et 0,21 g d'acide maléique. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 2 ml d'éther diéthylique. Le
5 mélange résultant a été agité à la même température pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés, pour obtenir 0,53 g de maléate de (naphtyl-1)-1 [(pyrimidinyl-2) amino]-2 éthoxy)-2 éthanol (composé n° 268).
10 Point de fusion : 101,5-103°C [EtOH-AcOEt]

Exemple de Fabrication 22

0,62 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide a
15 été ajouté à un mélange de 0,7 g d'(amino-2 éthoxy)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol, 0,37 g d'acide nicotinique, 0,41 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 0,42 ml de triéthylamine et 4 ml de tétrahydrofurane avec refroidissement par de la glace. Le mélange résultant
20 a été agité à la même température pendant 5 minutes et encore à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 6 ml d'acétate d'éthyle. Les matières insolubles ont été éliminées par filtration. Au filtrat, on a ajouté 15 ml
25 d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée. La couche organique a été extraite deux fois, à chaque fois par 10 ml d'eau. Les extraits ont été combinés
30 avec la couche aqueuse préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée, on a ajouté 30 ml de chloroforme et le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et
35 séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromato-

été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 1,8 g d'(amino-2 éthoxy)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 267).

Point de fusion : 89,5-92°C [CHCl_3 - Et_2O]

5

Exemple de Fabrication 21

7 ml d'eau et 7 ml de dioxanne ont été ajoutés à 0,7 g d'(amino-2 éthoxy)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol pour obtenir une solution. A la solution, on a ajouté 0,32 g de carbonate de potassium. Le mélange résultant a été chauffé à 50°C. On y a ajouté 0,35 g de chloro-2 pyrimidine. Le mélange résultant a été porté au reflux pendant 3 heures. On y a ajouté 0,32 g de carbonate de potassium et 0,35 g de chloro-2 pyrimidine. Le mélange résultant a été porté au reflux pendant 2,5 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 20 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'un mélange eau-glace. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 10 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. A la couche organique combinée, on a ajouté 15 ml d'eau et le mélange résultant a été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée. La couche organique a été extraite par 10 ml d'eau. L'extrait a été combiné avec la couche aqueuse préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée, on a ajouté 50 ml de chlorure de méthylène, et le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol = 20/1), pour obtenir un produit huileux. Au produit

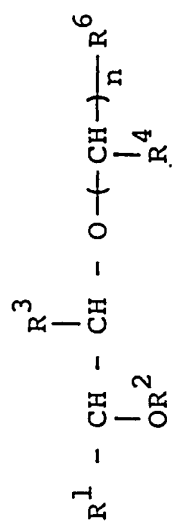
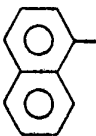
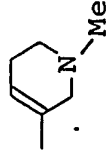
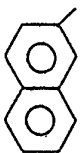
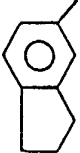


Tableau 17

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Point de fusion (°C)
271		H	H	H		1	98-100 [AcOEt]
272		"	"	"		"	83-85 [AcOEt-IPE]
273		"	"	"	"	"	72-73,5 [AcOEt-IPE]

graphie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol = 10/1), pour obtenir un produit huileux. Le produit huileux a été dissous dans 7 ml d'acétone. A la solution, on a ajouté 0,43 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec - éthanol. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 3 ml d'éther diéthylique. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés, pour obtenir 0,67 g de chlorhydrate de (naphtyl-1)-1 [(nicotinoylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 269).

Point de fusion : 162,5-163,5°C [EtOH-AcOEt]

15

Exemple de Fabrication 23

Le même mode opératoire qu'au point (1) de l'Exemple de Fabrication 16 a été répété, excepté que le (naphtyl-2)-2 oxiranne et l'hydroxyméthyl-2 trityl-4 morpholine ont été remplacés respectivement par le (naphtyl-1)-2 oxiranne et le diformyl-1,4 pipérazinyl-2 méthanol, pour obtenir le [(diformyl-1,4 pipérazinyl-2) méthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 270).

25

Les composés présentés dans le Tableau 17 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 17, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule générale suivante :

30

35

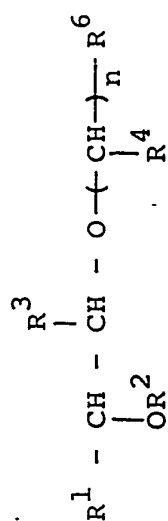
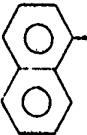
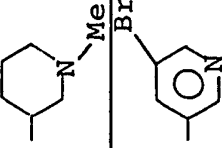
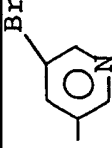


Tableau 18

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
275		H	H	H		1	HCl	162-164 [EtOH-Et ₂ O]
276	"	"	"	"		"	"	143-146
277	"	"	"	-		0	"	151,5-154 [EtOH-Et ₂ O]
278	"	"	"	H		1	"	154-156 [EtOH-IPA]

Exemple de Fabrication 24

Dans 1,5 ml de méthanol, on a dissous 250 mg de [(diformyl-1,4 pipérazinyl-2)méthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol. A la solution, on a ajouté 1,5 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec-éthanol. On a laissé reposer le mélange à la température ambiante pendant toute une nuit. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés avec de l'éthanol, et séchés pour obtenir 180 mg de dichlorhydrate de (naphtyl-1)-1 [(pipérazinyl-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 274).

Point de fusion : 199-201°C (avec décomposition)

15 Exemple de Fabrication 25

On a fait réagir le composé obtenu de la même manière qu'au point (1) de l'Exemple de Fabrication 16 avec du chlorure d'hydrogène gazeux de la même manière que dans la fabrication du chlorhydrate de l'Exemple de Fabrication 22, pour obtenir les composés présentés dans le Tableau 18.

Dans le Tableau 18, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule générale suivante :

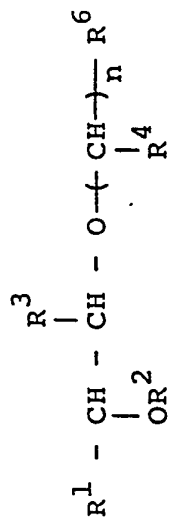
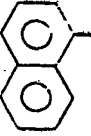
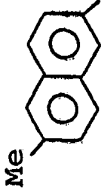


Tableau 19

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
279		H	H	H		1	-	Huileux
280	"	"	"	"	"	"	1/2 Acide fumarique	167,5-170 [EtOH]
281		"	"	"	"	"	-	122-123 [Me ₂ CO-AcOEt]
282		"	"	"	"	"	-	138-139 [Me ₂ CO-AcOEt]

Exemple de Fabrication 26

Les composés présentés dans le Tableau 19
ont été obtenus de la même manière qu'au point (1) et
5 (2) de l'Exemple de Fabrication 16.

Dans le Tableau 19, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n
représentent chacun un substituant ou un nombre entier
utilisé dans la formule générale suivante :

(2) Un mélange de 4,5 g de (benzyloxy-6
naphtyl-2)-1 (chloro-2 éthoxy)-2 éthanol, 1 g d'iodure
de potassium, 10 ml d'une solution aqueuse de
diméthylamine à 50% et 20 ml d'éthanol a été porté au
5 reflux pendant 3 heures. Au mélange réactionnel, on a
ajouté 10 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à
50%. Le mélange résultant a encore été porté au
reflux pendant 6 heures. Le mélange réactionnel a été
refroidi et concentré jusqu'à environ la moitié de son
10 volume sous pression réduite. Au concentré, on a
ajouté 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau. Le
mélange a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de
potassium. La couche organique a été séparée, lavée
avec de l'eau, et une solution aqueuse saturée de
15 chlorure de sodium dans cet ordre, et séchée sur
sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été
éliminé par distillation sous pression réduite. Au
résidu ainsi obtenu, on a ajouté 30 ml d'éther
diéthylique. Les cristaux résultants ont été
20 recueillis par filtration et séchés, pour obtenir
3,9 g de (benzyloxy-6 naphtyl-2)-1 [(N,N-diméthyl-
amino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 284).

Point de fusion : 100-100,5°C [EtOH-H₂O]

25 Du (benzyloxy-6 naphtyl-2)-1 [(N,N-diméthyl-
amino)-2 éthoxy]-2 éthanol a été traité de la même
manière qu'à l'Exemple de Fabrication 22, pour obtenir
du chlorhydrate de (benzyloxy-6 naphtyl-2)-1
[(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé
30 n° 285).

Point de fusion : 220-220,5°C [EtOH]

Exemple de Fabrication 29

35 Dans 12 ml de pyridine, on a mis en
suspension 3,0 g de (benzyloxy-6 naphtyl-2)-1
[(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol. A la

Exemple de Fabrication 27

On a fait réagir de 1'[(imidazolyl-5) méthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol avec de 1'iodure de méthyle pour obtenir du [(méthyl-1 imidazolyl-5) méthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 283).

Exemple de fabrication 28

10 (1) 6,0 g de benzyloxy-6 naphthalaldéhyde-2 ont été dissous dans 6 ml de tétrahydrofuranne. La solution a été refroidie à -30°C. On y a ajouté goutte à goutte, en l'espace de 10 minutes, 30 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 1,6M de chlorure de
15 chloro-2 éthoxyméthylmagnésium. Le mélange résultant a été agité pendant 1 heure avec refroidissement par de la glace. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 100 ml d'eau-glace, 100 ml d'acétate d'éthyle et 3,6 g de chlorure d'ammonium. Le mélange
20 a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par
25 distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle = 20/1) pour obtenir un solide. Au solide, on a ajouté 10 ml d'éther diisopropylique. Le mélange résultant a été
30 agité à la température ambiante pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 4,7 g de (benzyloxy-6 naphthyl-2)-1 (chloro-2 éthoxy)-2 éthanol.

Point de fusion : 86-87,5°C [IPE]

obtenu. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés, pour obtenir 0,76 g de chlorhydrate d'acétoxy-1 (hydroxy-6 naphthyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 287).

Point de fusion : 150,5-151,5°C [EtOH]

Exemple de Fabrication 31

Un mélange de 360 mg de chlorhydrate d'acétoxy-1 (hydroxy-6 naphthyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane, 10 ml d'eau et 15 ml de chloroforme, a été ajusté à pH 9 avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite deux fois, à chaque fois par 10 ml de chloroforme. Les extraits ont été combinés avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans 6 ml de benzène. A la solution, on a ajouté 0,12 ml d'isocyanate d'éthyle. Le mélange résultant a été agité pendant 4 heures à 80°C. Le mélange réactionnel a été refroidi. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 20/1), pour obtenir un produit huileux. Le produit huileux a été traité de la même manière qu'à l'Exemple de Fabrication 22, pour obtenir, sous la forme d'un produit amorphe, 150 mg de chlorhydrate d'acétoxy-1 [(N-éthylcarbamoyl)oxy-6 naphthyl-2]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 288).

- suspension, on a ajouté 1,6 ml d'anhydride acétique. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 24 heures. Après l'achèvement de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 60 ml d'acétate d'éthyle et 60 ml d'eau. Le mélange a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 30 ml d'acétate d'éthyle. L'extraît a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans 30 ml d'acétone. À la solution, on a ajouté 1,5 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec-éthanol. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 2,6 g de chlorhydrate d'acétoxy-1 (benzoyloxy-6 naphthyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 23).
- Point de fusion : 157-158°C [MeCN]

Exemple de Fabrication 30

- Un mélange de 2,0 g de chlorhydrate d'acétoxy-1 (benzoyloxy-6 naphthyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane, 0,5 g de palladium sur charbon à 5% et 40 ml d'éthanol a été soumis à une hydrogénation à la température ambiante et à la pression atmosphérique. Après l'achèvement de la réaction, le palladium sur charbon a été éliminé par filtration. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. De l'acétone a été ajouté au résidu ainsi

éthoxy]-2 éthanol (composé n° 290).

Point de fusion : 195-198°C (avec décomposition)
[AcOEt-EtOH]

5 Exemple de Fabrication 34

De la triéthylamine a été ajoutée à du chlorhydrate d'(amino-8 naphthyl-1)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol. On a fait réagir
10 le mélange résultant avec du chlorure de méthanesulfonyle pour obtenir du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (méthylsulfonylamino-8 naphthyl-1)-1 éthanol (composé n° 291).

15 Exemple de Fabrication 35

Le même mode opératoire qu'aux points (1) et (2) de l'Exemple de Fabrication 28 a été répété, excepté que le benzyloxy-6 naphthaldéhyde-2 a été
20 remplacé par le (N,N-diméthylamino)-4 naphthaldéhyde-1, pour obtenir du dichlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-4 naphthyl-1]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 292).

25 Exemple de Fabrication 36

13 ml d'éthanol ont été ajoutés à 1,3 g de dichlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-4 naphthyl-1]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol. Le mélange
30 résultant a été porté au reflux pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été refroidi. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté un mélange de 20 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau. Le mélange
35 résultant a été ajusté à pH 10 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de

Exemple de Fabrication 32

5 Du [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (nitro-8
naphtyl-1)-1 éthanol a été obtenu de la même manière
qu'aux points (1) et (2) de l'Exemple de Fabrication
27. On a fait réagir ce composé avec de l'acide
oxalique de la même manière qu'au point (2) de
l'Exemple de Fabrication 16, pour obtenir de l'oxalate
10 de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (nitro-8
naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 289).

Point de fusion : 150-158,5°C.

Exemple de Fabrication 33

15 Un mélange de 150 mg d'oxalate de [(N,N-
diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (nitro-8 naphtyl-1)-1
éthanol, 150 mg de palladium sur charbon à 5% et 3ml de
méthanol a été soumis à une hydrogénation à la
température ambiante, pendant 30 minutes, à la
20 pression atmosphérique. Après l'achèvement de la
réaction, le palladium sur charbon a été éliminé par
filtration. Le filtrat a été soumis à une distil-
lation sous pression réduite pour éliminer le solvant.
Le résidu ainsi obtenu a été ajouté à un mélange de
25 30 ml d'un mélange eau-glace et 30 ml de chloroforme.
Le mélange a été ajusté à pH 11 avec une solution
aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. La couche organique
a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution
aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre,
30 et séché sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant
a été éliminé par distillation sous pression réduite.
Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans 1 ml
d'éthanol. On y a ajouté 0,2 ml d'une solution 5,9 N
chlorure d'hydrogène sec - éthanol. Les cristaux
35 résultants ont été recueillis par filtration et
séchés, pour obtenir 110 mg de dichlorhydrate
d'(amino-8 naphtyl-1)-1 [(N,N-diméthylamino)-2

saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 15/1), pour obtenir 6,5 g de formyl-5 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 indane.

(3) Le même mode opératoire qu'aux points (1) et (2) de l'Exemple de Fabrication 28 a été répété, excepté que le benzyloxy-6 naphaldéhyde-2 a été remplacé par le formyl-5 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1 indane, pour obtenir du [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 [tétrahydropyrannyloxy-2)-1 indanyl-5]-1 éthanol (composé n° 294).

(4) Un mélange de 2,5 g de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 [tétrahydropyrannyloxy-2)-1 indanyl-5]-1 éthanol, 8 ml d'anhydride acétique et 0,64 ml de pyridine, a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50 ml d'un mélange eau-glace et 50 ml d'éther diéthylique. La couche organique a été séparée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/méthanol : 10/1), pour obtenir 1,9 g d'acétoxy-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 [(tétrahydropyrannyloxy-2)-1 indanyl-5]-1 éthane (composé n° 295).

(5) 1,8 g d'acétoxy-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 [(tétrahydropyrannyloxy-2)-1 indanyl-5]-1 éthane a été ajouté à 30 ml d'une solution mélangée 4:2:1 d'acide acétique, de tétrahydrofuranne et d'eau. Le mélange résultant a été agité à 70°C pendant

sodium, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre.
Le solvant a été éliminé par distillation sous
pression réduite, pour obtenir 1,3 g d'éthoxy-1 [(N,N-
diméthylamino)-4 naphtyl-1]-1 [(N,N-diméthylamino)-2
5 éthoxy]-2 éthane (composé n° 293).

Exemple de Fabrication 37

(1) 9,6 g de bromo-5 hydroxy-1 indane ont été
10 dissous dans 100ml de chlorure de méthylène sec. A la
solution, on a ajouté, à la température ambiante,
570 mg de p-toluènesulfonate de pyridinium et 4,5 ml
de dihydro-3,4 2H-pyrane. Le mélange résultant a été
agité à la même température pendant 3 heures. Le
15 mélange réactionnel a été ajouté à un mélange eau-
glace. La couche organique a été séparée, lavée avec
une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et
séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a
été éliminé par distillation sous pression réduite.
20 Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromato-
graphie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle:
15/1), pour obtenir 13,1 g de bromo-5 (tétrahydro-
pyrannyloxy-2)-1 indane.

25 (2) 8,1 g de bromo-5 (tétrahydropyrannyloxy-2)-1
indane ont été dissous dans 100 ml de tétrahydro-
furanne anhydre sous atmosphère d'azote. A la
solution, on a ajouté goutte à goutte 20 ml d'une
solution 1,5N de n-butyllithium-hexane à -65°C en
30 l'espace de 10 minutes. Le mélange résultant a été
agité à la même température pendant 5 minutes. On y a
ajouté 2,3 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. Le
mélange réactionnel a été chauffé à la température
ambiante et ajouté à un mélange de 100 ml d'un mélange
35 eau-glace, 100 ml d'éther diéthylique et 2 g de
chlorure d'ammonium. La couche organique a été
séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse

sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/méthanol : 20/1), pour obtenir un produit huileux jaune. Le produit huileux a été dissous dans
5 0,1 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté 0,1 ml d'une solution 5,9N chlorure d'hydrogène sec -éthanol à la température ambiante. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration pour obtenir 20 mg de chlorhydrate de (1H-indényl-6)-1 [(N,N-diméthyl-
10 amino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 298).

Point de fusion : 168-171°C (avec décomposition)
[AcOEt-EtOH]

Exemple de Fabrication 38

15

De la même manière que dans la fabrication du chlorhydrate au point (5) de l'Exemple de fabrication 37 et à l'Exemple de Fabrication 22, on a obtenu du chlorhydrate d'[(hydroxy-1)indanyl-5]-1
20 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 299).

Point de fusion : 150-152°C [IPA]

Exemple de Fabrication 39

25

On a fait réagir du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol avec de l'anhydride acétique dans de la pyridine, en présence de triéthylamine, pour obtenir de l'acétoxy-1
30 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthane (composé n° 300).

Exemple de Fabrication 40

35

On a fait réagir le composé obtenu à partir du [(méthyl-6 naphtyl)-2]-2 oxiranne de la même manière qu'au point (1) de l'Exemple de Fabrication

2 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi et ajouté à un mélange de 100 ml d'eau et 100 ml d'éther diéthylique. Le mélange résultant a été ajusté à pH 8,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 10/1), pour obtenir 1,0 g d'acétoxy-1 [(hydroxy-1) indanyl-5]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 296).

(6) Dans 5 ml de pyridine, on a dissous 1,0 g d'acétoxy-1 [(hydroxy-1) indanyl-5]-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane. A la solution, on a ajouté 0,3 ml de chlorure de méthanesulfonyle à la température ambiante. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant toute une nuit. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50 ml d'un mélange eau-glace et 50 ml d'éther diéthylique. Le mélange résultant a été ajusté à pH 8,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/méthanol : 10/1), pour obtenir 80 mg d'acétoxy-1 (1H-indanyl-6)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 297).

(7) Dans 0,5 ml de méthanol, on a dissous 80 mg d'acétoxy-1 (1H-indanyl-6)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane. A la solution, on a ajouté 80 mg d'une solution à 25% de méthylate de sodium -méthanol avec refroidissement par la glace. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 20 minutes. Le solvant a été éliminé par distillation

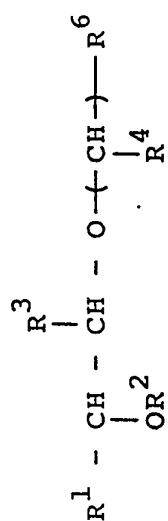
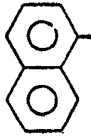
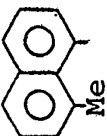
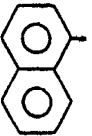
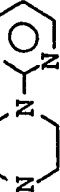
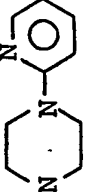


Tableau 20

Composé N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
302		H	H	H		2	2HCl	237-238 (décomp.) [EtOH-H ₂ O]
303		"	"	"		"	HCl	191-191,5 [IPA]
304		"	"	"		"	2HCl	175-176,5 (décomp.) [EtOH]
305	"	"	"	"		"	"	122-124 [EtOH]

- 16, avec du chlorure d'hydrogène gazeux de la même manière que dans la fabrication du chlorhydrate à l'Exemple de Fabrication 22, pour obtenir du [(N-méthyl dihydro-2,3 pyridine-6H-yl-5)-2 éthoxy]-2
- 5 [(méthyl-6 naphtyl)-2]-1 éthanol huileux (composé n° 301).

Exemple de Fabrication 41

- 10 Les composés présentés dans le Tableau 20 ont été obtenus de la même manière qu'aux points (1) et (2) de l'Exemple de Fabrication 28.

- Dans le Tableau 20, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier
- 15 utilisé dans la formule suivante :

Tableau 20 (suite)

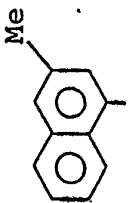
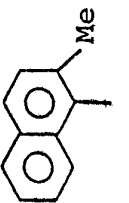
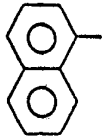
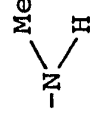
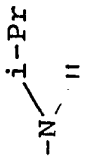
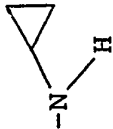
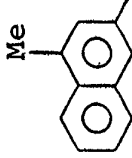
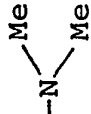
310		H	H	H	-N<MeMe	2	HCl	160-161,5 [EtOH-AcOEt]
311		"	"	"	"	"	"	149-150 [EtOH-Me ₂ CO]

Tableau 20 (suite)

306		H	H	H		3	-	119-120 [AcOEt]
307	"	"	"	"		"	HCl	139-140, 5 [EtOH-AcOEt]
308	"	"	"	"		"	"	111, 5-112 [EtOH-AcOEt]
309		"	"	"		2	"	186-187 [EtOH-AcOEt]

Les composés présentés dans le Tableau 21 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 21, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier 5 utilisé dans la formule suivante :

Exemple de Fabrication 42

1,7 g de tert.-butylate de potassium a été
ajouté à 31 ml de (N,N-diméthylamino)-2 éthanol. Le
5 mélange résultant a été chauffé à 80°C. A la solution
on a ajouté goutte à goutte, à 80-85°C, en l'espace de
1,5 heure, une solution de 5,2 g de (benzo[b]thio-
phényl-5)-2 oxiranne dissous dans 8 ml de diméthyl-
sulfoxyde. Le mélange résultant a été agité à la même
10 température pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a
été refroidi et ajouté à un mélange de 60 ml d'acétate
d'éthyle et 60 ml d'un mélange eau-glace. La couche
organique a été séparée. La couche aqueuse a été
extraite par 30 ml d'acétate d'éthyle L'extrait a été
15 combiné avec la couche organique préalablement
séparée. A la couche organique combinée, on a ajouté
50 ml d'un mélange eau-glace et le mélange résultant a
été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N.
La couche aqueuse a été séparée, et 50 ml de chloro-
20 forme y ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été
ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La
couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et
séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a
été éliminé par distillation sous pression réduite.
25 Le produit huileux résultant a été dissous dans 50 ml
d'acétone. A la solution, on a ajouté 4,3 ml d'une
solution 5N chlorure d'hydrogène sec-éthanol. Le
mélange résultant a été agité à la température
ambiante pendant 1 heure, et 20 ml d'éther diéthylique
30 y ont été ajoutés. Le mélange résultant a été encore
agité pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont
été recueillis par filtration et séchés, pour obtenir
3,3 g de chlorhydrate de (benzo[b]thiophényl-5)-1
[(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé
35 n° 312).

Point de fusion : 191,5-192,5°C [EtOH-Me₂CO]

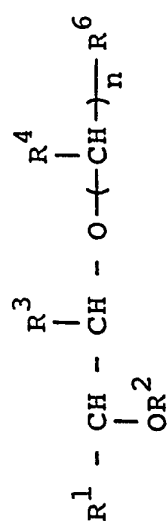
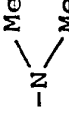
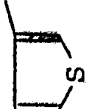
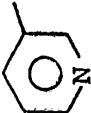
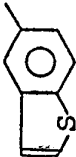
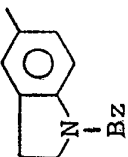
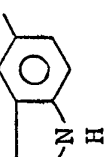
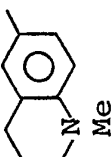


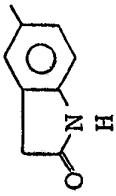
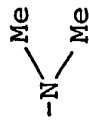
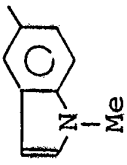
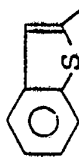
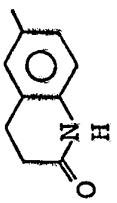
Tableau 21

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
313		II	II	II		2	HCl	139-141
314		"	"	"	"	"	"	165,5-166 [EtOH-Et ₂ O]
315		"	"	"	"	"	2HCl	143-146 [EtOH]
316		"	"	"	"	"	HCl	128,5-130 [EtOH]

09000162

Tableau 21 (suite)

327		H	H	H	-N	2	HCl	166, 5-167, 5 [EtOH-Me ₂ CO]
328		"	"	"	-N	"	-	Huileux
329		"	"	"	"	"	2HCl	"
330		"	"	"	-N	"	HCl	167, 5-169
331		"	"	"	-N	"	2HCl	Huileux

322		H	H	H		2	HCl	169-170
323		"	"	"	"	"	-	Huileux
324		"	"	"	"	"	"	188, 5-189 [EtOM-ACOEt]
325		"	"	"	"	"	"	168-169, 5 [IPA-ACOEt]
326		"	"	"	"	"	"	169-172 [EtOH]

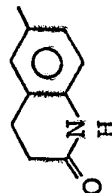
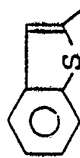
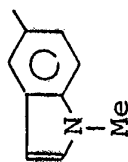
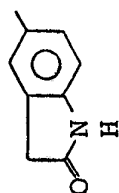
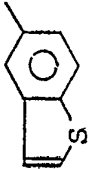
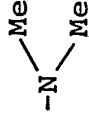
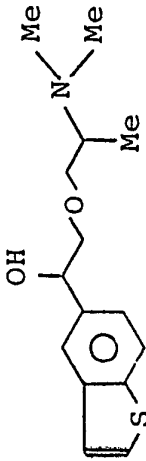
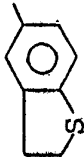
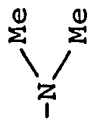
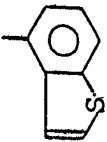
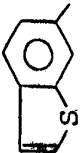
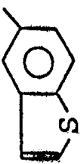
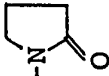


Tableau 21 (suite)

337		H	H	H		4	HCl	105-107 [EtOH-AcOEt]
338							Acide fumérique	123-124, 5 [EtOH-AcOEt]

Remarque : * : On peut obtenir ce composé en soumettant le composé n° 328 à une réaction d'hydrogénation classique.

Tableau 21 (suite)

332		H	H	H		2	HCl	207, 5-210 [EtOH]
333		"	"	"	"	"	"	190, 5-192 [EtOH-IPA]
334		"	"	"	"	"	"	171-172 [IPA-AcOEt]
335		"	"	"		"	-	Huileux
336	"	"	"	"		3	-	81, 5-85

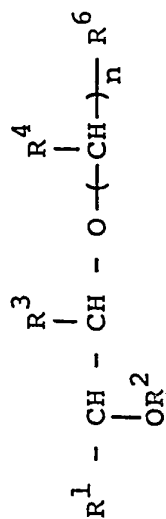
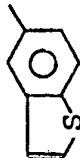
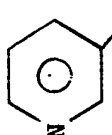
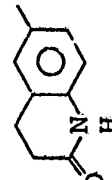
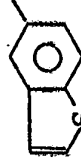
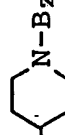


Tableau 22

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
340		H	H	H		1	-	106,5-107,5 [AcOEt-IPE]
341		"	"	"	"	"	HCl	Huileux
342		"	"	"		2	-	"

Exemple de Fabrication 43

Un mélange de 1,6 g de pyridine méthanol-3, 1,7 g de tert.-butylate de potassium et 23 ml de diméthylsulfoxyde a été chauffé à 80°C. On y a ajouté 2,4 g de (benzo[b]furanyl-5)-2 oxiranne. Le mélange résultant a été agité à 85-90°C pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50 ml d'un mélange eau-glace et 50 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange résultant a été ajusté à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée et 30 ml d'acétate d'éthyle y ont été ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 9,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 50/1), pour obtenir 0,56 g de (benzo[b]furanyl-5 -1 (pyridinyl-3 méthoxy)-2 éthanol (composé n° 339).

Point de fusion : 85-86°C [IPE-EtOH]

Les composés présentés dans le Tableau 22 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 22, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

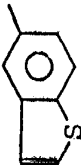
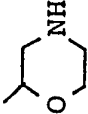
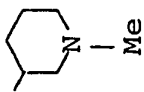
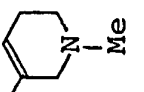
Exemple de Fabrication 44

- (1) Un mélange de 5,7 g de tert.-butylate de potassium et 57 ml d'éthylène glycol a été chauffé à 80°C. On y a ajouté, en l'espace de 1,5 heure, une solution de 18 g de (benzo[b]thiophényle-5)-2 oxiranne dissous dans 30 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 120 ml d'un mélange eau-glace et 80 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite deux fois, à chaque fois par 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits ont été combinés avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 20/1), pour obtenir 9,1 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 (hydroxy-2 éthoxy)-2 éthanol.

Point de fusion : 119-120,5°C [EtOH-AcOEt]

- (2) Dans 54 ml de pyridine, on a dissous 9,0 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 (hydroxy-2 éthoxy)-2 éthanol. A la solution, on a ajouté, à -25°C, 7,2 g de chlorure de p-toluènesulfonyle. On a laissé reposer le mélange à 0-5°C pendant 24 heures et encore à la température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 103 ml d'acide chlorhydrique 6N, 50 ml d'un mélange eau-glace et 100 ml d'éther diéthylique. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2,0 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 30 ml d'éther

Tableau 22 (suite)

343		H	H	H		1	-	121,5-125 [AcOEt]
344	"	"	"	"		"	"	127-129,5 [EtOH-IPE]
345	"	"	"	"		"	"	95,5-98 [AcOEt]
346	"	"	"	-		0	HCl	181-185 [EtOH-AcOEt]

séparée. A la couche organique combinée, on a ajouté 20 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N et agité à la température ambiante pendant 20 minutes. La couche aqueuse a été séparée. La couche organique a été extraite par 10 ml d'eau. L'extrait a été combiné avec la couche aqueuse préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée, on a ajouté 30 ml de chlorure de méthylène. Le mélange résultant a été ajusté à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 15 ml de chlorure de méthylène. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée et la couche organique combinée a été séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans 7 ml d'acétone. A la solution, on a ajouté 0,5 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec - éthanol. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 7 ml d'éther diéthylique. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration pour obtenir 0,5 g de chlorhydrate de (benzo[b]thiophényl-5)-1 (N-méthylaminoéthoxy)-2 éthanol (composé n° 347).

Point de fusion : 201,5-202,5°C [EtOH-Me₂CO]

Les composés présentés dans le Tableau 23 ont été obtenus de la même manière.

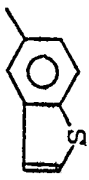
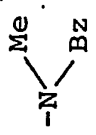
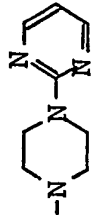
Dans le Tableau 23, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier utilisé dans la formule suivante :

diéthylique. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 10/1), pour obtenir 7,7 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthanol huileux, incolore.

(3) 0,97 g de p-toluènesulfonate de pyridinium a été ajouté, à la température ambiante, à une solution de 7,6 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthanol et 3,5 ml de dihydro-3,4 2H-pyranne dissous dans 40 ml de chlorure de méthylène. Le mélange a été agité à la même température et encore à 40-45°C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été lavé avec de l'eau et séché sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite pour obtenir 8,7 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 (tétrahydropyranyloxy-2)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthane huileux, incolore.

(4) Dans 15 ml d'éthanol, on a dissous 1,5 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 (tétrahydropyranyloxy-2)-1 [(p-toluènesulfonyloxy)-2 éthoxy]-2 éthane. A la solution, on a ajouté 4,9 ml d'une solution aqueuse de méthylamine à 40%. Le mélange résultant a été porté au reflux pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 20 ml d'un mélange eau-glace et 20 ml d'éther diéthylique. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml d'éther diéthylique. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement

Tableau 23 (suite)

351		H	H	H		2	Acide oxalique	138-149 [EtOH-AcOEt]
352	"	"	"	"		"	HCl	170,5-171,5 [EtOH-AcOEt]
353	"	"	"	"		"	"	222,5-223 [EtOH-AcOEt]

Exemple de Fabrication 45

(1) Le même mode opératoire qu'à l'Exemple de Fabrication 43 a été répété, excepté que le
5 (benzo[b]furanyl-5)-2 oxiranne et le pyridine méthanol-3 ont été remplacés respectivement par le (benzo[b]thiophényle-5)-2 oxiranne et le diformyl-1,4 pipérazine méthanol-2, pour obtenir du (benzo[b]thiophényle-5)-1 [(diformyl-1,4 pipérazinyle-2)méthoxy]-2
10 éthanol huileux (composé n° 354).

(2) Dans 1,5 ml de méthanol, on a dissous 270 mg de (benzo[b]thiophényle-5)-1 [(diformyl-1,4 pipérazinyle-2)méthoxy]-2 éthanol. A la solution, on a
15 ajouté 1,5 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec - éthanol. On a laissé reposer le mélange résultant à la température ambiante pendant toute une nuit. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés avec de l'éthanol, et séchés pour
20 obtenir 150 mg de dichlorhydrate de (benzo[b]thiophényle-5)-1 [pipérazinyle-2)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 355).

Point de fusion : 216-218°C (avec décomposition)

25 Exemple de Fabrication 46

(1) Un mélange de 10 g de (N-tritylamino)-2 éthanol, 3,7 g de tert.-butylate de potassium et 30 ml de diméthylsulfoxyde a été chauffé à 85°C. On y a
30 ajouté une solution de 5,8 g de (benzo[b]thiophényle-5)-2 oxiranne dissous dans 10 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 150 ml d'un mélange eau-
35 glace et 100 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 30 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a

été combiné avec la couche organique préalablement
séparée. La couche organique combinée a été lavée
avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de
chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur
5 sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été
éliminé par distillation sous pression réduite. Au
résidu ainsi obtenu, on a ajouté 70 ml d'une solution
aqueuse d'acide formique à 50% et 30 ml de tétra-
hydrofuranne. Le mélange résultant a été agité à
10 50-60°C, pendant 1 heure. Le solvant a été éliminé
par distillation sous pression réduite. Au résidu
ainsi obtenu, on a ajouté 50 ml d'acétate d'éthyle et
30 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2
avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche organique
15 a été séparée. La couche organique a été extraite
deux fois, à chaque fois par 10 ml d'eau. Les
extraits ont été combinés avec la couche aqueuse
préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée,
on a ajouté 50 ml de chlorure de méthylène et on l'a
20 ajustée à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La
couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau,
et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le
solvant a été éliminé par distillation sous pression
réduite pour obtenir 1,2 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1
25 (amino-2 éthoxy)-2 éthanol (composé n° 356).

Point de fusion : 87-90,5°C [EtOH-IPE]

(2) 1,1 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 (amino-2
éthoxy)-2 éthanol a été dissous dans 10 ml d'éthanol.
30 A la solution, on a ajouté 290 mg d'acide fumarique.
Le mélange résultant a été agité à la température
ambiante pendant 30 minutes. Au mélange réactionnel,
on a ajouté 7 ml d'éther diéthylique. Le mélange
résultant a été agité à la même température pendant 1
35 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par
filtration et séchés pour obtenir 1,2 g de (benzo[b]
thiophényle-5)-1 (amino-2 éthoxy)-2 éthanol 1/2

fumarate (composé n° 357).

Point de fusion : 204,5-205,5°C [MeOH-EtOH]

Exemple de Fabrication 47

5

Le même mode opératoire qu'à l'Exemple de Fabrication 46 a été répété, excepté que le (N-trityl-amino)-2 éthanol a été remplacé par le (trityl-1 imidazolyl-4)méthanol, pour obtenir le (benzo[b]thio-
10 phényl-5)-1 [(imidazolyl)méthoxy]-2 éthanol (composé n° 358) ayant un point de fusion de 128-129°C [AcOEt].

Dans le nom ci-dessus du composé obtenu, le terme «(imidazolyl)méthoxy» a été utilisé parce qu'il n'a pas encore été clarifié à quel carbone des
15 carbones en position 4 et 5 du groupe imidazole, se lie le carbone du groupe méthoxy.

Exemple de Fabrication 48

20 0,46 g de (benzo[b]thiophényl-5)-1 (amino-2 éthoxy]-2 éthanol a été dissous dans un mélange de 5 ml d'eau et 5 ml de dioxanne. On y a ajouté 0,21 g de carbonate de sodium. Le mélange résultant a été chauffé à 50°C. On y a ajouté 0,22 g de chloro-2
25 pyrimidine. Le mélange résultant a été porté au reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 30 ml d'un mélange eau-glace et 30 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 10 ml
30 d'acétate d'éthyle. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. A la couche organique combinée, on a ajouté 20 ml d'eau et le mélange résultant a été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été
35 séparée. La couche organique a été extraite par 10 ml d'eau. L'extrait a été combiné avec la couche aqueuse préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée,

on a ajouté 50 ml de chlorure de méthylène et le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 20/1), pour obtenir un produit huileux. Au produit huileux, on a ajouté 2 ml d'éthanol et 70 g d'acide maléique. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 2 ml d'éther diéthylique. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 0,28 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 [(pyrimidinyle-2) amino-2]éthoxy)-2 éthanol 1/2 maléate (composé n° 359).

Point de fusion : 113,5-114,5°C [IPA-AcOEt]

Exemple de Fabrication 49

0,39 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide a été ajouté, avec refroidissement par de la glace, à un mélange de 0,45 g de (benzo[b]thiophényle-5)-1 (amino-2 éthoxy)-2 éthanol, 0,23 g d'acide nicotinique, 0,26 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 0,26 ml de triéthylamine et 3 ml de tétrahydrofurane. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 5 minutes et encore à la température ambiante pendant 2 heures. Au mélange réactionnel, on a ajouté 20 ml d'eau et 20 ml d'acétate d'éthyle. Les matières insolubles ont été éliminées par filtration. Le filtrat a été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée. La couche organique a été extraite deux fois, à chaque fois par 5 ml d'eau. Les extraits ont été combinés avec la couche aqueuse préalablement séparée. A la couche aqueuse combinée,

on a ajouté 30 ml de chloroforme et le mélange résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 10/1). Le produit huileux résultant a été dissous dans 3 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté 0,24 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec - éthanol. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 1,5 ml d'éther diéthylique. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration et séchés, pour obtenir 0,31 g de chlorhydrate de (benzo[b]thiophényl-5)-1 [nicotinoylamino]-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 360).

Point de fusion : 152-153°C [EtOH-AcOEt]

Exemple de Fabrication 50

(1) 1,6 g de méthyl-4 formyl-2 thiazole a été dissous dans 30 ml de tétrahydrofuranne. La solution a été refroidie à -30°C. On y a ajouté goutte à goutte, en l'espace de 10 minutes, 10 ml d'une solution de tétrahydrofuranne contenant 1,6 M de chlorure de chloro-2 éthoxyméthylmagnésium. Le mélange a été agité pendant 1 heure avec refroidissement par de la glace. Le mélange réactionnel a été ajouté à un mélange de 50 ml d'un mélange eau-glace, 50 ml d'acétate d'éthyle et 2 g de chlorure d'ammonium. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N et agité à la même température pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été ajusté à pH 6 avec une solution aqueuse saturée

d'hydrogénocarbonate de sodium. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 4/1), pour obtenir 1,3 g de (méthyl-4 thiazolyl-2)-1 (chloro-2 éthoxy)-2 éthanol huileux.

10 (2) Un mélange de 1,2 g de (méthyl-4 thiazolyl-2)-1 (chloro-2 éthoxy)-2 éthanol, 3 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 50%, 0,45 g d'iodure de potassium et 20 ml d'éthanol a été porté

15 au reflux pendant 3 heures. Au mélange réactionnel, on a ajouté 3 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 50%. Le mélange résultant a été porté au reflux pendant 3 heures. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi

20 obtenu, on a ajouté 30 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée et lavée avec 10 ml d'acétate d'éthyle. On y a ajouté 30 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange

25 résultant a été ajusté à pH 10,5 avec du carbonate de potassium. La couche organique a été séparée, lavée avec 10 ml d'eau et 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a

30 été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans 6 ml d'éthanol. A la solution, on a ajouté 0,6 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec -éthanol et 6 ml d'éther diéthylique. Le mélange a été agité à la

35 température ambiante pendant 1 heure. Les cristaux résultants ont été recueillis par filtration, lavés avec 2 ml d'un mélange 1:1 d'éther diéthylique et

d'éthanol, et séchés pour obtenir 390 mg de chlorhydrate de (méthyl-4 thiazolyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 361).

Point de fusion : 159-160°C [IPA-AcOEt]

5

Les composés présentés dans le Tableau 24 ont été obtenus de la même manière.

Dans le Tableau 24, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 et n représentent chacun un substituant ou un nombre entier
10 utilisé dans la formule suivante :

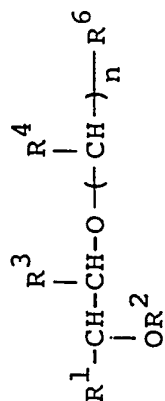


Tableau 24

Composé No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	Sel d'addition	Point de fusion (°C)
362		H	H	H		2	-	Huileux
*1 363		"	"	"	"	"	2HCl	185-186, 5 [EtOH-AcOEt]
364		"	"	"	"	"	-	Huileux

Tableau 24 (suite)

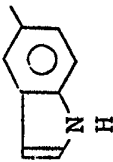
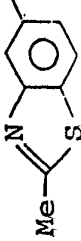
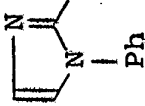
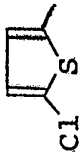
365 *2		H	H	H	-N<Me Me	2	-	Huileux
366		"	"	"	"	"	HCl	175-176 [EtOH-AcOEt]
367		"	"	"	"	"	2HCl	Huileux
368		"	"	"	"	"	HCl	182, 5-183 [EtOH-AcOEt]

Tableau 24 (suite)

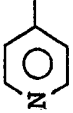
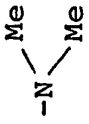
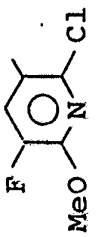
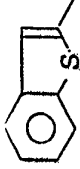
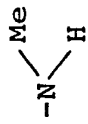
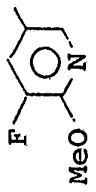
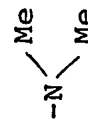
373		H	H	H		2	2HCl	184-186 [EtOH-AcOEt]
374		"	"	"	"	"	HCl	196-197 [MeOH]
375		"	"	"		"	"	193-193,5 [EtOH-AcOEt]
*3 376		"	"	"		"	"	162-163 [IPA]

Tableau 24 (suite)

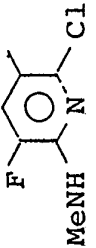
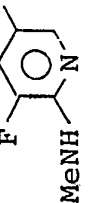
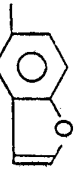
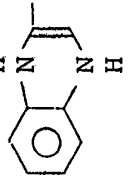
377		H	H	H	-N(Me) ₂	2	HCl	153, 5-154 [IPA]
378		"	"	"	"	"	2HCl	176-179
379		"	"	"	-N(Et) ₂	"	-	Huileux
380		"	"	"	-N(Me) ₂	"	"	"

Tableau 24 (suite)

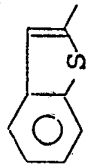
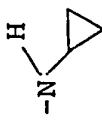
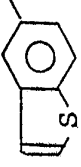
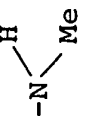
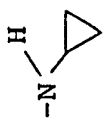
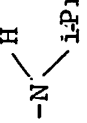
381		H	H	H		2	HCl	194, 5-195 [EtOH-AcOEt]
382		"	"	"		3	-	109-111 [AcOEt]
383	"	"	"	"		"	HCl	133, 5-134, 5 [EtOH-AcOEt]
384	"	"	"	"		"	"	136, 5-139, 5 [EtOH-AcOEt]

Tableau 24 (suite)

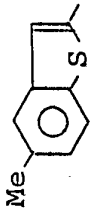
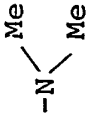
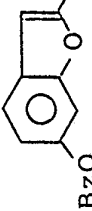
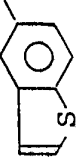
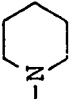
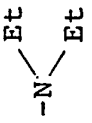
385		H	H	H		2	HCl	193-193, 5 [EtOH-AcOEt]
386		"	"	"	"	"	"	171, 5-172 [EtOH-AcOEt]
387		"	"	"		3	"	137, 5-139, 5 [EtOH-AcOEt]
388	"	"	"	"		2	"	138, 5-139 [EtOH-AcOEt]

Tableau 24 (suite)

389		H	H	H		2	HCl	184-184, 5 [EtOH-AcOEt]
390		"	"	"		3	-	68, 5-69, 5 [H ₂ O]
391		"	"	"		2	2HCl	250-252, 5 (décomp.) [MeOH H ₂ O]
392	"	"	"	"		"	"	155-157 [EtOH]

Tableau 24 (suite)

393		H	H	H		3	-	65-67, 5 [IPA-IPE]
394	"	"	"	"		2	2HCl	234-234, 5 [MeOH-AcOEt]
395	"	"	"	"		"	HCl	178-180, 5 [IPA-AcOEt]
396		"	"	"		3	-	52-53 [IPE]

Tableau 24 (suite)

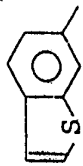
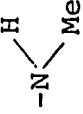
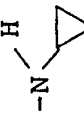
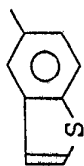
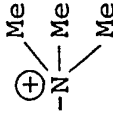
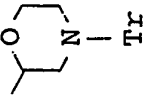
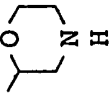
397		H	H	H		3	-	81,5-83 IPA-IPE
398	"	"	"	"	"	2	HCl	196-198 [EtOH-AcOEt]
399	"	"	"	"		"	"	190-192,5 [EtOH-AcOEt]
400		"	"	"		"	1/2 Acide naphthalène- disulfonique-1,5	Amorphe

Tableau 24 (suite)

401		Ac	H	H		2	HCl	Huileux
402		H	"	"		1	—	"
403	"	"	"	"		"	1/2 Acide maléique	110-117

Remarques : *1 : On peut obtenir ce composé en soumettant le composé n° 362 à une réaction d'hydrolyse à l'aide de l'acide chlorhydrique.

*2 : On peut obtenir ce composé en soumettant le composé n° 364 à une réaction d'hydrolyse à l'aide de l'hydroxyde de sodium.

*3 : On peut obtenir ce composé en soumettant le composé n° 374 à une réaction d'hydrogénation classique.

Exemple de Fabrication 51

(1) Un mélange de 9,2 g de (thiényl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-1-éthoxy]-2 éthanol et 18 ml d'anhydride acétique a été porté au reflux pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel a été ajouté goutte à goutte à un mélange de 7,8 ml d'acide nitrique concentré et 27 ml d'anhydride acétique à 0°C en l'espace de 31 minutes. Le mélange résultant a été agité à la même température pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été ajouté à une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium, le pH du mélange résultant ayant été ajusté à 7 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40%. Le mélange résultant a été ajusté à pH 10 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40%, et 300 ml de chloroforme y ont été ajoutés. La couche organique a été séparée et 300 ml d'eau y ont été ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée et 300 ml de chloroforme y ont été ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 10 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40%. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite, pour obtenir 10,4 g de (nitro-5 thiényl-2)-1 acétoxy-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 404

30

(2) Dans 10 ml de méthanol, on a dissous 320 mg de (nitro-5 thiényl-2)-1 acétoxy-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane. A la solution, on a ajouté 1,27 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 1 heure. Au mélange réactionnel, on a ajouté 40 ml de chloroforme et 40 ml d'eau. La

35

couche organique a été séparée et 30 ml d'eau y ont été ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. La couche aqueuse a été séparée, et 30 ml de chloroforme y ont été
5 ajoutés. Le mélange résultant a été ajusté à pH 11 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. La couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression
10 réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 3 ml de méthanol et 1 ml d'une solution 5N chlorure d'hydrogène sec -éthanol. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 5 ml d'éthanol. Les cristaux
15 résultants ont été recueillis par filtration et séchés pour obtenir 170 mg de (nitro-5 thiényl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol (composé n° 405).
Point de fusion : 189-191,5°C (avec décomposition)

20

Exemple de Fabrication 52

(1) Dans 10 ml de pyridine, on a dissous 3,4 g de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (benzyloxy-6
25 benzo[b]furanyl-2)-1 éthanol. A la solution, on a ajouté 1,8 ml d'anhydride acétique. Le mélange résultant a été agité à la température ambiante pendant 17,5 heures. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi
30 obtenu, on a ajouté 40 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 7 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. La couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite par 20 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a
35 été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de

chlorure de sodium dans cet ordre, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 1/1), pour
5 obtenir 3,25 g d'acétoxy-1 (benzyloxy-6 benzo[b]furanyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 406).

10 IR (non dilué) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740

(2) Un mélange de 3,2 g d'acétoxy-1 (benzyloxy-6 benzo[b]furanyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino-2 éthoxy]-2 éthane, 0,6 g de palladium sur charbon à 5 %, 0,67 ml
15 d'acide chlorhydrique concentré et 30 ml de méthanol a été soumis à une hydrogénation à la température ambiante et à la pression atmosphérique, pendant 1,5 heure. Après l'achèvement de la réaction, le palladium sur charbon a été éliminé par filtration. Le
20 solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on a ajouté 20 ml de chloroforme et 20 ml d'eau. Le mélange résultant a été ajusté à pH 7 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. La couche organique a été séparée. La couche
25 aqueuse a été extraite par 10 ml de chloroforme. L'extrait a été combiné avec la couche organique préalablement séparée. La couche organique combinée a été lavée avec 5 ml d'eau, et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été éliminé par
30 distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/méthanol 7/1), pour obtenir 1,57 g d'acétoxy-1 hydroxy-6 benzo[b]furanyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino-2 éthoxy]-2 éthane (composé
35 n° 407).

IR (non dilué) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740

(3) Dans 3,5 ml de benzène, on a dissous 0,65 g d'acétoxy-1 (hydroxy-6 benzo[b]furanyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane. A la solution, on a ajouté 0,33 ml d'isocyanate d'éthyle. Le mélange
 5 résultant a été agité pendant 30 minutes à 80°C. Le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : chloroforme/éthanol : 6/1), pour obtenir un produit huileux. Le
 10 produit huileux a été traité par du chlorure d'hydrogène sec conformément à un procédé ordinaire pour obtenir 0,58 g de chlorhydrate d'acétoxy-1 (N-éthylcarbamoyloxy-6 benzo[b]furanyl-2)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 408).
 15 IR (non dilué cm^{-1}) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730

La présente invention va maintenant être décrite de façon spécifique à l'aide d'Exemples. Cependant, cette invention n'est en aucune manière
 20 limitée à ces Exemples.

Exemple 1 (Comprimés)

Des comprimés contenant chacun 50 mg de
 25 chlorhydrate de (benzyloxy-4 phényle)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthane (composé n° 48) ont été préparés à l'aide de la formulation suivante, conformément à la méthode suivante :

30	Par comprimé :	
	Composé n° 48	50 mg
	Lactose	20 mg
	Kollidon CL (produit de BASF) ..	15 mg
	Amidon de maïs	30 mg
35	AVICEL PH 101 (produit d'Asahi Kasei)	50 mg
	Polyvinylpyrrolidone K-90	5 mg

①

Silice légère	3 mg	②
Stéarate de magnésium	2 mg	

 Total 175 mg

5

Les composants ① ont été malaxés avec une solution aqueuse contenant 8% de polyvinylpyrrolidone K-90. Le produit malaxé a été séché à 40°C et mélangé avec les composants ②. Le mélange résultant a été
 10 façonné en comprimés ronds, pesant chacun 175 mg et ayant un diamètre de 8 mm.

Exemple 2 (Capsules)

15 Des capsules contenant chacune 50 mg de chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 [(phényloxy-4)-4phényl]-1 éthanol (composé n° 54) ont été préparées à l'aide de la formulation suivante, conformément à la méthode suivante :

20

Par capsule :

Composé n° 54	50 mg	①
Lactose	20 mg	
Amidon de maïs	53 mg	
Kollidon CL (produit de BASF) ..	2 mg	
Polyvinylpyrrolidone K-90	5 mg	②
AVICEL PH 302 (produit d'Asahi Kasei)	18 mg	
Stéarate de magnésium	2 mg	

30

 Total 150 mg

Les composants ① ont été malaxés avec une solution aqueuse contenant 8% de polyvinylpyrrolidone
 35 K-90. Le produit malaxé a été séché à 40°C et mélangé avec les composants ②. Le mélange résultant a été introduit dans des capsules de gélatine n° 3 en une

quantité de 150 mg par capsule, afin d'obtenir des capsules.

Exemple 3 (Liquide)

5

Un liquide contenant 25 mg de chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (trifluorométhyl-3 phényle)-1 éthanol (composé n° 42) a été préparé à l'aide de la formulation suivante, conformément à la
10 méthode suivante :

	Par ampoule :	
	Composé n° 42	25 mg
	Parahydroxybenzoate de méthyle ..	1 mg
15	-----	
	Total	26 mg

Les composants ci-dessus ont été dissous dans une solution physiologique, et le volume total de la
20 solution a été porté à 1 ml. La solution a été filtrée de façon aseptique et introduite dans une ampoule, afin d'obtenir un liquide.

Exemple 4 (Solution injectable)

25

Une solution injectable contenant 25 mg de chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (fluoro-3 phényle)-1 éthanol (composé n° 1) a été préparée à l'aide de la formulation suivante,
30 conformément à la méthode suivante :

	Composé n° 1	25 mg
	Mannitol	75 mg

35	Total	100 mg

Les composants ci-dessus ont été dissous dans 1,5 ml d'eau distillée préparée pour injection. La solution a été filtrée de façon aseptique, introduite dans une mini-ampoule de 3 ml, et lyophilisée, afin d'obtenir une solution injectable.

Exemple 5 (Granulés fins)

Des granulés fins contenant chacun 50 mg de chlorhydrate de (benzyl-1 pipéridinyloxy-4)-2 phényl-1 éthanol (composé n° 112) on été préparés à l'aide de la formulation suivante, conformément à la méthode suivante :

15	Composé n° 112	50 mg	①
	Amidon α	200 mg	
	Sucrose purifié	250 mg	
	Lactose	470 mg	
	Polyvinylpyrrolidone K-90	30 mg	
20	-----	-----	
	Total	1000 mg	

Les composants ① ont été soumis à une granulation sous agitation à vitesse élevée avec une solution aqueuse contenant 8 % de polyvinylpyrrolidone K-90. Les granulés obtenus ont été tamisés à travers un tamis d'ouverture de maille de 500 μ m (32 mesh) et séchés, afin d'obtenir des granulés fins.

Exemple 6 (Comprimés)

Du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (méthyl-3 phényl)-1 éthanol (composé n° 15), du ([méthyl-1 imidazolyl-5)méthoxy]-2 (benzyloxy-4 phényl)-1 éthanol composé n° 215), du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol (composé n° 228), du chlorhydrate de [(N,N-diméthyl-

amino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-2)-1 éthanol (composé
n° 229), du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2
éthoxy]-2 (benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol (composé
n° 312), du [(N-méthyl 1H-tétrahydro-1,2,5,6
5 pyridinyl-3)méthyl]-2 (benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol
(composé n° 345), du fumarate d'(amino-2 éthoxy)-2
(benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol (composé n° 357), du
chlorhydrate de [(N,N-diéthylamino)-2 éthoxy]-2
(benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol (composé n° 388) et
10 du dichlorhydrate de [(benzyl-4 pipérazinyl-1)-2
éthyl]-2 (benzo[b]furanyl-5)-1 éthanol (composé
n° 394) ont été traités comme à l'Exemple 1, afin
d'obtenir des comprimés contenant chacun 50 mg de l'un
des composés ci-dessus.

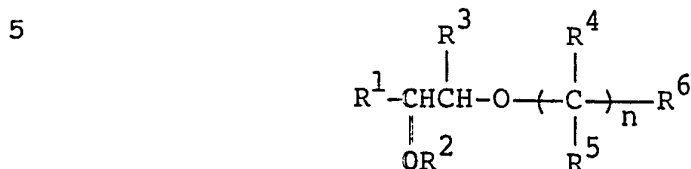
15

Exemple 7 (Capsules)

Du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2
éthoxy]-2 (méthyl-3 phényl)-1 éthanol (composé n° 15),
20 du [(méthyl-1 imidazolyl-5)méthoxy]-2 (benzyloxy-4
phényl)-1 éthanol (composé n° 215), du chlorhydrate de
[(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-1)-1 éthanol
(composé n° 228), du chlorhydrate de [(N,N-diméthyl-
amino)-2 éthoxy]-2 (naphtyl-2)-1 éthanol (composé n°
25 229), du chlorhydrate de [(N,N-diméthylamino)-2
éthoxy]-2 (benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol (composé
n° 312), du [(N-méthyl 1H-tétrahydro-1,2,5,6
pyridinyl-3)méthyl]-2 (benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol
(composé n° 345), du fumarate d'(amino-2 éthoxy)-2
30 (benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol (composé n° 357), du
chlorhydrate de [(N,N-diéthylamino)-2 éthoxy]-2
(benzo[b]thiophényl-5)-1 éthanol (composé n° 388), et
du dichlorhydrate de [(benzyl-4 pipérazinyl-1)-2
éthyl]-2 (benzo[b]furanyl-5)-1 éthanol (composé
35 n° 394) ont été traités comme à l'Exemple 2, afin
d'obtenir des capsules contenant chacune 50 mg de l'un
des composés ci-dessus.

REVENDECATIONS

1 - Dérivé d'éthanediol-1,2 représenté par la formule générale suivante, ou sel de ce dérivé :



dans laquelle :

- 10 - R^1 représente un groupe phényle, naphthyle, indanyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou hétérocyclique, substitué ou non-substitué ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe protecteur
- 15 d'hydroxyle ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;
- les $n\text{R}^4$ et $n\text{R}^5$ sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes
- 20 d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
- R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi
- 25 dans le groupe constitué par les groupes pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, tétrahydropyridyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, quinolyle, quinolizinyle, tétrahydroquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle,
- 30 quinuclidinyle, thiazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, pyrrolinyle, imidazolinyle, imidazolidinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, purinyle et imiazolyle ; et
- 35 - n vaut 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 6 ; où le substituant sur R^1 est choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les groupes

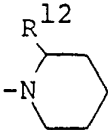
amino, alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkyl-sulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino et hétéro-cyclique, substitués ou non-substitués, les groupes amino protégés, les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, le groupe nitro, le groupe oxo et les
10 groupes alkylènedioxy inférieur; les groupes alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle
15 inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino ou hétérocyclique substitués en tant que substituant de R^1 et le groupe hétérocyclique contenant de l'azote, substitué, en tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi
20 dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes amino protégés ou non-protégés, les groupes carboxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitué, les groupes alkyle
25 inférieur substitués par un groupe hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes aryle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes aroyle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes alcoxy inférieur non-substitués, les groupes alcoxy
30 inférieur substitués par un groupe alcoxy inférieur, les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes ar-alcényle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétéro-cycliques—CO—, le groupe oxo, les groupes alkyl-sulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle; et
35 le groupe amino substitué en tant que substituant de R^1 et le groupe amino substitué en tant que R^6 ont

$$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} - (\text{CH}_2)_i - \text{R}^9 \text{ où } \text{R}^9 \text{ représente un groupe aryle ou}$$

allant de 1 à 3, $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-(CH_2)_i-COR^{10}$ où R^{10}

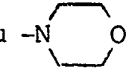
35 cations que celles définies ci-dessus,  où R¹¹ représente un groupe aryle, 

où R^{12} représente un groupe carboxyle ou un groupe

alcoxy inférieur carbonyle, ou  où R¹² a la

même signification que celle définie ci-dessus

et les composés dans lesquels R¹ représente un groupe

- 5 phényle non-substitué ou substitué par alkyle inférieur, et R⁶ représente un groupe di-alkyl-inférieur-amino, ,  ou  ainsi que les composés dans lesquels R¹ représente un groupe phényle non-substitué et R⁶ représente le groupe 

- 10 tous les groupes hétérocycliques ci-dessus étant choisis dans le groupe constitué par les groupes hétérocycliques contenant de l'azote mentionnés dans la définition de R⁶ et les groupes furyle, thiényle, benzothiényle, pyrannyle, isobenzofuranyle, oxazolyle, 15 benzofuranyle, indolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, quinoxalyle, dihydroquinoxalyle, dihydro-2,3 benzothiényle, dihydro-2,3 benzopyrrolyle, dihydro-2,3 4H-thia-1 naphtyle, dihydro-2,3 benzofuranyle, benzo[b]dioxanyle, 20 imidazo[2,3-a]pyridyle, benzo[b]pipérazinyle, chroményle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, pyridazinyle, izoindolyle et isoquinolyle.

2 - Dérivé d'éthanediol-2, ou sel de ce dérivé, selon la revendication 1, dans lequel :

- 25 - R¹ représente un groupe phényle substitué ou non-substitué ;
 - R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur d'hydroxyle ;
 - les nR⁴ sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou 30 des groupes alkyle inférieur ;
 - les nR⁵ représentent des atomes d'hydrogène ; et
 - R⁶ représente un groupe ammonio ou un groupe amino (autre que di-(alkyl inférieur)amino) ou 35 hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi dans le groupe constitué

par les groupes pyrrolyle, pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, quinolizinyle, tétrahydroquinolinyle, quinuclidinyle, thiazolyle et thiadiazolyle.

- 5 3 - Dérivé d'éthanediol-2, ou sel de ce dérivé, selon la revendication 1, dans lequel :
- R^1 représente un groupe naphtyle substitué ou non-substitué ;
 - R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur d'hydroxyle ;
 - 10 - les nR^4 sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
 - les nR^5 représentent des atomes d'hydrogène ; et
 - 15 - R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi dans le groupe constitué par les groupes
 - 20 pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, morpholinyle, quinolyle, quinolizinyle, tétrahydroquinolinyle, quinuclidinyle, thiazolyle et thiadiazolyle.

- 25 4 - Dérivé d'éthanediol-1,2, ou sel de ce dérivé, selon la revendication 1, dans lequel R^1 représente un groupe hétérocyclique substitué ou non-substitué.

- 30 5 - Dérivé d'éthanediol-1,2, ou sel de ce dérivé, selon la revendication 1, dans lequel
- R^1 représente un groupe naphtyle, indanyle ou tétrahydronaphtyle, qui peut être facultativement substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle inférieur ;
 - 35 - R^2 représente un atome d'hydrogène ;
 - R^3 représente un atome d'hydrogène ;
 - les nR^4 et nR^5 représentent des atomes

- d'hydrogène ;
- R⁶ représente un groupe morpholinyle qui présente une valence libre sur un atome de carbone formant le noyau, un groupe pyridyle, un groupe
5 imidazolyle, un groupe pipérazinyle substitué par un groupe phényl-(alkyle en C₁₋₄) ou un groupe amino qui peut être facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur ou un groupe cycloalkyle ; et
 - 10 - n représente un nombre entier allant de 1 à 4.
6 - Dérivé d'éthanediol-1,2, ou sel de ce dérivé, selon la revendication 1, dans lequel
 - R¹ représente un groupe benzothiényne, benzofuranyne ou dihydro-2,3 benzothiényne ;
 - 15 - R² représente un atome d'hydrogène ;
 - R³ représente un atome d'hydrogène ;
 - les nR⁴ et nR⁵ représentent des atomes d'hydrogène ;
 - R⁶ représente un groupe pyridyle, un groupe
20 pipéridinyle qui peut être facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe tétrahydro-1,2,5,6 pyridyle qui peut être facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe imidazolyle, un groupe
25 pipérazinyle substitué par un groupe phényl-(alkyle en C₁₋₄) ou un groupe amino qui peut être facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur ou un groupe cycloalkyle ; et
 - n représente un nombre entier allant de 1 à 4.
 - 30 7 - (Benzyloxy-4 phényl)-1 [(N,N-diméthyl-amino)-2 éthoxy]-2 éthanol, ou sel de ce composé.
8 - (Benzyloxy-4 phényl)-1 [(méthyl-1 imidazolyl-5)méthoxy]-2 éthanol, ou sel de ce composé.
9 - (Imidazolylméthoxy)-2 (naphtyl-1)-1
35 éthanol, ou sel de ce composé.
10 - (Méthyl-1 imidazolylméthoxy-5)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol, ou sel de ce composé.

11 - (Benzo[b]thiophén-5-yl)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol, ou sel de ce composé.

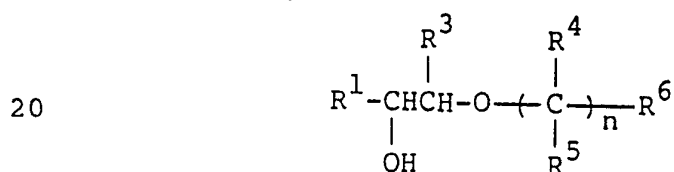
12 - (Benzo[b]thiophén-5-yl)-1 [(N,N-diméthylamino)-3 propoxy]-2 éthanol, ou sel de ce composé.

13 - (Benzo[b]thiophén-5-yl)-1 (imidazolylméthoxy)-2 éthanol, ou sel de ce composé.

14 - (Benzo[b]thiophén-5-yl)-1 [(méthyl-1-tétrahydro-1,2,5,6 pyridin-3-yl)méthoxy]-2 éthanol, ou sel de ce composé.

15 - (Benzo[b]furanyl-5-yl)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol, ou sel de ce composé.

16 - Procédé de fabrication d'un dérivé d'éthanediol-1,2 représenté par la formule générale suivante, ou d'un sel de ce dérivé :



dans laquelle :

25 - R^1 représente un groupe phényle, naphthyle, indanyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou hétérocyclique, substitué ou non-substitué ;

30

- R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;
- les $n\text{R}^4$ et $n\text{R}^5$ sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
- R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote,

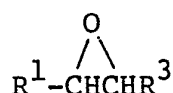
35

- substitué ou non-substitué, le groupe
hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi
dans le groupe constitué par les groupes
pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle,
5 pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle,
tétrahydropyridyle, pyrimidinyle, morpholinyle,
thiomorpholinyle, quinolyle, quinolizinyne,
tétrahydroquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle,
quinuclidinyle, thiazolyle, tétrazolyle,
10 thiadiazolyle, pyrrolinyle, imidazolinyle,
imidazolidinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle,
purinyle et indazolyle ; et
- n vaut 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 6 ;
où le substituant sur R^1 est choisi dans le groupe
15 constitué par les atomes d'halogène, les groupes
amino, alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur,
alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy,
carbamoxyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur,
alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-
20 alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkyl-
sulfonyle amino inférieur, arylsulfonyle amino et hétéro-
cyclique, substitués ou non-substitués, les groupes
amino protégés, les groupes hydroxyle protégés ou non-
protégés, le groupe nitro, le groupe oxo et les
25 groupes alkylènedioxy inférieur ; les groupes alkyle
inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy
inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoxyloxy,
alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy
inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle
30 inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonyle amino
inférieur, arylsulfonyle amino ou hétérocyclique
substitués en tant que substituant de R^1 et le groupe
hétérocyclique contenant de l'azote, substitué, en
tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi
35 dans le groupe constitué par les atomes d'halogène,
les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les
groupes amino protégés ou non-protégés, les groupes

carboxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitués, les groupes alkyle inférieur substitués par un groupe hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes aryle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes aroyle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes alcoxy inférieur non-substitués, les groupes alcoxy inférieur substitués par un groupe alcoxy inférieur, les groupes acyle inférieurs, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes ar-alcényle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétérocycliques-CO-, le groupe oxo, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle ; et le groupe amino substitué en tant que substituant de R^1 et le groupe amino substitué en tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitués, les groupes alkyle inférieur substitués par un groupe carboxyle ou hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes cycloalkyle, les groupes aryle, les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétérocycliques-CO- non-substitués ou substitués par oxo, le groupe adamantyle, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle, à la condition que soient exclus les composés dans lesquels R^1 représente un groupe phényle qui peut être, de façon facultative, substitué par un atome d'halogène ou par un groupe alkyle inférieur, alkylène-dioxy inférieur, alcoxy inférieur ou hydroxyle protégé ou non-protégé et R^6 représente $-NR^7R^8$, où R^7 représente un groupe ar-alkyle inférieur ou hétérocyclique et R^8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ou bien R^7 et R^8 forment, lorsqu'ils sont pris avec l'atome de N,

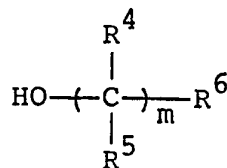
- $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_i \text{---} \text{R}^9$ où R^9 représente un groupe aryle ou
 5 hétérocyclique et i vaut 0 ou est un nombre entier
 allant de 1 à 3, $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_i \text{---} \text{COR}^{10}$ où R^{10}
 10 représente un groupe aryle, hétérocyclique ou
 $\text{-N} \begin{array}{c} | \\ \text{R}^8 \end{array}$ hétérocyclique et R^8 et i ont les mêmes signifi-
 cations que celles définies ci-dessus, $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{R}^{11} \end{array}$
 15 où R^{11} représente un groupe aryle, $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^{12} \\ \diagdown \end{array}$
 où R^{12} représente un groupe carboxyle ou un groupe
 20 alcoxy inférieur carbonyle, ou $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^{12} \\ \diagdown \end{array}$ où R^{12} a la
 même signification que celle définie ci-dessus
 et les composés dans lesquels R^1 représente un groupe
 25 phényle non-substitué ou substitué par alkyle
 inférieur, et R^6 représente un groupe di-(alkyl inférieur)
 amino, $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$, $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ ou $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$ ainsi que les composés dans
 lesquels R^1 représente un groupe phényle non-substitué et R^6
 représente le groupe $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{H}$;
 30 tous les groupes hétérocycliques ci-dessus étant
 choisis dans le groupe constitué par les groupes
 hétérocycliques contenant de l'azote mentionnés dans
 la définition de R^6 et les groupes furyle, thiényle,
 benzothiényle, pyranyle, isobenzofuranyle, oxazolyle,
 35 benzofuranyle, indolyle, benzimidazolyle, benzoxa-
 zolyle, benzothiazolyle, quinoxalyle, dihydro-
 quinoxalyle, dihydro-2,3 benzothiényle, dihydro-2,3
 benzopyrrolyle, dihydro-2,3 4H-thia-1 naphtyle,

dihydro-2,3 benzofuranyle, benzo[b]dioxanyle,
 imidazo[2,3-a]pyridyle, benzo[b]pipérazinyle,
 chroményle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle,
 pyridazinyle, isoindolyle et isoquinolyle,
 5 qui comprend la réaction d'un composé représenté par
 la formule générale :



10

dans laquelle R^1 et R^3 ont les mêmes signification que
 celles définies ci-dessus,
 avec un composé représenté par la formule générale
 15 suivante, ou un sel de ce composé :

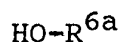


20

dans laquelle :

- les $m\text{R}^4$ et $m\text{R}^5$ sont identiques ou différents les
 uns des autres et représentent des atomes
 d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
- 25 - R^6 a la même signification que celle définie ci-
 dessus ; et
- m représente un nombre entier allant de 1 à 6,
 ou un composé représenté par la formule générale
 suivante, ou un sel de ce composé :

30

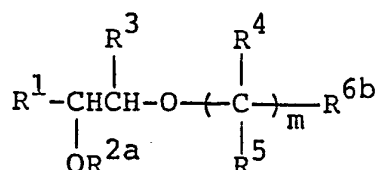


dans laquelle R^{6a} représente le même groupe
 hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-
 35 substitué, que dans la définition de R^6 , à la
 condition que le groupe hétérocyclique présente une
 valence libre sur un atome de carbone formant le noyau

hétérocyclique.

17 - Procédé de fabrication d'un dérivé d'éthanediol-1,2 représenté par la formule générale suivante, ou sel de ce dérivé :

5



10

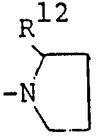
dans laquelle :

- R^1 représente un groupe phényle, naphtyle, indanyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou hétérocyclique, substitué ou non-substitué ;
 - 15 - R^{2a} représente un groupe protecteur d'hydroxyle ;
 - R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;
 - les $m\text{R}^4$ et $m\text{R}^5$ sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes
 - 20 d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ; et
 - R^{6b} représente un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote
 - 25 ayant une valence libre sur un atome de carbone formant le noyau hétérocyclique et étant choisi dans le groupe constitué par les groupes pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, tétrahydropyridyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, quinolyle, quinolizinyne,
 - 30 tétrahydroquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, quinuclidinyle, thiazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, pyrrolinyle, imidazolinyle, imidazolidinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, purinyle et indazolyle ; et
 - 35 - m est un nombre entier allant de 1 à 6 ;
- où le substituant sur R^1 est choisi dans le groupe

constitué par les atomes d'halogène, les groupes amino, alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino et hétérocyclique, substitués ou non-substitués, les groupes amino protégés, les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, le groupe nitro, le groupe oxo et les groupes alkylènedioxy inférieur; les groupes alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino ou hétérocyclique substitués en tant que substituant de R^1 et le groupe hétérocyclique contenant de l'azote, substitué, en tant que R^{6b} ont chacun au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes amino protégés ou non-protégés, les groupes carboxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitués, les groupes alkyle inférieur substitués par un groupe hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes aryle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes aroyle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes alcoxy inférieur non-substitués, les groupes alcoxy inférieurs substitués par un groupe alcoxy inférieur, les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes ar-alcényle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétérocycliques-CO-, le groupe oxo, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle; et le groupe amino substitué en tant que substituant de

35 cations que celles définies ci-dessus, 
où R¹¹ représente un groupe aryle, 

où R^{12} représente un groupe carboxyle ou un groupe

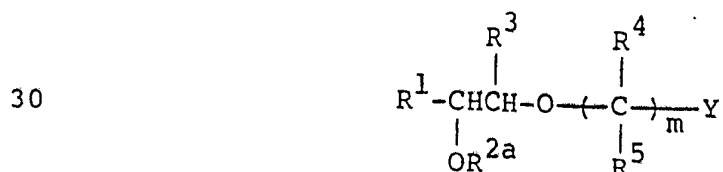
alcoxycarbonyle inférieur, ou  où R^{12} a la

5 même signification que celle définie ci-dessus
et les composés dans lesquels R^1 représente un groupe
phényle non-substitué ou substitué par alkyle
inférieur, et R^{6b} représente un groupe di-(alkyl inférieur)

10 amino, ,  ou  ainsi que les composés dans
lesquels R^1 représente un groupe phényle non-substitué et R^6
représente le groupe  ;

tous les groupes hétérocycliques ci-dessus étant
choisis dans le groupe constitué par les groupes

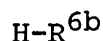
15 hétérocycliques contenant de l'azote mentionnés dans
la définition de R^{6b} et les groupes furyle, thiényle,
benzothiényle, pyranyle, isobenzofuranyle, oxazolyle,
benzofuranyle, indolyle, benzimidazolyle, benzoxa-
zolyle, benzothiazolyle, quinoxalyle, dihydro-
20 quinoxalyle, dihydro-2,3 benzothiényle, dihydro-2,3
benzopyrrolyle, dihydro-2,3 4H-thia-1 naphtyle,
dihydro-2,3 benzofuranyle, benzo[b]dioxanyle,
imidazo[2,3-a]pyridyle, benzo[b]pipérazinyle,
chroményle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle,
25 pyridazinyle, isoindolyle et isoquinolyle,
qui comprend la réaction d'un composé représenté par
la formule générale :



dans laquelle :

- R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 et m ont les mêmes
- 35 significations que celles définies ci-dessus ; et
- Y représente un groupe éliminable,

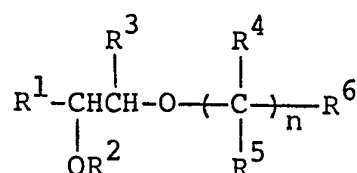
avec un composé représenté par la formule générale suivante, ou un sel de ce composé :



5

dans laquelle R^{6b} a la même signification que celle définie ci-dessus.

18 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2 représenté par la formule générale suivante,
10 ou d'un sel de ce dérivé, pour la préparation d'un
médicament pour le traitement de la démence cérébro-
vasculaire, de la démence sénile, de la démence
d'Alzheimer, des séquelles de l'encéphalopathie
ischémique ou de l'apoplexie cérébrale chez un
15 patient:



20

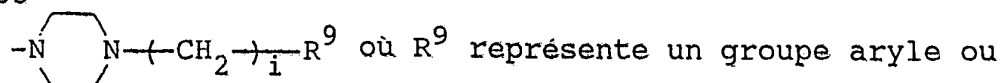
dans laquelle :

- R^1 représente un groupe phényle, naphtyle, indanyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou
25 hétérocyclique, substitué ou non-substitué ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe protecteur d'hydroxyle ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe
30 alkyle inférieur ;
- les $n\text{R}^4$ et $n\text{R}^5$ sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
- R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe
35 amino ou hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi

- dans le groupe constitué par les groupes
pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle,
pipérazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle,
tétrahydropyridyle, pyrimidinyle, morpholinyle,
5 thiomorpholinyle, quinolyle, quinolizinyle,
tétrahydroquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle,
quinuclidinyle, thiazolyle, tétrazolyle,
thiadiazolyle, pyrrolinyle, imidazolinyle,
imidazolidinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle,
10 purinyle et indazolyle ; et
- n vaut 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 6;
où le substituant sur R^1 est choisi dans le groupe
constitué par les atomes d'halogène, les groupes
amino, alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur,
15 alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy,
carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur,
alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-
alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkyl-
sulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino et hétéro-
20 cyclique, substitués ou non-substitués, les groupes
amino protégés, les groupes hydroxyle protégés ou non-
protégés, le groupe nitro, le groupe oxo et les
groupes alkylènedioxy inférieur ; les groupes alkyle
inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy
25 inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy,
alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy
inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle
inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino
inférieur, arylsulfonylamino ou hétérocyclique
30 substitués en tant que substituant de R^1 et le groupe
hétérocyclique contenant de l'azote, substitué, en
tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi
dans le groupe constitué par les atomes d'halogène,
les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les
35 groupes amino protégés ou non-protégés, les groupes
carboxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle
inférieur non-substitués, les groupes alkyle

inférieur substitués par un groupe hydroxyle protégé
 ou non-protégé, les groupes aryle non-substitués ou
 substitués par halogène, les groupes aroyle non-
 substitués ou substitués par halogène, les groupes
 5 alcoxy inférieur non-substitués, les groupes alcoxy
 inférieur substitués par un groupe alcoxy inférieur,
 les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle
 inférieur, les groupes ar-alcényle inférieurs, les
 groupes hétérocycliques, les groupes hétéro-
 10 cycliques-CO-, le groupe oxo, les groupes alkyl-
 sulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle ; le
 groupe amino substitué en tant que substituant de R^1
 et le groupe amino substitué en tant que R^6 ont chacun
 au moins un substituant choisi dans le groupe
 15 constitué par les groupes hydroxyle protégés ou non-
 protégés, les groupes alkyle inférieur non-
 substitués, les groupes alkyle inférieur substitués
 par un groupe carboxyle ou hydroxyle protégé ou non-
 protégé, les groupes cycloalkyle, les groupes aryle,
 20 les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle
 inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes
 hétérocycliques-CO- non-substitués ou substitués par
 oxo, le groupe adamantyle, les groupes alkylsulfonyle
 inférieur et les groupes arylsulfonyle,
 25 à la condition que soient exclus les composés dans
 lesquels R^1 représente un groupe phényle qui peut
 être, de façon facultative, substitué par un atome
 d'halogène ou par un groupe alkyle inférieur,
 alkylènedioxy inférieur, alcoxy inférieur ou hydroxyle
 30 protégé ou non-protégé et R^6 représente $-NR^7R^8$, où R^7
 représente un groupe ar-alkyle inférieur ou hétéro-
 cyclique, et R^8 représente un atome d'hydrogène ou un
 groupe alkyle inférieur, ou bien R^7 et R^8 forment,
 lorsqu'ils sont pris avec l'atome de N,

35



hétérocyclique et i vaut 0 ou est un nombre entier

5 allant de 1 à 3, $\left[\text{N} \left(\text{CH}_2 \right)_i \text{COR}^{10} \right]$ où R^{10}

représente un groupe aryle, hétérocyclique ou
-N-hétérocyclique et R^8 et i ont les mêmes signifi-
10 $\begin{array}{c} | \\ R^8 \end{array}$

cations que celles définies ci-dessus, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{N} \end{array}$
où R^{11} représente un groupe aryle, $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ \text{N} \end{array}$

15 où R^{12} représente un groupe carboxyle ou un groupe

alcoxycarbonyle inférieur, ou $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ où R^{12} a la

même signification que celle définie ci-dessus ;
20 tous les groupes hétérocycliques ci-dessus étant
choisis dans le groupe constitué par les groupes
hétérocycliques contenant de l'azote mentionnés dans
la définition de R^8 et les groupes furyle, thiényle,
25 benzothiényle, pyranyle, isobenzofuranyle, oxazolyle,
benzofuranyle, indolyle, benzimidazolyle, benzoxa-
zolyle, benzothiazolyle, quinoxalyle, dihydro-
quinoxalyle, dihydro-2,3 benzothiényle, dihydro-2,3
benzopyrrolyle, dihydro-2,3 4H-thia-1 naphthyle,
30 dihydro-2,3 benzofuranyle, benzo[b]dioxanyle,
imidazo[2,3-a]pyridyle, benzo[b]pipérazinyle,
chroményle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle,
pyridazinyle, isindolyle et isoquinolyle.

19 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
35 diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18 dans laquelle :

- R^1 représente un groupe phényle substitué ou non-
substitué ;

- R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur d'hydroxyle ;
- les nR^4 sont identiques ou différents les uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou
5 des groupes alkyle inférieur ;
- les nR^5 représentent des atomes d'hydrogène ; et
- R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote,
10 substitué ou non-substitué, le groupe hétéro-
cyclique contenant de l'azote étant choisi dans
le groupe constitué par les groupes pyrrolyle,
pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle,
imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle,
morpholinyle, quinolyle, quinolizinyne,
15 tétrahydroquinolinyle, quinuclidinyle, thiazolyle
et thiadiazolyle.

20 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2 ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle :

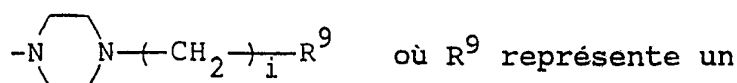
- 20 - R^1 représente un groupe naphthyle substitué ou
non-substitué ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe
protecteur d'hydroxyle ;
- les nR^4 sont identiques ou différents les uns des
25 autres et représentent des atomes d'hydrogène ou
des groupes alkyle inférieur ;
- les nR^5 représentent des atomes d'hydrogène ; et
- R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe
amino ou hétérocyclique contenant de l'azote,
30 substitué ou non-substitué, le groupe
hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi
dans le groupe constitué par les groupes
pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipéra-
zinyne, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle,
35 pyrimidinyle, morpholinyle, quinolyle, quinoli-
zinyne, tétrahydroquinolinyle, quinuclidinyle,
thiazolyle et thiadiazolyle.

21 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la revendication 18, dans laquelle R^1 représente un groupe hétérocyclique substitué ou non-substitué.

5 22 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-diol-1,2 ou d'un sel de ce dérivé, selon la revendication 18, dans laquelle :

- 10 - R^1 représente un groupe phényle, naphtyle, indanyle, tétrahydronaphtyle, furyle, thiényle, pyridyle, quinolyne, benzothiényne, dihydro-2,3 benzofuranyne, indolyne, benzofuranyne, dihydro-2,3 benzothiényne, tétrahydro-1,2,3,4 quinolinyle ou imidazolyle, substitué ou non-substitué ;
- 15 - R^6 représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote substitué ou non-substitué, le groupe hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi par le groupe constitué par les groupes pyrrolinyle, 20 pipéridyle, pipérazinyle, imidazolyle, pyridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tétrahydro-pyridyle, quinuclidinyle et tétrazolyle, le substituant sur R^1 étant choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène ; les groupes 25 alkyl inférieur; les groupes alcényle inférieur; les groupes phényle qui peuvent être facultativement substitués par un atome d'halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur ; les groupes phényl-(alkyle en C_{1-4}) ; les groupes alcoxy inférieur qui 30 peuvent être facultativement substitués par un groupe pyridyle, furyle ou thiényle ; les groupes phényl-(alcoxy en C_{1-4}) qui peuvent être facultativement substitués par un atome d'halogène ou un groupe alkyle inférieur, hydroxyle ou alcoxy inférieur ; le groupe 35 phénoxy ; le groupe phénylaminocarbonyloxy qui peut être facultativement substitué par un atome d'halogène; les groupes alkyl inférieur-amino-

carbonyloxy ; les groupes alkylthio inférieur ; le
groupe phénylsulfonylamino ; les groupes amino qui
peuvent être facultativement substitués par un groupe
alkyle inférieur ; le groupe hydroxyle ; le groupe
5 nitro ; le groupe oxo ; les groupes phényl-(alkylthio
en C₁₋₄) ; les groupes phényl-(alkylsulfonyl en
C₁₋₄) ; le groupe thiényle, le groupe pyridyle ; et
les groupes alkylènedioxy inférieur ; le substituant
sur R⁶, lorsque R⁶ représente un groupe amino
10 substitué, étant choisi dans le groupe constitué par
les groupes alkyle inférieur qui peuvent être facultati-
vement substitués par un groupe hydroxyle ; les groupes acyle
inférieur ; les groupes cycloalkyle ; les groupes
phényl-(alkyle en C₁₋₄) ; le groupe pyrimidinyle ; le
15 groupe pyridinecarbonyl et le groupe adamantyle ; et
le substituant sur R⁶, lorsque R⁶ représente un groupe
hétérocyclique substitué contenant de l'azote, étant
choisi dans le groupe constitué par les atomes
d'halogène ; le groupe hydroxyle ; les groupes alkyle
20 inférieur qui peuvent être facultativement substitués
par un groupe hydroxyle ; le groupe amino ; les
groupes acyle inférieur qui peuvent être facultati-
vement substitués par un groupe pyrrolidinyle ; les
groupes phényl-(alkyle en C₁₋₄) ; les groupes phényl-
25 (alcényle en C₂₋₄) ; les groupes aroyle qui sont
substitués par un atome d'halogène ; le groupe
pyridyle et le groupe oxo ;
à la condition que soient exclus les composés dans
lesquels R¹ représente un groupe phényle qui peut être
30 facultativement substitué par un atome d'halogène ou
un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur,
alkylènedioxy inférieur ou hydroxyle et R⁶ représente
-NR⁷R⁸, où R⁷ représente un groupe phényl-(alkyle en
C₁₋₄) ou pyrimidinyle et R⁸ représente un atome
35 d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ou bien R⁷
et R⁸ forment, lorsqu'ils sont pris avec l'atome de N,



5 groupe phényle et i vaut 0 ou un nombre entier allant de 1 à 3.

23 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 22, dans laquelle :

- 10 - R^1 représente un groupe phényle qui peut être
facultativement substitué par un atome d'halogène ;
un groupe phényl-(alcoxy- C_{1-4}) ; un groupe phényle ;
un groupe thiényle ; un groupe phénoxy qui peut
être facultativement substitué par un atome
15 d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur ; ou un
groupe alcoxy inférieur qui peut être
facultativement substitué par un groupe thiényle ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène ;
20 - les nR^4 et nR^5 représentent des atomes
d'hydrogène ;
- R^6 représente un groupe morpholinyle qui présente
une valence libre sur un atome de carbone formant
le noyau, un groupe pyridyle, un groupe
25 imidazolyle qui peut être facultativement
substitué par un groupe alkyle inférieur, ou un
groupe amino qui peut être facultativement
substitué par un groupe alkyle inférieur ou
cycloalkyle.

30 24 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 22, dans laquelle :

- R^1 représente un groupe naphthyle, indanyle ou
tétrahydronaphtyle qui peut être facultativement
35 substitué par un atome d'halogène ou un groupe
alkyle inférieur ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène ;

- R^3 représente un atome d'hydrogène ;
- le nR^4 et nR^5 représentent des atomes d'hydrogène ;
- R^6 représente un groupe morpholinyle qui présente
5 une valence libre sur un atome de carbone formant le noyau, un groupe pyridyle, un groupe imidazolyle, un groupe pipérazinyle substitué par un groupe phényl-(alkyle en C_{1-4}) ou un groupe amino qui peut être facultativement substitué par
10 un groupe alkyle inférieur ou un groupe cycloalkyle ; et
- n représente un nombre entier allant de 1 à 4.

25 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
15 revendication 22, dans laquelle :

- R^1 représente un groupe benzothiényne, benzofuranyne ou dihydro-2,3 benzothiényne ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène ;
- 20 - les nR^4 et nR^5 représentent des atomes d'hydrogène ;
- R^6 représente un groupe pyridyle ; un groupe pipéridinyle qui peut être facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur ; un
25 groupe tétrahydro-1,2,5,6 pyridyle qui peut être facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur ; un groupe imidazolyle ; un groupe pipérazinyle substitué par un groupe phényl-(alkyle en C_{1-4}) ou un groupe amino qui peut être
30 facultativement substitué par un groupe alkyle inférieur ou un groupe cycloalkyle ; et
- n représente un nombre entier allant de 1 à 4.

26 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
35 revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel est le (benzyloxy-4 phényl)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol, ou un sel de ce composé.

27 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est le (benzyloxy-~~phényl~~-1 [(méthyl-1 imidazolyl-5)
5 méthoxy]-2 éthanol ou un sel de ce composé.

28 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est 1'(imidazolylméthoxy)-2 (naphtyl-1)-1 éthanol, ou
10 un sel de ce composé.

29 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est le (méthyl-1 imidazolylméthoxy-5)-2 (naphtyl-1)-1
15 éthanol, ou un sel de ce composé.

30 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est le (benzo[b]thiophényl-5)-1 [(N,N-diméthylamino)-2
20 éthoxy]-2 éthanol ou un sel de ce composé.

31 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est le (benzo[b]thiophényl-5)-1 [(N,N-diméthylamino)-3
25 propoxy]-2 éthanol ou un sel de ce composé.

32 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est le (benzo[b]thiophényl-5)-1 (imidazolylméthoxy)-2
30 éthanol, ou un sel de ce composé.

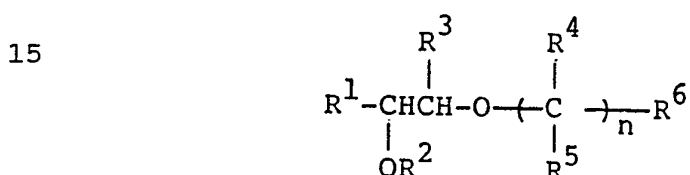
33 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-
diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la
revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel
est le (benzo[b]thiophényl-5)-1 [(méthyl-1 tétra-
35 hydro-1,2,5,6 pyridinyl-3)méthoxy]-2 éthanol, ou un
sel de ce composé.

34 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-

diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel est le (benzo[b]furanyl-5)-1 [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 éthanol, ou un sel de ce composé.

5 35 - Utilisation d'un dérivé d'éthane-diol-1,2, ou d'un sel de ce dérivé, selon la revendication 18, dans laquelle le dérivé ou le sel est le [(N,N-diméthylamino)-2 éthoxy]-2 (méthyl-3 phényl)-1 éthanol, ou un sel de ce composé.

10 36 - Agent d'amélioration de la fonction cérébrale comprenant un dérivé d'éthanediol-1,2, représenté par la formule générale suivante, ou un sel de ce dérivé :



20 dans laquelle :

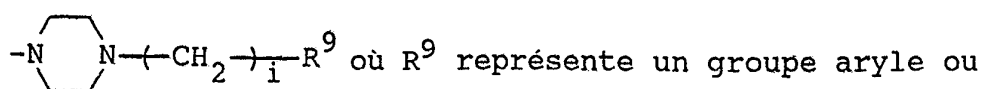
- R¹ représente un groupe phényle, naphtyle, indanyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou hétérocyclique, substitué ou non-substitué ;
- R² représente un atome d'hydrogène, un groupe
25 alkyle inférieur ou un groupe protecteur d'hydroxyle ;
- R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;
- les nR⁴ et nR⁵ sont identiques ou différents les
30 uns des autres et représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ;
- R⁶ représente un groupe ammonio ou un groupe amino ou hétérocyclique contenant de l'azote, substitué ou non-substitué, le groupe
35 hétérocyclique contenant de l'azote étant choisi dans le groupe constitué par les groupes pyrrolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle,

5

10

le substituant sur R^1 étant choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les groupes amino, alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino et hétérocyclique, substitués ou non-substitués, les groupes amino protégés, les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, le groupe nitro, le groupe oxo et les groupes alkylènedioxy inférieur ; les groupes alkyle inférieur, aryle, ar-alkyle inférieur, alcoxy inférieur, ar-alcoxy inférieur, aryloxy, carbamoyloxy, alkylthio inférieur, alcényle inférieur, alcényloxy inférieur, ar-alkylthio inférieur, ar-alkylsulfonyle inférieur, arylsulfonyle, alkylsulfonylamino inférieur, arylsulfonylamino ou hétérocyclique substitués en tant que substituant de R^1 et le groupe hétérocyclique contenant de l'azote substitué en tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes amino protégés ou non-protégés, les groupes carboxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-substitués, les groupes alkyle inférieur substitués par un groupe hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes aryle non-substitués ou

- substitués par halogène, les groupes aroyle non-substitués ou substitués par halogène, les groupes alcoxy inférieur non-substitués, les groupes alcoxy inférieur substitués par un groupe alcoxy inférieur,
- 5 les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes ar-alcényle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes hétérocycliques-CO-, le groupe oxo, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle; et
- 10 le groupe amino substitué en tant que substituant de R^1 et le groupe amino substitué en tant que R^6 ont chacun au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupes hydroxyle protégés ou non-protégés, les groupes alkyle inférieur non-
- 15 substitués, les groupes alkyle inférieur substitués par un groupe carboxyle ou hydroxyle protégé ou non-protégé, les groupes cycloalkyle, les groupes aryle, les groupes acyle inférieur, les groupes ar-alkyle inférieur, les groupes hétérocycliques, les groupes
- 20 hétérocycliques-CO- non-substitués ou substitués par oxo, le groupe adamantyle, les groupes alkylsulfonyle inférieur et les groupes arylsulfonyle, à la condition que soient exclus les composés dans lesquels R^1 représente un groupe phényle qui peut
- 25 être, de façon facultative, substitué par un atome d'halogène ou par un groupe alkyle inférieur, alkylènedioxy inférieur, alcoxy inférieur ou hydroxyle protégé ou non-protégé et R^6 représente $-NR^7R^8$, où R^7 représente un groupe ar-alkyle inférieur
- 30 ou un groupe hétérocyclique, et R^8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ou bien R^7 et R^8 forment, lorsqu'ils sont pris avec l'atome de N,



35

un groupe hétérocyclique et i vaut 0 ou est un nombre

entier allant de 1 à 3, $-N \text{ (cyclohexane) } N-(CH_2)_i-COR^{10}$ où R^{10}

5 représente un groupe aryle, un groupe hétérocyclique ou un groupe $-N \text{ (cyclohexane) } R^8$ et R^8 et i ont les

10 significations que celles définies ci-dessus, $-N \text{ (cyclohexane) } OH$ où R^{11}

où R^{11} représente un groupe aryle, $-N \text{ (cyclohexane) } R^{12}$

15

où R^{12} représente un groupe carboxyle ou un groupe

alcoxy inférieur carbonyle, ou $-N \text{ (cyclohexane) } R^{12}$ où R^{12} a la

20 même signification que celle définie ci-dessus, tous les groupes hétérocycliques ci-dessus étant choisis dans le groupe constitué par les groupes hétérocycliques contenant de l'azote mentionnés dans la définition de R^8 et les groupes furyle, thiényle, 25 benzothiényle, pyranyle, isobenzofuranyle, oxazolyle, benzofuranyle, indolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, quinoxalyle, dihydro-quinoxalyle, dihydro-2,3 benzothiényle, dihydro-2,3 benzopyrrolyle, dihydro-2,3 4H-thia-1 naphtyle, 30 dihydro-2,3 benzofuranyle, benzo[b]dioxanyle, imidazo[2,3-a]pyridyle, benzo[b]pipérazinyle, chroményle, isothiazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, pyridazinyle, isindolyle et isoquinolyle.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 9000162
BO 2301

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 63, no. 1, 5 juillet 1965, column 557, abrégé no. 557h, Columbus, Ohio, US; B. MACCHIA: "Stereochemistry and orientation of the addition of aminoalcohols to oxides of cis- and trans- propenylbenzene", & ANN. CHIM. 54(11), 1132-42(1964) & CHEMICAL ABSTRACTS, SEVENTH COLLECTIVE INDEX, vol. 56-65, 1962-2966, formulas, page 2751f, colonne de droite, ligne 9 du bas	1,16,36	C 07 C 217/10 C 07 D 233/64 C 07 D 333/52 C 07 D 401/10 C 07 D 307/78 C 07 D 295/088 C 07 D 211/76 C 07 D 233/58 C 07 D 211/22 C 07 D 213/30 C 07 D 333/16
X,D	WO-A-8 808 424 (UPJOHN CO.) * Revendications 1,46 *	1	
D,A		36	
D,A	US-A-2 928 845 (S.L. SHAPIRO et al.) * Exemples *	1,16	
D,A	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 50, 1961, pages 769-771; S.I. SHAPIRO et al.: "Local anesthetics III. Dialkylamino-alkoxyphenylethanol esters" * Tableaux I,II; page 769, colonne de droite, dernière paragraphe *	1,16	
D,A	IL FARMACIO EDIZIONE SCIENTIFICA, vol. 19, 1964, pages 1056-1065; F. BOTTARI et al.: "E teri del ferniglicol e di idrobenzoine con amminoalcoli" * Page 1058; tableaux I,III *	1,16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 C 217/00 C 07 D 211/00 C 07 D 295/00 C 07 D 333/00 C 07 D 401/00 C 07 D 307/00 C 07 D 211/00 C 07 D 233/00 C 07 D 213/00 C 07 D 435/00 C 07 D 265/00 C 07 D 207/00 C 07 D 239/00 C 07 D 215/00 C 07 D 209/00 C 07 D 409/00 C 07 D 413/00 -/-
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13-02-1991		PAUWELS G.R.A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La présente demande ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir

1. Revendications :

2. Revendications :

3. Revendications :

4. Revendications :

Le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée dans les revendications:

ETENDUE DE LA RECHERCHE

Compte tenu des documents considérés comme pertinents, le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications, à savoir les revendications :

Les éléments figurant dans les

1. Revendications :

2. Revendications :

3. Revendications :

4. Revendications :

n'ont pas été pris en considération que dans le cadre de la recherche relative aux caractéristiques de l'invention ou de la pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale
Page 2

BE 9000162
BO 2301

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 277/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13-02-1991		PAUWELS G.R.A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 9000162
BO 2301

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 11/03/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A- 8808424	03-11-88	AU-A- 1709888	02-12-88
		EP-A- 0293078	30-11-88
		EP-A- 0358676	21-03-90
		JP-T- 2503198	04-10-90

US-A- 2928845		Aucun	



OFFICE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PROCES-VERBAL DE DEPOT
D'UNE DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Nr : 09000162

Aujourd'hui, le 14-2-1990 à 15 heures, 40 minutes,

M adame PONSARD

agissant en tant que ☐ Demandeur.
☐ Employé du demandeur.
☐ Employé d'un établissement effectif du demandeur.
☐ Mandataire agréé.
☒ Employé du mandataire agréé, M on sieur OVERATH Philippe
☐ Avocat.

se présente à l'OFFICE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE et y dépose une demande en vue d'obtenir un brevet d'invention relatif à DERIVES D'ETHANEDIOL-1,2 ET LEURS SELS, LEUR PROCEDE DE FABRICATION, ET AGENTS D'AMELIORATION DE LA FONCTION CEREbraLE LES COMPRENANT.

demandé par TOYAMA CHEMICAL CO., LTD
2-5, 3-chome, Nishishinjuku-ku
Shinjuku-ku, TOKYO (JAPON).

La demande, telle que déposée, contient les documents nécessaires pour obtenir une date de dépôt conformément à l'article 16, paragraphe 1er, de la loi du 28 mars 1984 sur les brevets d'invention.

Le déposant,

Le fonctionnaire délégué,

M.A. CONOTTE
Sous-chef de bureau

Bruxelles, le 14-2-1990