



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 227/00  
C 07 D 403/12  
A 61 K 31/395



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

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

632 999

⑲ Numéro de la demande: 1443/78

⑲ Titulaire(s):  
UCB S.A., Saint-Gilles-lez-Bruxelles (BE)

⑳ Date de dépôt: 09.02.1978

㉓ Priorité(s): 10.02.1977 GB 5494/77

㉓ Inventeur(s):  
Jean de Lannoy, Bruxelles (BE)

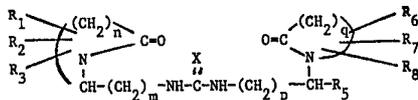
㉔ Brevet délivré le: 15.11.1982

㉕ Fascicule du brevet  
publié le: 15.11.1982

㉔ Mandataire:  
Hepatex-Ryffel AG, Zürich

⑤④ (2-Thio)urées 1,3-disubstituées.

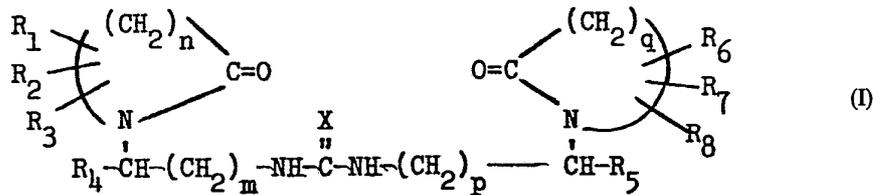
⑤⑦ (2-Thio)urées 1,3-disubstituées répondant à la formule générale



dans laquelle  $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7$  et  $R_8$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkylène ou aryle,  $R_4$  et  $R_5$  un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle,  $n$  et  $q$  un nombre entier de 3 à 7,  $m$  et  $p$  sont 0,1 ou 2 et  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre. Médicaments utilisables en géroopsychiatrie, pour le traitement ou la prévention des accidents cardio- et cérébro-vasculaires et dans le domaine de l'agrégation plaquettaire.

## REVENDEICATIONS

1. (2-Thio)urées 1,3-disubstituées répondant à la formule générale (I):



dans laquelle

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkenyle contenant 2 à 4 atomes de carbone, un radical alkylène formant avec l'atome de carbone auquel il est attaché un noyau cycloalkanique en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, un groupe aryle ou un groupe aryle substitué,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou un radical phényle,

n et q sont, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier de 3 à 7,

m et p sont, indépendamment l'un de l'autre, 0, 1 ou 2, et

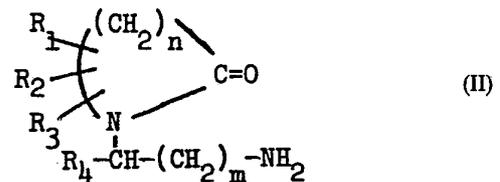
X représente un atome d'oxygène ou de soufre.

2. En tant que composés selon la revendication 1, les composés suivants:

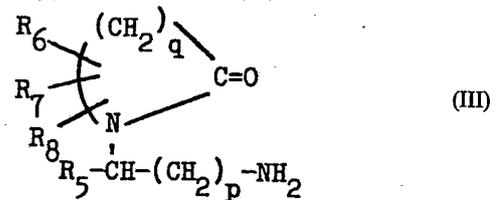
- 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-3-[3-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée
- 1,3-bis-[(2-oxopipéridino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(hexahydro-2-oxo-1-(2H)-azocinyl)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(octahydro-2-oxo-1H-azonin-1-yl)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(4-p-chlorophényl-3-méthyl-2-oxopyrrolidino)-méthyl]urée
- 1,3-bis-[(5-méthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(2-oxo-5-phényl-pyrrolidino)méthyl]-urée
- 1,3-bis-[1-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée
- 1,3-bis-[1-(2-oxopyrrolidino)éthyl]urée
- 1,3-bis-[(2-oxo-4-phénylpyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(3-éthyl-2-oxo-3-phénylpyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(4,5-diméthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(3-allyl-2-oxo-3-phénylpyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(5-p-chlorophényl-2-oxopipéridino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(3-méthyl-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-déc-2-yl)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(3,5,5-triméthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[α-(2-oxopyrrolidino)benzyl]urée
- 1,3-bis-[2-(2-oxopyrrolidino)éthyl]urée
- 1,3-bis-[2-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée
- 1,3-bis-[2-(2-oxopyrrolidino)butyl]urée
- 1,3-bis-[3-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée
- 1,3-bis-[(5-p-chlorophényl-2-oxopipéridino)méthyl]-2-thio-urée
- 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée
- 1,3-bis-[(3-n-butyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée
- 1-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée
- 1-[(octahydro-2-oxo-1H-azonin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(3-n-butyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1-[(méthyl-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-déc-2-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1-[(hexahydro-2-oxo-1(2H)-azocinyl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(3-méthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée

- 1,3-bis-[(5,5-diméthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée
- 1,3-bis-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-2-thio-urée.

3. Procédé de préparation de (2-thio)urées 1,3-disubstituées selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un N-(aminoalkyl)lactame de formule (II)



et un N-(aminoalkyl)lactame de formule (III)



avec un composé (thio)carbonylé de formule (IV):



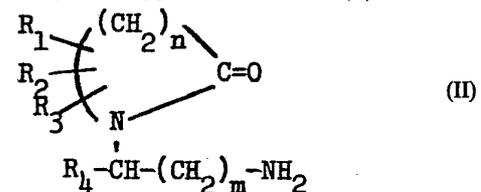
dans ces formules, n, m, q, R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> et X ayant la signification donnée à la revendication 1, Y et Z étant chacun un atome d'halogène ou un groupe imidazole, ou bien Y étant un atome d'halogène et Z un radical alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est du phosgène ou du thiophosgène.

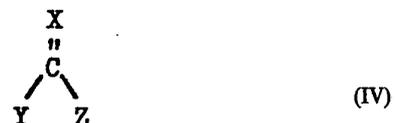
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est du 1,1'-carbonyldiimidazole ou du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole.

6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est un haloformiate d'alkyle, de préférence du chloroformiate d'éthyle.

7. Procédé de préparation de (2-thio)urées 1,3-disubstituées symétriques selon la revendication 3, dans lesquelles R<sub>1</sub> = R<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>7</sub>, R<sub>3</sub> = R<sub>8</sub>, R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub>, n = q et m = p, caractérisé en ce qu'on fait réagir 2 mol d'un N-(aminoalkyl)lactame de formule (II)



avec 1 mol d'un composé (thio)carbonylé de formule (IV)



dans ces formules n, m, R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub> et X ayant la signification donnée à la revendication 1, Y et Z étant un atome d'halogène ou un groupe imidazolyle, ou bien Y étant un atome d'halogène et Z un radical alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone.

8. Compositions médicinales solides ou liquides pour l'usage par voie orale, rectale ou parentérale, renfermant au moins une (2-thio)-

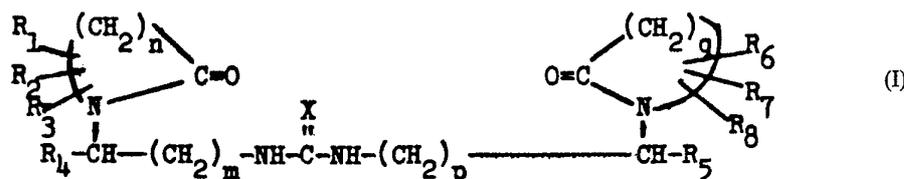
urée 1,3-disubstituée selon la revendication 1 en association avec des excipients habituellement utilisés en pharmacie.

9. Compositions médicinales solides ou liquides pour l'usage par voie orale, rectale ou parentérale selon la revendication 8, renfermant au moins une (2-thio)urée 1,3-disubstituée selon la revendication 2, en association avec des excipients habituellement utilisés en pharmacie.

La présente invention se rapporte à de nouvelles urées et thio-urées, substituées sur chacun des deux atomes d'azote par un groupement alkyle linéaire ou ramifié, lui-même fixé à l'atome d'azote d'un lactame éventuellement substitué, à un procédé de

préparation de ces composés ainsi qu'à des compositions médicinales renfermant ces composés.

Ces nouveaux composés répondent à la formule générale I suivante:



dans laquelle

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkenyle contenant 2 à 4 atomes de carbone, un radical alkylène formant avec l'atome de carbone auquel il est attaché un noyau cycloalkanique ayant 5 ou 6 atomes de carbone, un groupe aryle ou un groupe aryle substitué,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou un radical phényle,

n et q sont, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier de 3 à 7,

m et p sont, indépendamment l'un de l'autre, 0, 1 ou 2,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre.

Lorsque n et q sont égaux à 3, 4, 5, 6 ou 7, les groupes lactames des composés de formule I sont respectivement les radicaux 2-oxo-pyrrolidino, 2-oxopipéridino, hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl, hexahydro-2-oxo-1-(2H)-azocinyl et octahydro-2-oxo-1H-azonin-1-yl. De manière préférentielle, n et q sont égaux à 3.

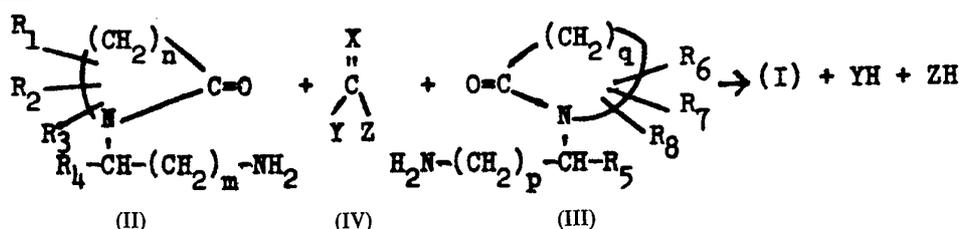
Les substituants R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> peuvent occuper toutes les positions sur les groupes lactames. Comme exemple du groupe aryle, on citera en particulier les noyaux phényle et naphthyle. Ces noyaux peuvent être éventuellement substitués, par exemple par des atomes d'halogène.

Les composés de formule I possèdent des propriétés pharmaceutiques particulièrement intéressantes. Entre autres, ils manifestent une activité bénéfique sur les processus mnésiques et une activité de protection envers les agressions de type hypoxique. Ils trouvent ainsi une première application en gériopsychiatrie, domaine dans lequel

interviennent essentiellement des troubles de la mémoire liés aussi bien à des altérations cellulaires dues à l'âge qu'à une diminution de l'apport d'oxygène au cerveau suite à des accidents vasculaires uniques ou répétés (voir à ce sujet, par exemple, V. C. Hachinski, «The Lancet», II (1974), 207). Les composés de formule I trouvent également une application intéressante dans de nombreux autres domaines, comme par exemple la prévention et le traitement des accidents cérébro-vasculaires ou cardio-vasculaires, les comas post-traumatiques ou toxiques, les troubles de la mémoire, les difficultés de concentration mentale, etc. Enfin, ces composés présentent une activité intéressante dans le domaine de l'agrégation plaquettaire. Ce sont en effet des antiagrégants plaquettaires et ils peuvent donc trouver une application dans le traitement des infarctus du myocarde résultant d'une hyperagrégabilité ou d'une hyperadhésivité plaquettaire, dans les circulations extra-corporelles ou dans l'usage des prothèses valvulaires, ou encore dans le traitement des maladies thrombo-emboliques et de l'hyperagrégabilité des coronariens.

On connaît déjà des composés présentant des propriétés du même type, et en particulier le piracétam [2-oxo-1-pyrrolidine-acétamide (brevet britannique N° 1039113)]. Ce composé présente néanmoins l'inconvénient de n'être efficace qu'à des doses élevées. Un des buts de l'invention est donc de fournir des composés ayant les mêmes propriétés avantageuses que le piracétam, mais à des doses actives plus faibles.

Le procédé général de préparations des (2-thio)urées 1,3-disubstituées de formule (I) consiste à faire réagir un N-(aminoalkyl)-lactame de formule (II) et un N-(aminoalkyl)lactame de formule (III) avec un composé (thio)carbonylé de formule (IV) dans un milieu inerte en présence d'un agent de condensation basique, conformément au schéma réactionnel suivant:



dans ces formules n, m, p, q, R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> et X ayant la signification donnée plus haut, Y et Z étant l'halogène ou un groupe imidazolyle, ou bien Y étant un atome d'halogène et Z un radical alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone.

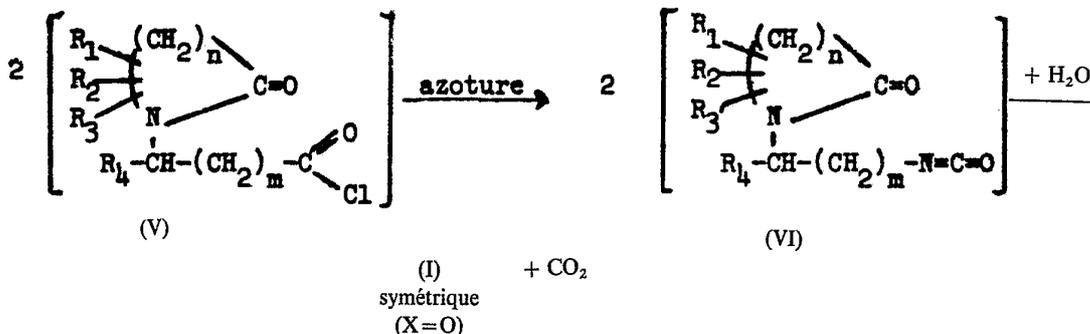
Lorsque les symboles Y et Z sont de l'halogène, le composé de formule (IV) est de préférence du phosgène (X=O, Y=Z=Cl) ou du thiophosgène (X=S, Y=Z=Cl).

Lorsque les symboles Y et Z sont chacun un groupe imidazolyle, le composé de formule (IV) représente du 1,1'-carbonyldiimidazole (X=O, Y=Z=imidazolyle) ou du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (X=S, Y=Z=imidazolyle).

Lorsque Y est un atome d'halogène et Z est un radical alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, le composé de formule (IV) est un haloformiate d'alkyle, de préférence du chloroformiate d'éthyle.

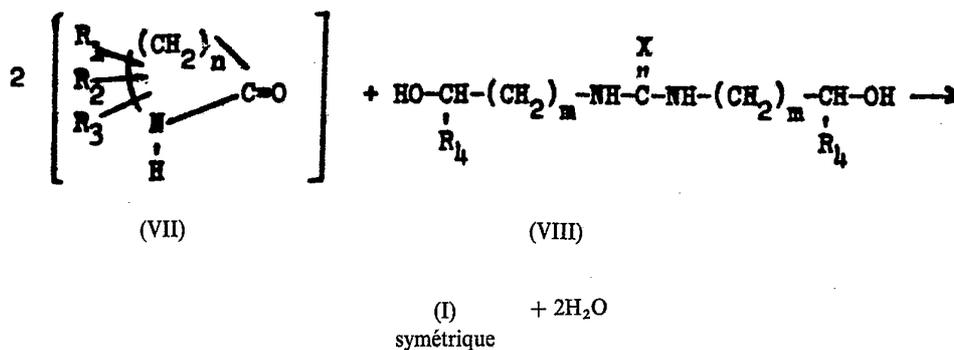
En plus du procédé général de préparation des composés de formule (I) qui vient d'être décrit plus haut, il existe aussi des procédés particuliers pour la préparation de composés de formule (I) symétriques, c'est-à-dire dans lesquels  $R_1 = R_6$ ,  $R_2 = R_7$ ,  $R_3 = R_8$ ,  $R_4 = R_5$ ,  $n = q$  et  $m = p$ .

Suivant une variante opératoire, on procède comme dans le procédé général, mais en utilisant 2 mol d'un N-(aminoalkyl)lactame de formule (II) avec 1 mol d'un composé (thio)carbonylé de formule



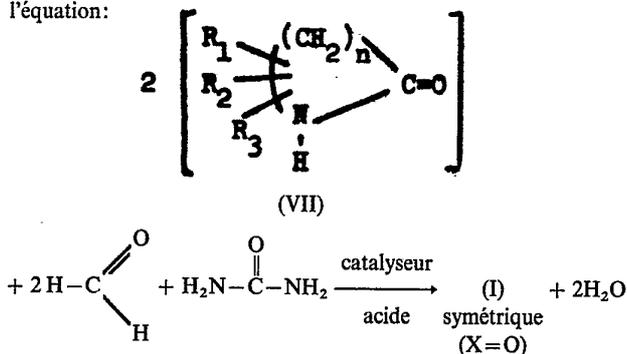
dans ces formules  $R_1$  à  $R_4$ ,  $n$ , et  $m$  ayant la signification donnée ci-dessus.

Suivant une autre variante, réservée à la préparation de (2-



dans ces formules  $R_1$  à  $R_4$ ,  $m$ ,  $n$  et  $X$  ayant la signification donnée ci-dessus.

Enfin, suivant une autre variante réservée à la préparation d'urées 1,3-disubstituées symétriques dans lesquelles  $X = \text{oxygène}$ ,  $R_4 = R_5 = H$ ,  $m = p = 0$ , on fait réagir ensemble 1 mol d'urée, 2 mol de formaldéhyde et 2 mol d'un lactame de formule (VII), selon l'équation:



dans ces formules  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $n$  ayant la signification donnée ci-dessus.

Certains N-(aminoalkyl)lactames  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ -substitués de formule (II) ou  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ -substitués de formule (III), qui sont des composés de départ dans la synthèse des composés de formule (I), ont déjà été décrits dans la littérature. Ainsi, par exemple, la 1-(2-aminoéthyl)-2-pyrrolidinone est décrite par W. Reppe et coll. dans «Liebigs Ann.», 596 (1955), 203 et la 1-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone est décrite dans «Chem. Abstr.», 53 (1959), 4816. Ceux

(IV), les conditions opératoires étant les mêmes que dans le procédé général décrit plus haut.

Suivant une autre variante, réservée à la préparation d'urées 1,3-disubstituées symétriques ( $X = \text{oxygène}$ ), on fait réagir un chlorure d'acide lactame-N-alcannique de formule (V) avec un azoture organo-silicique, tel que l'azoture de triméthylsilyle, le lactame-N-alkylisocyanate de formule (VI) obtenu étant hydrolysé et décarboxylé (sélectivement), selon l'équation:

thio)urées 1,3-disubstituées symétriques, on fait réagir 2 mol d'un lactame de formule (VII) avec 1 mol d'une 1,3-bis(hydroxyalkyl)-(2-25 thio)urée de formule (VIII) selon l'équation:

40 qui ne sont pas encore décrits dans la littérature peuvent être tous préparés selon l'une quelconque des méthodes connues suivantes:

- voie a: ammonolyse d'un composé halogéné,
- voie b: réaction d'Hofmann sur un amide,
- voie c: réduction d'un nitrile.

45 Dans chacune des voies a, b et c, le composé halogéné, l'amide et le dérivé nitrile sont obtenus à partir des lactames  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ -substitués ou respectivement  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ -substitués correspondants.

#### Partie expérimentale

##### 50 I. Préparation des N-(aminoalkyl)lactames de formule II

###### I.1. Ammonolyse d'un composé halogéné (voie a)

###### I.1.1. Préparation des N-hydroxyméthyllactames

Ce procédé est déjà décrit dans la littérature (voir par exemple 55 «Chem. Abstr.», 54 (1960), 1286e) et il a été modifié comme suit:

Une solution aqueuse de formaldéhyde à 35% est ajoutée à une solution, rendue basique par de l'hydroxyde de sodium, de lactame dans l'éthanol, à une vitesse telle que la température ne dépasse pas 40°C. Le mélange est ensuite porté à l'ébullition à reflux, puis 60 concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éthanol et concentré à nouveau, de manière à le débarrasser des dernières traces d'eau et de formaldéhyde.

Ainsi, par exemple, on a préparé la 1-hydroxyméthyl-2-pyrrolidinone de la manière suivante. Dans un ballon à 3 cols de 20 l, on place une solution de 1355 g (15,94 mol) de 2-pyrrolidinone et 30 g 65 (0,75 mol) d'hydroxyde de sodium dans 2,8 l d'éthanol absolu. On ajoute lentement 5250 g (56,35 mol) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 35%. La température du milieu réactionnel aug-

mente progressivement au cours de l'addition et se stabilise vers 40°C. Quand l'addition est terminée, la solution est portée à l'ébullition à reflux pendant 5 1/2 h. L'éthanol et l'excès de formaldéhyde sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est repris par 1,2 l d'éthanol absolu chaud et la solution est éclairée par filtration sur Hyflocel. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans le minimum d'isopropanol. On obtient 1575 g (rendement 86%) de 1-hydroxyméthyl-2-pyrrolidinone. P.F.: 83-84°C. Spectre I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2990, 2950, 2900, 1665, 1395, 1045.

On a préparé de la même manière les composés suivants:

- a) hexahydro-1-hydroxyméthyl-2H-azépine-2-one (rendement: 47%). Spectre I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 2940, 2840, 1630, 1030. Ce composé est déjà décrit dans la littérature, voir R. E. Benson et T. L. Cairns, «J. Am. Chem. Soc.», 70 (1948), 2115-8
- b) 1-hydroxyméthyl-2-pipéridinone (rendement: 90%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2940, 2870, 1630, 1045
- c) 1-hydroxyméthyl-5-méthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 78%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 2970, 2900, 1680, 1630
- d) octahydro-1-hydroxyméthyl-2H-azonine-2-one (rendement: 95%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2930, 2870, 1630, 1040
- e) hexahydro-1-hydroxyméthyl-2(1H)-azocinone (rendement: 99%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2930, 2880, 1630, 1040
- f) 4-p-chlorophényl-1-hydroxyméthyl-3-méthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 59%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3020, 2970, 2930, 2880, 1680, 1040, 910, 890
- g) 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 45%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 2970, 2930, 2870, 1670, 1040
- h) 1-hydroxyméthyl-4,5-diméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 78%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2970, 2950, 2880, 1750, 1420, 1045
- i) 3-allyl-1-hydroxyméthyl-3-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 85%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3080, 2980, 2950, 2900, 1680, 1435, 1275, 1040, 700
- j) 1-hydroxyméthyl-4-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 71%). Spectre I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 2955, 2880, 1685, 1440, 1025, 710, 660
- k) 3-éthyl-1-hydroxyméthyl-3-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 92%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3060, 2970, 2880, 1675, 1460, 765, 700
- l) 5-p-chlorophényl-1-hydroxyméthyl-2-pipéridinone (rendement: 83%). Spectre I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2990, 2940, 2880, 1630, 1440, 1050, 840, 830
- m) 1-hydroxyméthyl-3,5,5-triméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 55%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2970, 2930, 2870, 1670, 1045
- n) 2-hydroxyméthyl-3-méthyl-2-azaspiro-[4.5]-décane-1-one (rendement: 91%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2970, 2930, 2860, 1675, 1450, 1010
- o) 3-butyl-1-hydroxyméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 99%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2960, 2880, 1680, 1465

### 1.1.2. Préparation des N-chlorométhyllactames

#### a) 1-chlorométhyl-2-pipéridinone

A une solution de 903 g (7 mol) de 1-hydroxyméthyl-2-pipéridinone dans 6000 ml de benzène anhydre, on ajoute goutte à goutte et sous forte agitation 618 ml (8,6 mol) de chlorure de thionyle en veillant à ce que la température ne dépasse pas 10°C. Après l'addition, la réaction est poursuivie pendant 2 h à la température ambiante. Le mélange est filtré sur Hyflocel, évaporé sous pression réduite, puis dissous à trois reprises dans du benzène anhydre, la solution benzénique étant chaque fois évaporée sous pression réduite pour chasser les dernières traces de chlorure de thionyle et d'acide chlorhydrique (qui s'est formé en cours de réaction). Le résidu huileux est d'abord dégazé sous une pression de 15 mm Hg, puis purifié par distillation (143-145°C sous 15 mm Hg). On obtient 640 g

(4,34 mol) de 1-chlorométhyl-2-pipéridinone (rendement: 62%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2870, 1660.

Les N-chlorométhyllactames suivants ont été préparés selon le même procédé:

- b) 1-chlorométhyl-2-pyrrolidinone (rendement: 87%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3038, 2970, 2885, 1700, 1260
- c) 1-chlorométhyl-hexahydro-2H-azépine-2-one (rendement: 99%). P.Eb. 118-120°C/3,5-4 mm Hg. Ce composé est déjà décrit dans la littérature, voir F. L. Sidel'kovskaya et coll., «Chem. Abstr.», 54 (1960), 1286
- d) 1-chlorométhyl-hexahydro-2(1H)-azocinone (rendement: 32%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 2860, 1660
- e) 1-chlorométhyl-octahydro-2H-azonine-2-one (rendement: 81%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2930, 2882, 1660, 1255
- f) 1-chlorométhyl-5-méthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 54%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2880, 1740
- g) 1-chlorométhyl-4-p-chlorophényl-3-méthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 68%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3030, 2970, 2930, 2870, 1710, 900, 830
- h) 1-chlorométhyl-3,5-diméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 77%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2930, 2880, 1700
- i) 1-chlorométhyl-4,5-diméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 28%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2930, 2880, 1715
- j) 3-allyl-1-chlorométhyl-3-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 91%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 3040, 2980, 2950, 2890, 1710, 1270, 700
- k) 1-chlorométhyl-4-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 96%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 3030, 2980, 2950, 2880, 1715, 1255, 765, 700
- l) 1-chlorométhyl-3-éthyl-3-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 78%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 3040, 2970, 2880, 1770, 1265, 765, 700
- m) 1-chlorométhyl-5-p-chlorophényl-2-pipéridinone (rendement: 46%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3040, 2940, 2900, 1670, 1480, 830, 800
- n) 1-chlorométhyl-3,5,5-triméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 34%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2940, 2880, 1715
- o) 2-chlorométhyl-3-méthyl-2-azaspiro-[4.5]-décane-1-one (rendement: 93%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2930, 2860, 1710, 1450
- p) 3-n-butyl-1-chlorométhyl-2-pyrrolidinone (rendement: 62%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2880, 1720

### 1.1.3. Préparation des N-(aminométhyl)lactames

L'ammonolyse d'un N-chlorométhyllactame est réalisée en introduisant lentement, sous vive agitation, une solution de ce composé dans du toluène dans un grand excès d'ammoniac liquide à -30°C. La réaction s'accompagne de la formation de chlorure d'ammonium qui précipite. L'ammoniac est ensuite évaporé, la solution est filtrée et distillée sous pression réduite pour éliminer le toluène. Le N-(aminométhyl)lactame ainsi obtenu peut être utilisé tel quel pour la synthèse des composés de formule I conformes à l'invention.

#### a) 1-aminométhyl-hexahydro-2(1H)-azocinone

Une solution de 526,8 g (3 mol) de 1-chlorométhylhexahydro-2-(1H)-azocinone dans 1,5 l de toluène anhydre est ajoutée goutte à goutte et sous vive agitation à 2 l d'ammoniac liquide. Après l'addition, l'ammoniac est évaporé, le chlorure d'ammonium séparé par filtration et la solution subsistante est évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est repris deux fois par 1 l de toluène anhydre et chaque fois la solution est évaporée sous pression réduite. On obtient ainsi 463,3 g (2,97 mol) d'une huile limpide (rendement: 99%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3320, 2930, 2860, 1635, 1470.

On prépare de la même manière les composés suivants:

- b) 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone (rendement: 98%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3310, 2940, 2880, 1675, 1470, 1260

- c) 1-aminométhyl-2-pipéridinone (rendement: 98%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2940, 2870, 1635
- d) 1-aminométhylhexahydro-2H-azépine-2-one (rendement: 89%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3320, 2940, 2860, 1640, 1490, 1440
- e) 1-aminométhyl-octahydro-2H-azonine-2-one (rendement: 46%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3395, 3320, 2930, 2880, 1630, 1440
- f) 1-aminométhyl-4-p-chlorophényl-3-méthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 95%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3030, 2980, 2930, 2870, 1680, 830, 870
- g) 1-aminométhyl-5-méthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 52%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2970, 2880, 1680
- h) 1-aminométhyl-4-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 98%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3310, 3030, 2970, 2940, 2870, 1660, 1260, 700, 650
- i) 1-aminométhyl-3-éthyl-3-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 70%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2960, 2940, 2880, 1680, 770, 700
- j) 1-aminométhyl-4,5-diméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 65%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2970, 2930, 2880, 1680, 1260
- k) 3-allyl-1-aminométhyl-3-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 90%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3220, 3060, 2980, 2940, 2880, 1680, 1250, 700
- l) 1-aminométhyl-5-p-chlorophényl-2-pipéridinone (rendement: 87%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3300, 2940, 2900, 2870, 1670, 1490, 830, 810
- m) 1-aminométhyl-3-n-butyl-2-pyrrolidinone (rendement: 89%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2960, 2880, 1680, 1495, 1460
- n) 1-aminométhyl-3,5,5-triméthyl-2-pyrrolidinone (rendement: 37%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3320, 2970, 2930, 2870, 1680
- o) 2-aminométhyl-3-méthyl-2-azaspiro-[4.5]-décane-1-one (rendement: 95%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3320, 2970, 2930, 2860

## I.2. Réaction d'Hofmann sur une amide (voie b)

### a) Préparation de la 1-aminométhyl-5-phényl-2-pyrrolidinone

A un mélange composé d'une solution de 21,8 g (0,1 mol) de 2-oxo-5-phényl-1-pyrrolidine-acétamide et d'une solution de 15,28 g (0,382 mol) de soude caustique dans 250 ml d'eau, on ajoute, sous vive agitation, 19,98 g (0,125 mol) de brome, en veillant à ce que la température ne dépasse pas 10°C. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante et pendant 2 h sous reflux. Il est ensuite lyophilisé et le résidu, traité avec 500 ml d'éthanol absolu, est filtré afin d'éliminer les sels minéraux. La solution éthanolique est évaporée sous pression réduite. L'huile subsistante est dissoute dans du chlorure de méthylène, filtrée sur Hyflocl et le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. On obtient 13,7 g (0,072 mol) de 1-aminométhyl-5-phényl-2-pyrrolidinone (rendement: 72%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3060, 2950, 1670, 760, 735, 700.

Selon le même procédé, on a préparé les composés suivants:

- b) 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone (c'est le même composé qu'au paragraphe I.1.3.b ci-dessus). Rendement: 68%
- c) 1-(1-aminopropyl)-2-pyrrolidinone. Ce composé a été utilisé tel quel, sans être isolé
- d) 1-(1-aminoéthyl)-2-pyrrolidinone. Ce composé a été utilisé tel quel, sans être isolé
- e) 1-( $\alpha$ -aminobenzyl)-2-pyrrolidinone. Ce composé a été utilisé tel quel, sans être isolé

## I.3. Réduction d'un nitrile (voie c)

### a) Préparation de 1-(2-amino-1-méthyléthyl)-2-pyrrolidinone

A une solution de 13 g (0,094 mol) d' $\alpha$ -méthyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acétonitrile dans 250 ml de méthanol, on ajoute 0,1 g de soude caustique et 1 g de nickel de Raney. L'hydrogénation à température

et pression ordinaires est poursuivie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'absorption d'hydrogène et le catalyseur est séparé par filtration sur Hyflocl. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. On obtient 9,2 g (0,065 mol) de 1-(2-amino-1-méthyléthyl)-2-pyrrolidinone, utilisée telle quelle pour la suite de la synthèse (rendement: 69%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2970, 2930, 2870, 1670, 1290.

On a préparé de la même manière les composés suivants:

- b) 1-(2-aminoéthyl)-2-pyrrolidinone (rendement: 57%). Spectre I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2990, 2940, 2870, 1660, 1290
- c) 1-[1-(aminométhyl)propyl]-2-pyrrolidinone (rendement: 75%). Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2960, 2930, 2870, 1670

## II. Préparation des composés de formule I

### II.1. Action du phosgène ou du thiophosgène sur les N-(aminoalkyl)-lactames de formule II

#### II.1.1. Action du phosgène

##### a) 1,3-bis-[(2-oxo-pyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 1)

#### Variante 1:

A une solution de 802 g (7,03 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone et de 521,2 g (5,16 mol) de triéthylamine dans 5 l de chlorure de méthylène anhydre, maintenue à  $-10^\circ\text{C}$ , on ajoute lentement sous vive agitation et en veillant à ce que la température ne dépasse pas  $5^\circ\text{C}$ , une solution de 232,2 g (2,347 mol) de phosgène dans 1 l de chlorure de méthylène refroidie également à  $-10^\circ\text{C}$ . Après l'addition, on laisse le mélange réactionnel revenir lentement à la température ambiante, puis on le refroidit de nouveau à  $-10^\circ\text{C}$ , et de l'ammoniac gazeux est introduit dans le milieu afin de libérer la triéthylamine de son chlorhydrate. Il se forme du chlorure d'ammonium qui est filtré (on en récupère 123 g, soit 98% du poids théorique) et la solution subsistante est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans 2 l d'alcool isopropylique. On obtient ainsi 384 g (rendement: 64,4%) de 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée pure. P.F.:  $184,5^\circ\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 254):

Calculé: C 51,9 H 7,1 N 22,0%

Trouvé: C 51,9 H 7,0 N 21,9%

Spectre I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2900, 1680, 1645, 1565.

#### Variante 2:

A 20,6 g (0,18 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 50 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. A cette suspension on ajoute, sous vive agitation, une solution de 5,95 g (0,06 mol) de phosgène dans 50 ml de chlorure de méthylène, en veillant à ce que la température du milieu réactionnel reste inférieure à  $10^\circ\text{C}$ . Après l'addition, l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 4 h. La phase aqueuse est décantée, lyophilisée puis extraite plusieurs fois par le chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont réunis et évaporés sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le minimum d'alcool isopropylique et on recueille ainsi 7,2 g (0,0283 mol) de composé N° 1 pur, ayant les mêmes caractéristiques que précédemment. Rendement: 47,2%.

#### Variante 3:

A une solution de 27 g (0,145 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone et de 57 g (0,72 mol) de pyridine anhydre dans 300 ml de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, en veillant à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas  $0^\circ\text{C}$ , une solution de 3,6 g (0,036 mol) de phosgène dans 100 ml de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h, puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant un mélange chloroforme/méthanol (10/1). Le produit obtenu est recristallisé dans le minimum isopropylique. On recueille ainsi 3,5 g (0,0138 mol) du composé N° 1, qui a bien entendu les mêmes caractéristiques que précédemment. Rendement: 38%.

b) 1-[ (2-oxopyrrolidino)méthyl]-3-[3-(2-oxopyrrolidino)propyl]-urée (composé N° 2)

Dans une solution de 5,55 g (0,056 mol) de phosgène refroidie à  $-70^{\circ}\text{C}$ , on introduit successivement 12,42 g (0,123 mol) de triéthylamine et 6,39 g (0,056 mol) de 1-aminoéthyl-2-pyrrolidinone dissoute dans 20 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est agité pendant 30 min en veillant à ce que la température ne dépasse pas  $-60^{\circ}\text{C}$ . On ajoute ensuite une solution de 7,97 g (0,056 mol) de 1-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone dans 20 ml de chlorure de méthylène. Après l'addition, la suspension est agitée pendant 1 h à la température ambiante puis refroidie à  $-60^{\circ}\text{C}$ , température à laquelle le chlorhydrate de triéthylamine cristallise. Le précipité est filtré et la solution évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (éluant: acétone/méthanol, proportion 96/4). On recueille 3,1 g de 1-[ (2-oxopyrrolidino)méthyl]-3-[3-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée sous la forme d'une huile. Rendement: 19,6%.

Analyse pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 282):

Calculé: C 55,3 H 7,9 N 19,8%

Trouvé: C 55,3 H 7,9 N 19,1%

Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2970, 2930, 1680, 1550, 1500.

On prépare de la même manière les composés de formule I suivants:

c) 1,3-bis-[(2-oxopipéridino)méthyl]urée (composé N° 3)  
Rendement: 34%. P.F.:  $161-2^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 55,3 H 7,8 N 19,8%

Trouvé: C 55,0 H 7,9 N 19,9%

d) 1,3-bis[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]urée (composé N° 4)  
Rendement: 34%. P.F.:  $169-70^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 58,1 H 8,5 N 18,1%

Trouvé: C 58,9 H 8,5 N 18,1%

e) 1,3-bis[(hexahydro-2-oxo-1(2H)-azocinyl)méthyl]urée (composé N° 5)  
Rendement: 41%. P.F.:  $224-5^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 60,3 H 8,9 N 16,5%

Trouvé: C 60,4 H 8,8 N 16,5%

f) 1,3-bis[(octahydro-2-oxo-1H-azonin-1-yl)méthyl]urée (composé N° 6)  
Rendement: 48%. P.F.:  $207-8^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 62,3 H 9,4 N 15,3%

Trouvé: C 62,0 H 9,4 N 15,3%

g) 1,3-bis-[(4-p-chlorophényl-3-méthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 7)  
Rendement: 36%. P.F.:  $202-3^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 59,6 H 5,6 H 11,1 Cl 14,1%

Trouvé: C 59,2 H 5,5 H 11,0 Cl 14,7%

h) 1,3-bis-[(5-méthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 8)  
Rendement: 7%. P.F.:  $120-1^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 55,3 H 7,9 N 19,9%

Trouvé: C 55,3 H 7,8 N 19,7%

i) 1,3-bis[(2-oxo-5-phénylpyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 9)  
Rendement: 33%. P.F.  $190-2^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 67,9 H 6,4 N 13,8%

Trouvé: C 67,3 H 6,4 N 13,7%

j) 1,3-bis-[1-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée (composé N° 10)  
Rendement: 52%. P.F.:  $130-1^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 58,0 H 8,4 N 18,1%

Trouvé: C 57,9 H 8,5 N 17,9%

k) 1,3-bis-[1-(2-oxopyrrolidino)éthyl]urée (composé N° 11)  
Rendement: 15%. P.F.:  $158-9^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 55,3 H 7,9 N 19,8%

Trouvé: C 55,2 H 7,9 N 19,7%

l) 1,3-bis-[(2-oxo-4-phénylpyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 12)  
Rendement: 60%. P.F.:  $188-9^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 68,0 H 6,4 N 13,8%

Trouvé: C 68,0 H 6,5 N 13,8%

m) 1,3-bis-[(3-éthyl-2-oxo-3-phénylpyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 13)  
Rendement: 64%.

Analyse pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 70,1 H 7,4 N 12,1%

Trouvé: C 69,3 H 7,0 N 11,7%

Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3060, 2980, 2950, 2880, 1680, 1560, 760, 700.

n) 1,3-bis-[(4,5-diméthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 14)  
Rendement: 22%.  
Spectre I.R. (film) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2970, 2880, 1710, 1670, 1550.

o) 1,3-bis-[(3-allyl-2-oxo-3-phénylpyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 15)  
Rendement: 36%. P.F.:  $134-5^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 71,6 H 7,0 N 11,5%

Trouvé: C 71,5 H 7,0 N 11,5%

p) 1,3-bis-[5-p-chlorophényl-2-oxopipéridino)méthyl]urée (composé N° 16)  
Rendement: 56%. P.F.:  $202-3^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 59,6 H 5,6 N 11,1 Cl 14,1%

Trouvé: C 59,6 H 5,7 N 11,1 Cl 14,0%

q) 1,3-bis-[(3-méthyl-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-déc-2-yl)méthyl]urée (composé N° 17)  
Rendement: 46%. P.F.:  $152-3^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 66,0 H 9,2 N 13,4%

Trouvé: C 66,0 H 9,2 N 13,3%

r) 1,3-bis-[(3,5,5-triméthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 18)  
rendement: 45%. P.F.:  $156-9^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ :

Calculé: C 60,3 H 8,9 N 16,5%

Trouvé: C 60,3 H 8,9 N 16,5%

- s) 1,3-bis[
- $\alpha$
- (2-oxopyrrolidino)benzyl]urée (composé N° 19)

Rendement: 33%. P.F.: 195-7°C.

Analyse pour  $C_{23}H_{26}N_4O_3$ :

Calculé: C 68,1 H 6,4 N 13,8%

Trouvé: C 67,5 H 6,3 N 13,2%

- t) 1,3-bis-[2-(2-oxopyrrolidino)éthyl]urée (composé N° 20)

Rendement: 51%. P.F.: 50-2°C.

Analyse pour  $C_{13}H_{22}N_4O_3$ :

Calculé: C 55,3 H 7,8 N 19,8%

Trouvé: C 55,1 H 8,0 N 19,2%

- u) 1,3-bis-[2-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée (composé N° 21)

Rendement: 43%.

Spectre I.R. (film) en  $cm^{-1}$ : 3360, 2980, 2930, 2870, 1660, 1550.

- v) 1,3-bis-[2-(2-oxopyrrolidino)butyl]urée (composé N° 22)

Rendement: 55%.

- <sup>10</sup>
- Ce composé se présente sous la forme d'une huile non distillable.

Spectre de masse: m/e 338, 253, 183, 170, 140, 139, 126, 112, 98.

Spectre RMN ( $CDCl_3$  + TMS):

Déplacement chimique	Multiplicité	Intégration	Attribution
0,87 ppm	triplet	6H	( $CH_3$ en position 4 des deux radicaux butyle)
1,50 ppm	multiplet	4H	( $CH_2$ en position 3 des deux radicaux butyle)
1,7-2,7 ppm	multiplet	8H	( $CH_2$ en position 3 et 4 des deux cycles pyrrolidino)
2,98-3,77 ppm	multiplet	8H	( $CH_2$ en position 1 des deux radicaux butyle et en position 5 des deux cycles pyrrolidino)
4,0 ppm	multiplet	2H	( $CH_2$ en position 2 des deux radicaux butyle)
5,5 ppm	large	2H	(deux NH)

Spectre I.R. (film) en  $cm^{-1}$ : 3370, 2960, 2930, 2870, 1660, 1560.

- w) 1,3-bis-[3-(2-oxopyrrolidino)propyl]urée (composé N° 23)

Rendement: 41%. P.F.: 87-8°C.

Analyse pour  $C_{15}H_{26}N_4O_3$ :

Calculé: C 58,0 H 8,4 N 18,1%

Trouvé: C 58,0 H 8,5 N 18,2%

**II.1.2. Action du thiophosgène**

- a) 1,3-bis[(5-p-chlorophényl-2-oxopipéridino)méthyl]-2-thio-urée (composé N° 24)

A une solution de 6,9 g (0,029 mol) de 1-aminométhyl-5-p-chlorophényl-2-pipéridinone et de 2,34 g (0,023 mol) de triéthylamine dans 50 ml de chlorure de méthylène, maintenue à basse température ( $-20^\circ C$ ), on ajoute lentement, sous vive agitation, une solution de 1,334 g (0,0116 mol) de thiophosgène dans 10 ml de chlorure de méthylène. Après l'addition, on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, puis celui-ci est refroidi à  $-50^\circ C$  afin de précipiter le chlorhydrate de triéthylamine. On filtre, et le filtrat est évaporé à sec. Le solide obtenu est recristallisé

- dans le méthanol. On recueille ainsi 4,1 g (0,0079 mol) de 1,3-bis-[(5-p-chlorophényl-2-oxopipéridino)méthyl]-2-thio-urée.

Rendement: 68%. P.F.: 212-3°C.

Analyse pour  $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_2S$ :

Calculé: C 57,8 H 5,4 N 10,8 Cl 13,7 S 6,2%

Trouvé: C 57,8 H 5,5 N 10,7 Cl 14,0 S 6,0%

On a préparé de la même manière les composés suivants:

- b) 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée (composé N° 25)

Rendement: 68%. P.F.: 183-4°C.

Analyse pour  $C_{11}H_{18}N_4O_2S$ :

Calculé: C 48,9 H 6,7 N 20,8 S 11,9%

Trouvé: C 48,8 H 6,8 N 20,8 S 11,7%

- c) 1,3-bis-[(3-n-butyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée (composé N° 26)

Rendement: 7%. P.F.: 119-20°C.

Spectre I.R. ( $CHCl_3$ ) en  $cm^{-1}$ : 2940, 2860, 1670, 1555, 1340, 1200, 1050.Spectre RMN ( $CDCl_3$  + TMS):

Déplacement chimique	Multiplicité	Intégration	Attribution
0,8-2,0 ppm	multiplet	18H	(deux radicaux butyle)
2,0-2,6 ppm	multiplet	6H	(CH en position 3 et $CH_2$ en position 4 des deux cycles pyrrolidino)
3,58 ppm	multiplet	4H	( $CH_2$ en position 5 des deux cycles pyrrolidino)
5,12-5,25 ppm	multiplet	4H	( $CH_2$ en $\alpha$ des deux groupes NH)
8,76 ppm	large	2H	(deux NH)

- d) 1,3-bis-[(3-n-butyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée (composé N° 27)

Rendement: 1%. P.F.: 148-9°C.

- <sup>65</sup>
- Les composés 26 et 27 sont deux diastéréo-isomères qui ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice.

Spectre I.R. (KBr) en  $cm^{-1}$ : 2940, 2860, 1670, 1555, 1340, 1215, 1040.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub> + TMS):

Déplacement chimique	Multiplicité	Intégration	Attribution
0,7-1,8 ppm	multiplet	18H	(deux radicaux butyle)
1,8-2,5 ppm	multiplet	6H	(CH en position 3 et CH <sub>2</sub> en position 4 des deux cycles pyrrolidino)
3,58 ppm	multiplet	4H	(CH <sub>2</sub> en position 5 des deux groupes NH)
8,08 ppm	multiplet large	2H	(deux NH)

e) 1-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée (composé N° 28)

A une solution de 3,8 ml (0,05 mol) de thiophosgène et de 10,1 g (0,1 mol) de triéthylamine dans 50 ml de chlorure de méthylène, maintenue à -70°C, on ajoute lentement et sous vive agitation une solution de 6,27 g (0,055 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone dans 50 ml de chlorure de méthylène. Après l'addition, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante et on ajoute lentement 7,8 g (0,055 mol) de 1-aminométhylhexahydro-2H-azépine-2-one. L'agitation est poursuivie pendant 15 min, puis le mélange est refroidi à -50°C afin de précipiter le chlorhydrate de triéthylamine. On filtre, et on évapore le filtrat à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme). On obtient 5,9 g de 1-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée. Rendement: 39%. P.F.: 147-8°C.

Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S:

Calculé: C 52,3 H 7,4 N 18,8 S 10,7

Trouvé: C 52,2 H 7,4 N 18,7 S 10,1

### II.2.1. Action du 1,1'-carbonyldiimidazole

a) 1-[(octahydro-2-oxo-1H-azonin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 29)

A une solution de 5,7 g (0,15 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone dans 20 ml de chlorure de méthylène refroidie à 70°C, on ajoute sous vive agitation une solution de 8,1 g (0,05 mol) de 1,1'-carbonyldiimidazole dans 20 ml de chlorure de méthylène, puis 8,5 g (0,05 mol) de 1-aminométhyl-octahydro-2H-azonine-2-one dans 20 ml de chlorure de méthylène. Après l'addition, le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme). On obtient ainsi 5,7 g (0,0184 mol) de 1-[(octahydro-2-oxo-1H-azonin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée. Rendement: 36,7%. P.F.: 149-50°C.

Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

Calculé: C 58,0 H 8,4 N 18,1%

Trouvé: C 57,6 H 8,1 N 18,2%

On a préparé de la même manière les composés suivants:

b) le composé N° 1 déjà cité précédemment, rendement: 47%

c) le composé N° 11 déjà cité précédemment, rendement: 14%

d) 1,3-bis-[(3-n-butyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 30)

Rendement: 65%. P.F.: 186-7°C.

Analyse pour C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

Calculé: C 62,3 H 9,4 N 15,3%

Trouvé: C 61,7 H 9,2 N 15,6%

e) 1-[(3-méthyl-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-déc-2-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 31)

Rendement: 18%.

Spectre I.R. (CHCl<sub>3</sub>) en cm<sup>-1</sup>: 3380, 3000, 2970, 2930, 2860, 1670, 1555.

f) 1-[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 32)

Rendement: 34%. P.F.: 114-5°C.

Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

Calculé: C 55,3 H 7,9 N 19,8%

Trouvé: C 55,3 H 7,9 N 19,5%

g) 1-[(hexahydro-2-oxo-1(2H)-azocinyl)méthyl]-3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 33)

Rendement: 18%. P.F.: 118-9°C.

Analyse pour C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

Calculé: C 56,7 H 8,2 N 18,9%

Trouvé: C 56,5 H 8,1 N 18,3%

h) le composé N° 22 déjà cité précédemment, rendement: 75%

### II.2.2. Action du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole

A une solution de 14,25 g (0,125 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone dans 100 ml de chlorure de méthylène anhydre, maintenue à basse température (-40°C), on ajoute sous agitation une solution de 8,9 g (0,05 mol) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole dans 60 ml de chlorure de méthylène. Après l'addition, on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et on distille le solvant sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le méthanol en présence de charbon actif. On recueille ainsi 7,1 g (0,0263 mol) de 1,3-bis-[(2-oxo-pyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée, qui est le composé N° 25 déjà cité précédemment. Rendement: 52,6%.

### II.3. Action d'un halogénoformiate d'alkyle

A une solution de 3,42 g (0,03 mol) de 1-aminométhyl-2-pyrrolidinone et de 4,6 ml (0,032 mol) de triéthylamine dans 50 ml de toluène anhydre, on ajoute lentement, en veillant à ce que la température ne dépasse pas 10°C, une solution de 1,63 g (0,015 mol) de chloroformiate d'éthyle dans 30 ml de toluène anhydre. Après l'addition, le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à 50°C, pour compléter la réaction. On refroidit ensuite à température ordinaire et on filtre le précipité formé qui contient le produit désiré. Ce précipité est mis en suspension dans le chlorure de méthylène et traité par de l'ammoniac gazeux. Le chlorure d'ammonium qui se forme est filtré et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'alcool isopropylique. On obtient 0,5 g (0,002 mol) de 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée, qui est le composé N° 1 déjà cité précédemment. Rendement: 13,3%.

### II.4. Action d'un azoture

A une solution de 16,5 g (0,1 mol) de chlorure de l'acide 2-oxo-1-pyrrolidine-acétique dans 300 ml de benzène, on ajoute, sous vive

agitation à température ambiante, 14,3 g (0,124 mol) d'azoture de triméthylsilyle (préparé selon la méthode décrite par S. S. Washburne et coll., «*J. Organometall Chem.*», 33 (1971), p. 153). Ensuite, le milieu réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à la fin du dégagement d'azote. La solution est évaporée à sec et l'isocyanate de (2-oxopyrrolidino)méthyle obtenu est utilisé tel quel (on vérifie la présence d'un groupement  $N=C=O$  par une bande à  $2260\text{ cm}^{-1}$  en I.R.). L'isocyanate est dissous dans du benzène, auquel on ajoute quelques millilitres d'eau. Le mélange est agité 1 h à température ambiante. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans l'alcool isopropylique. On obtient ainsi 1,0 g (0,0039 mol) de 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée qui est le composé N° 1 déjà cité. Rendement: 8%.

### II.5. Action de 1,3-bis(hydroxyalkyl)-(2-thio)urées

#### II.5.1. Emploi de la 1,3-bis(hydroxyméthyl)urée

A une solution de 2550 g (30 mol) de 2-pyrrolidinone et de 22,5 g (0,12 mol) d'acide p-toluènesulfonique chauffée à  $120^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 900 g (7,5 mol) de 1,3-bis(hydroxyméthyl)urée. Après dissolution de celle-ci, on chauffe encore pendant 5 min à  $120^{\circ}\text{C}$ . On refroidit alors le mélange réactionnel ( $\leq 80^{\circ}\text{C}$ ) et on le verse sous agitation dans 5 l d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'isopropanol (77:23).

On filtre le solide obtenu, on le lave avec 2 l du mélange acétate d'éthyle/isopropanol cité plus haut et on le sèche sous pression réduite. On recueille 763 g de produit que l'on recristallise dans 3,5 l d'isopropanol. On isole ainsi 650 g (2,56 mol) de 1,3-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]urée, qui est le composé N° 1 déjà cité. Rendement: 34%.

On a préparé de la même manière:

— le composé N° 4 déjà cité précédemment, rendement: 16%  
— la 1,3-bis-[(3-méthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 34)

Rendement: 49,6%. P.F.:  $145-6^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 282):

Calculé: C 55,3 H 7,8 N 19,8%

Trouvé: C 55,2 H 7,8 N 19,8%

— la 1,3-bis-[(5,5-diméthyl-2-oxopyrrolidino)méthyl]urée (composé N° 35)

Rendement: 32,1%. P.F.:  $180-1^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 310):

Calculé: C 58,1 H 8,4 N 18,0%

Trouvé: C 57,7 H 8,2 N 19,0%

#### II.5.2. Emploi de la 1,3-bis-(1-hydroxyéthyl)urée

A une solution de 34 g (0,4 mol) de 2-pyrrolidinone et de 0,3 g (0,0016 mol) d'acide p-toluènesulfonique chauffée à  $60^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 14,8 g (0,1 mol) de 1,3-bis-(1-hydroxyéthyl)urée (préparée selon la méthode de E. Ninagawa et coll., «*Nippon Kagaku Zasshi*», 87 (1966), 1343; «*Chem. abstr.*», 67 (1967), 43407 p). On chauffe le mélange pendant  $\frac{1}{2}$  h. On recristallise le résidu dans un mélange acétate d'éthyle/éther éthylique. On obtient ainsi 4 g (0,0142 mol) de 1,3-bis-[(1-(2-oxopyrrolidino)éthyl]urée, qui est le composé N° 11 déjà cité. Rendement: 14%.

#### II.5.3. Emploi de la 1,3-bis(hydroxyméthyl)-2-thio-urée

A une solution de 34 g (0,4 mol) de 2-pyrrolidinone et de 0,3 g (0,0016 mol) d'acide p-toluènesulfonique chauffée à  $120^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 13,6 g (0,1 mol) de 1,3-bis(hydroxyméthyl)-2-thio-urée (préparée selon le procédé de Takeichi Nishikawa, «*J. Soc. Org. Synthetic Chem. (Japon)*», 11 (1953), 78; «*Chem. Abstr.*», 47 (1953), 7252). On chauffe le mélange pendant 1 h à cette température, on le refroidit à  $60^{\circ}\text{C}$  et on le verse dans 80 ml de méthanol. On filtre la suspension obtenue à chaud et l'on sépare du milieu par cristallisation la 1,3-bis-[(2-oxopyrrolidino)méthyl]-2-thio-urée, qui est le composé N° 25 déjà cité. On en obtient 5,3 g (0,0196 mol), soit un rendement de 19,6%.

On a préparé de la même manière la 1,3-bis[(hexahydro-2-oxo-1H-azépin-1-yl)méthyl]-2-thio-urée (composé N° 36)  
Rendement: 18,5%. P.F.:  $213-14^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (P.M. = 326):

Calculé: C 55,2 H 8,0 N 17,2 S 9,8%

Trouvé: C 55,5 H 8,1 N 17,1 S 9,5%

### II.6. Action du formaldéhyde sur la 2-pyrrolidinone et l'urée

On chauffe progressivement jusqu'à  $70^{\circ}\text{C}$  un mélange constitué de 17 g (0,2 mol) de 2-pyrrolidinone, 6 g (0,1 mol) d'urée et 21 g (0,2 mol) de formaldéhyde à 35% en présence de 0,5 g d'acide p-toluènesulfonique dans 120 ml d'eau. La solution se trouble et l'on observe un dégagement gazeux. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à reflux pendant 4 h, on le refroidit ensuite et le filtre. On évapore à sec le filtrat et on procède à une purification chromatographique sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme avec 5% de méthanol. On recueille ainsi 3,4 g (0,0134 mol) de 1,3-bis-[(2-oxo-pyrrolidino)méthyl]urée qui est le composé N° 1 déjà cité. Rendement: 13,4%.

### Résultats pharmacologiques

Les produits préparés ci-dessus ont été soumis à des tests pharmacologiques, dont les résultats sont reproduits ci-après.

#### 1. Action sur les processus mnésiques

a) L'action sur les processus mnésiques est démontrée en premier lieu par des produits à améliorer un type de rétention mémorielle chez le rat. Le principe du test d'évitement actif mis au point dans les laboratoires de la titulaire et utilisé à cet effet peut être décrit comme suit: on observe la réaction de retrait de la patte du rat soumise à une pression croissante et quantifiée (voir M. Greindl et S. Preat, «*Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap.*», 223 (1976) (1), 168-171). La pression pour laquelle la réaction se produit est appelée seuil de réaction. Ce dernier est exprimé par le chiffre lu sur l'échelle graduée en centimètres de l'appareil utilisé (Analgesymeter UGO Basile - Milan) et correspond donc à la pression minimale qui, appliquée sur la patte des animaux, provoque le retrait.

Testés 24 h plus tard, les animaux témoins ne montrent aucune rétention apparente de l'épreuve antérieure: l'évitement se produit pour une intensité de stimulation comparable à celle de la veille. Inversement, des animaux traités avec une substance ayant un effet positif sur les processus mnésiques (comme par exemple le piracétam) montrent un degré significatif de rétention: le stimulus auquel les rats réagissent par un réflexe d'évitement est statistiquement inférieur à celui des témoins. On utilise un minimum de 20 rats par test (10 rats traités et 10 rats témoins) et on définit comme dose active la dose minimale abaissant le stimulus en dessous de 11 graduations.

L'administration par voie sous-cutanée de certains composés de formule I a donné dans ces conditions les effets repris dans le tableau I. L'examen de ce tableau montre que ceux-ci manifestent tous dans ce test une activité supérieure à celle du piracétam, dont l'action sur le processus mnésique est bien connue.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

b) L'action sur les processus mnésiques est également démontrée par la réduction du temps de fixation spinale, test qui a été décrit dans la littérature (Chamberlain T. J. et coll., «*J. Neuro-Physiol.*», 26 (1963, N° 4), 662-673); C. Giurgea et F. Mouravieff-Lesuisse, «*Arch. Int. Pharmacodyn.*», 191 (1971, N° 2), 279) comme un modèle élémentaire de mémoire et qui est doué d'une réactivité pharmacologique en bonne corrélation avec la physiopathologie clinique. Chez le rat, après lésion unilatérale du cervelet, il y a asymétrie posturale des pattes postérieures. Cette asymétrie peut persister même après section spinale si l'animal a passé un temps suffisamment long dans cette situation.

Tableau I

Composé N°	Dose active (mg/kg)	Dose active (mM/kg)
1	0,0025	10 <sup>-5</sup>
3	0,056	2 · 10 <sup>-4</sup>
4	0,0015	5 · 10 <sup>-6</sup>
5	0,338	10 <sup>-3</sup>
6	1,83	5 · 10 <sup>-3</sup>
7	1,006	2 · 10 <sup>-3</sup>
8	1,41	5 · 10 <sup>-3</sup>
11	0,0014	5 · 10 <sup>-6</sup>
14	3,1	10 <sup>-2</sup>
15	0,486	10 <sup>-3</sup>
20	0,014	5 · 10 <sup>-5</sup>
21	0,0031	10 <sup>-5</sup>
22	0,0067	2 · 10 <sup>-5</sup>
25	0,268	10 <sup>-3</sup>
27	0,0038	10 <sup>-5</sup>
33	1,48	5 · 10 <sup>-3</sup>
35	0,0062	2 · 10 <sup>-5</sup>
36	0,065	2 · 10 <sup>-4</sup>
Piracétam (composé de référence)	3,5	2,5 · 10 <sup>-3</sup>

Ce temps, dit de fixation spirale, est, dans les conditions expérimentales appliquées ici, de 45 min.

Par contre, si la section spinale est pratiquée avant l'échéance de cet intervalle, par exemple 35 min après l'installation de l'asymétrie, cette dernière disparaît.

Aucun animal traité par des placebos ne conserve l'asymétrie dans ces conditions.

Inversement, tout produit permettant aux rats de garder l'asymétrie (donc réalisant la fixation spinale) lorsque la section spinale est effectuée après 35 min est considéré comme actif.

L'administration par voie intrapéritonéale de certains des composés de formule I a donné les résultats repris dans le tableau II. Les produits sont tous testés à la dose de 0,32 mM. Les doses minimales actives n'ont pas été recherchées, sauf pour le composé N° 1 et le piracétam. Pour ces deux composés, c'est cette dose minimale qui est indiquée dans le tableau. Ces résultats montrent, d'une part, que le composé N° 1 est plus actif que le piracétam et, d'autre part, que déjà à la dose de 0,32 mM/kg les autres composés présentent tout une activité du même ordre de grandeur que le piracétam, voire supérieure.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

## 2. Protection envers les agressions de type hypoxique

La protection envers les agressions de type hypoxique est démontrée par une diminution de la létalité induite par un curarisant à courte durée d'action, le chlorure d'oxydipentonium. Aux doses utilisées, ce curarisant entraîne une dépression respiratoire qui provoque à son tour un syndrome hypoxi-hypercapnique.

Un produit capable de protéger le cerveau durant cette brève période d'hypoxie assure la survie. Les produits sont administrés à des groupes de 10 souris 1 h avant l'injection du curarisant; parallèlement, un groupe témoin de 10 souris reçoit du sérum

Tableau II

Composé N°	Dose active		Nombre d'animaux
	mg/kg	mM/kg	
1	25,0	0,1	7/11
4	99,0	0,32	4/6
7	160,9	0,32	4/6
8	90,4	0,32	4/7
20	90,2	0,32	3/7
22	108,2	0,32	5/7
23	99,2	0,32	3/6
24	166,2	0,32	3/7
34	90,2	0,32	3/6
Piracétam	45,0	0,32	5/9

physiologique avant le curarisant. Ce test a également été mis au point dans les laboratoires de la titulaire (voir S. Levis et coll.,

25 «Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap.», 93 (1953, N° 1), 46-54).

L'administration par voie intrapéritonéale de certains composés de formule I a donné les résultats décrits dans le tableau III.

Tableau III

Composé N°	Dose mg/kg (mM/kg)	Proportion de survivants	
		Animaux traités	Animaux témoins
1	2,5 (0,01)	10/30	5/30
	8 (0,032)	14/20	3/20
	25 (0,1)	12/20	3/20
2	28 (0,1)	6/10	1/10
11	9 (0,032)	7/10	1/10
14	31 (0,1)	5/10	0/10
18	34 (0,1)	2/10	1/10
26	107 (0,32)	6/10	1/10
	38 (0,1)	7/10	1/10
28	30 (0,1)	2/10	2/10
	94 (0,32)	7/10	2/10
32	28 (0,1)	3/10	0/10
	89 (0,32)	6/10	0/10
Piracétam (composé de référence)	45 (0,32)	1/10	0/10
	142 (1,0)	4/10	2/10
	454 (3,2)	8/10	1/10

Les composés testés présentent donc, à dose égale ou inférieure, une activité bien supérieure à celle du piracétam.

## 60 Toxicité

Les composés testés sont remarquablement peu toxiques. A titre d'exemple, la toxicité en administration intrapéritonéale pour quelques composés de l'invention est donnée dans le tableau IV.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

65 D'autre part, chez le rat, en administration intraveineuse ou per os, les composés testés sont également peu toxiques, par exemple:

Tableau IV

Composé N°	Dose mM/kg - Souris*	mg/kg
1	>6	>1530
2	>3	> 846
3	>3	> 846
4	3	930
5	3	1004
6	>3	1099,5
7	>3	>1509
8	>3	> 746
9	1	406
10	>3	> 930
11	>3	> 846
12	>3	1215
13	>3	1387,5
14	>3	930
15	>3	1459,5
16	>3	1510,2
17	3	1255,8
18	2	676,8
19	>3	>1219
20	>3	> 846
21	>3	> 930
22	>3	>1014
23	>3	931,2
24	>3	>1039
25	>3	> 804
26	>2	> 765,2
28	3	894
29	2	620
30	>3	>1009,5
31	>2	> 672,8
32	>3	> 846
33	>3	> 888
34	>6	>1692
35	>3	> 930

\* Dose qui amène la mort chez un animal sur huit au moins lors de la réalisation du test d'Irwin (S. Irwin, «Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry», Colby Junior College, New London, 1959).

Tableau V

Composé N°	Voie d'administration	DL50-mM/kg rat	mg/kg
1 Piracétam	i.v.*	>22	> 5600
	per os	>39	>10000
10	i.v.	>56	> 8000
	per os	>70	>10000

\* Voie intraveineuse.

Les composés de la présente invention possèdent donc des potentialités sur le plan de l'activité sur le système nerveux central et notamment dans la sphère neuropsychiatrique. Ils sont également intéressants comme antiagrégants plaquettaires.

Les compositions de l'invention utilisables pour l'administration orale peuvent être solides ou liquides, par exemple sous forme de comprimés, pilules, dragées, capsules en gélatine, solutions, sirops, etc. De même, les compositions utilisables pour l'administration par voie parentérale sont les formes pharmaceutiques connues pour ce genre d'administration, par exemple des solutions, suspensions ou émulsions aqueuses ou huileuses.

Pour l'administration par voie rectale, les compositions de l'invention se présentent généralement sous forme de suppositoires.

Les formes pharmaceutiques telles que solutions injectables, suspensions injectables, comprimés, gouttes, suppositoires, sont préparées selon les méthodes couramment utilisées par les pharmaciens. On mélange les composés de l'invention avec un véhicule solide ou liquide, non toxique, pharmaceutiquement acceptable et éventuellement avec un agent dispersant, un agent désintégrant, un lubrifiant, un agent stabilisant, etc. On peut y ajouter, le cas échéant, des préservatifs, des agents édulcorants, des agents colorants, etc.

De même, les véhicules pharmaceutiques solides ou liquides utilisés dans ces compositions sont bien connus de l'homme de métier. Des excipients pharmaceutiques solides pour la préparation de comprimés ou de capsules sont par exemple l'amidon, le talc, le carbonate de calcium, le lactose, le sucrose, le stéarate de magnésium, etc.

Le pourcentage de produit actif dans les compositions pharmaceutiques peut varier dans des limites très larges selon les conditions d'emploi, en particulier suivant la fréquence d'administration.

La posologie humaine a un ordre de grandeur de  $3 \times 50$  mg/d, mais peut éventuellement varier de 10 mg à 4 g/d.

#### Exemple de composition galénique

On donne ci-après un exemple non limitatif d'une formule pour comprimé:

composé N° 1	400 mg
amidon	61 mg
polyvinylpyrrolidone	8 mg
talc	26 mg
stéarate de magnésium	5 mg