

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 82 05634

⑭ Dérivés phénylcyclobutyliques, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique.

⑮ Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 87/455; A 61 K 31/135; C 07 C 47/235, 49/225;
C 07 C 49/563, 95/02; C 07 D 295/06.

⑯ Date de dépôt..... 1^{er} avril 1982.

⑰ ⑱ ⑲ Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 6 avril 1981, n°s 81 10709 et 81 10710.*

⑳ Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 44 du 5-11-1982.

㉑ Déposant : Société dite : THE BOOTS COMPANY LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

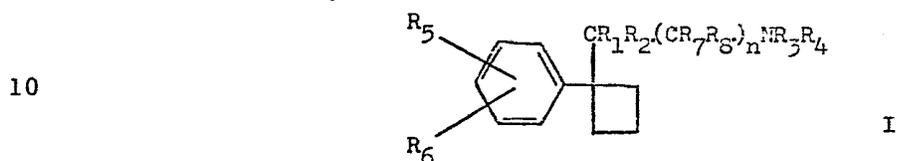
㉒ Invention de : James Edward Jeffery, Antonin Kozlik et Eric Charles Wilmshurst.

㉓ Titulaire : *Idem* ㉑

㉔ Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

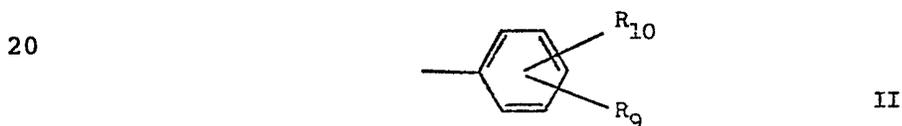
La présente invention est relative à des composés ayant une activité thérapeutique intéressante, en particulier - mais pas exclusivement - comme anti-dépresseurs, à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés ainsi qu'à un procédé pour la préparation de ces composés.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I):



dans laquelle $n = 0$ ou 1 ;

dans laquelle, lorsque $n = 0$, R_1 représente un groupe alcoyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, un groupe cycloalcoyle en C3 à C7, un groupe cycloalcoylalcoyle dans lequel le groupe cycloalcoyle est en C3 à C6 et le groupe alcoyle est en C1 à C3, un groupe alcényle ou un groupe alcynyle en C2 à C6, ou un groupe de formule (II):



dans laquelle R_9 et R_{10} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, un radical halo, ou un groupe alcoxy en C1 à C3;

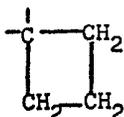
dans laquelle, lorsque $n = 1$, $R_1 = H$ ou un groupe alcoyle en C1 à C3;

R_2 représente H ou un groupe alcoyle en C1 à C3;

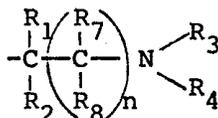
R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alcoyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C4, un groupe alcényle en C3 à C6, un groupe alcynyle en C3 à C6, un groupe cycloalcoyle dans lequel le noyau contient de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe de formule $R_{11}CO$ dans lequel $R_{11} = H$; ou, ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, R_3 et R_4 forment un hétérocycle éventuellement substitué conte-

nant 5 ou 6 atomes dans le noyau qui peut contenir d'autres hétéroatomes en plus de l'atome d'azote; R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe halo, un groupe trifluorométhyle, un groupe alcoyle en C1 à C3, un groupe alcoxy ou alcoylthio en C1 à C3, un groupe phényle ou, ensemble et avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés, R_5 et R_6 forment un second noyau benzénique qui peut être substitué par un ou plusieurs groupes halo, un groupe alcoyle ou alcoxy en C1 à C4 ou les substituants du second noyau benzénique, avec les deux atomes de carbone sur lesquels ils sont fixés, peuvent former un autre noyau benzénique; R_7 et R_8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H ou un groupe alcoyle en C1 à C3; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans les formules indiquées ici, le symbole  représente un groupe cyclobutane 1,1-disubstitué répondant à la formule



et $-CR_1R_2(CR_7R_8)_nR_3R_4$ représente un groupe répondant à la formule:



Dans les composés préférés de formule (I), dans lesquels $\underline{n} = 0$, R_1 représente un groupe alcoyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C4, un groupe cycloalcoyle en C3 à C7, un groupe cycloalcoylméthyle dans lequel le noyau cycloalcoyle est en C3 à C6 ou un groupe de formule (II) dans lequel R_9 et/ou $R_{10} = H$, fluoro ou méthoxy et dans lequel $R_2 = H$ ou méthyle. Comme exemples de composés particulièrement préférables de formule (I) on citera ceux dans lesquels lorsque $\underline{n} = 0$ et $R_2 = H$, R_1 représente un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, isobutyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, cyclo-

pentylméthyle, cyclohexylméthyle ou phényle.

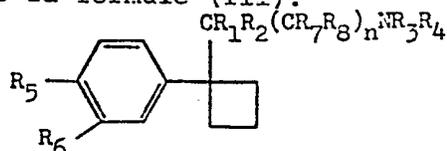
Dans les composés préférables de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 1$, $R_1 = H$ ou méthyle, et $R_2 = H$. Dans les composés particulièrement préférables de formule (I) dans les-

5 quels $\underline{n} = 1$, $R_1 = R_2 = H$.

Dans les composés préférables de formule (I), R_3 et/ou R_4 représentent chacun H, un groupe méthyle, éthyle ou formyle, ou lorsqu'ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés R_3 et R_4 forment un noyau hétérocyclique, les composés préférables de formule (I) contiennent un groupe hétérocyclique contenant un atome d'azote et 4 ou 5 atomes de carbone (par exemple pyrrolidinyle pipéridino) qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoyle (par exemple méthyle) (par exemple pyrrolidinyle substitué par deux groupes méthyle), un groupe hétérocyclique contenant un second atome d'azote qui est éventuellement alcoylé (par exemple 4-méthylpipérazinyle) ou un groupe hétérocyclique comprenant une ou plusieurs doubles liaisons (par exemple 1,2,3,6-tétrahydro-
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Dans les composés préférables de formule (I), R_5 et/ou R_6 représentent H, ou un groupe fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluorométhyle, méthyle, méthoxy, phényle, ou ensemble et avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés, R_5 et R_6 forment un second noyau benzénique qui peut éventuellement être substitué par un groupe halo.

Un premier groupe de composés préférés de formule (I) est représenté par la formule (III):

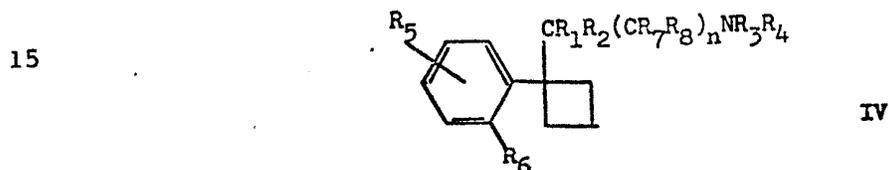


III

35 dans laquelle R_5 et R_6 ont les définitions précitées. Dans les composés préférés de formule (III), R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun

H ou un groupe fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoro-
 méthyle, méthyle, méthoxy, phényle ou, ensemble et avec
 les atomes de carbone sur lesquels ils sont fixés, R_5 et
 R_6 forment un second noyau benzénique qui peut éventuelle-
 5 ment être substitué par un groupe chloro. Dans les compo-
 sés particulièrement préférés de formule (III) R_5 et/ou R_6
 représentent chacun H ou un groupe fluoro, chloro, iodo,
 trifluorométhyle, méthyle, phényle ou, ensemble et avec
 les atomes de carbone sur lesquels ils sont fixés, R_5 et
 10 R_6 forment un second noyau benzénique qui peut éventuelle-
 ment être substitué par un groupe chloro.

Un second groupe de composés préférés de formule (I)
 est représenté par la formule (IV) :



20 dans laquelle R_5 peut représenter H, ou un groupe fluoro,
 chloro, bromo, iodo, trifluorométhyle, méthyle, méthoxy ou
 phényle et R_6 représente un groupe fluoro ou méthyle. Dans
 les composés particulièrement préférés de formule (IV) R_5
 = H ou chloro.

25 Dans les composés préférés de formule (I) dans les-
 quels $n = 1$, $R_7 = H$, méthyle ou éthyle et $R_8 = H$, et, dans
 les composés particulièrement préférés de formule (I), R_7
 = H ou éthyle et $R_8 = H$.

30 Les composés de formule (I) peuvent exister sous la
 forme de sels avec des acides pharmaceutiquement accepta-
 bles. Comme exemples de ces sels, on citera les chlorhy-
 drates, maléates, acétates, citrates, fumarates, tartrates,
 succinates ainsi que les sels avec des aminoacides acides
 tels que les acides aspartique et glutamique.

35 Les composés de formule (I) qui contiennent un ou
 plusieurs atomes de carbone asymétriques peuvent exister
 sous différentes formes optiquement actives. Lorsque R_1 et
 R_2 sont différents ou R_7 et R_8 sont différents, les composés

de formule (I) contiennent un centre chiral. Ces composés existent sous deux formes énantiomères et la présente invention englobe les deux formes énantiomères ainsi que leurs mélanges. Lorsque à la fois R_1 et R_2 sont différents et R_7 et R_8 sont différents, les composés de formule (I) contiennent deux centres chiral et les composés existent sous quatre formes diastéréoisomères. La présente invention englobe chacune de ces formes diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges.

La présente invention vise également des compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ainsi qu'un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Aux fins d'utilisation thérapeutique, le composé actif peut être administré par voie orale, rectale, parentérale ou topique, de préférence par voie orale. C'est ainsi que les compositions thérapeutiques suivant la présente invention peuvent prendre la forme de n'importe lesquelles des compositions pharmaceutiques connues pour l'administration par voie orale, rectale, parentérale ou topique. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables utilisables dans ces compositions sont bien connues dans la technique pharmaceutique. Les compositions suivant l'invention peuvent contenir de 0,1 à 90% en poids de composé actif. Les compositions suivant l'invention sont généralement préparées sous la forme de doses unitaires.

Les compositions administrables par voie orale sont les compositions préférées suivant l'invention, et sont les formes connues pour cette administration, par exemple des comprimés, gélules, sirops et suspensions aqueuses ou huileuses. Les excipients utilisés dans la préparation de ces composés sont les excipients bien connus en technique pharmaceutique. On peut préparer des comprimés en mélangeant le composé actif avec un diluant inerte comme le phosphate de calcium en présence d'agents de désintégration comme, par exemple, l'amidon de maïs, et des agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium et en transfor-

mant le mélange en comprimés par des modes opératoires connus. Les comprimés peuvent être préparés d'une manière connue des spécialistes, de façon à fournir une libération prolongée dans le temps des composés suivant la présente invention. Ces comprimés peuvent éventuellement être munis d'enrobages entériques, par des modes opératoires connus, par exemple en utilisant de l'acétophtalate de cellulose. De façon similaire, on peut préparer de façon classique des gélules en gélatine dure ou molle contenant le composé actif additionné ou non d'excipients et, éventuellement, le munir d'enrobages entériques de manière connue. Les comprimés et gélules peuvent, de façon appropriée, contenir chacun de 1 à 500 mg du composé actif. Comme autres compositions administrables par voie orale on citera, par exemple, des suspensions aqueuses contenant le composé actif dans un milieu aqueux en présence d'un agent de mise en suspension non toxique comme la carboxyméthylcellulose sodique, et des suspensions huileuses contenant un composé suivant la présente invention dans une huile végétale appropriée, par exemple de l'huile d'arachide.

Les compositions suivant l'invention utilisables aux fins d'administration rectale sont les formes pharmaceutiques connues pour cette administration, par exemple des suppositoires avec des bases de type beurre de cacao ou polyéthylène glycol.

Les compositions suivant l'invention utilisables aux fins d'administration parentérale, sont les formes pharmaceutiques connues pour cette administration, par exemple des suspensions stériles dans des milieux aqueux et huileux ou des solutions stériles dans un solvant approprié.

Les compositions pour l'administration topique peuvent comprendre une matrice dans laquelle les composés pharmacologiquement actifs suivant la présente invention sont dispersés de façon que les composés soient maintenus en contact avec la peau afin d'administrer les composés par voie transdermique. Les composés actifs peuvent également être dispersés dans une crème ou base de pommade

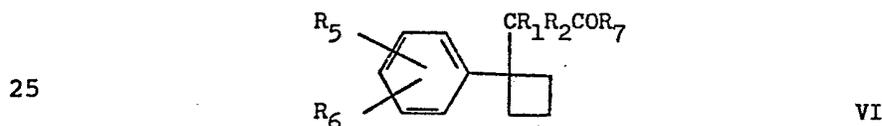
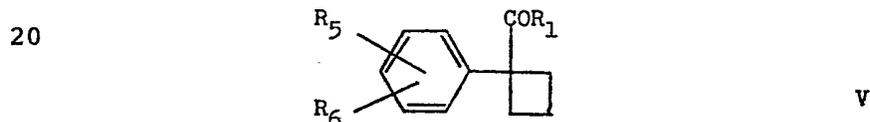
pharmaceutiquement acceptable.

Dans certaines compositions, il peut être bénéfique d'utiliser les composés suivant la présente invention sous la forme de particules de très petites dimensions, par exemple telles qu'obtenues par broyage à l'énergie fluide.

Dans les compositions suivant la présente invention, le composé actif peut éventuellement être associé à d'autres ingrédients pharmacologiquement actifs compatibles.

Les compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) peuvent être utilisées pour traiter les états dépressifs chez les mammifères, y compris l'homme. Dans un tel traitement, la quantité de composé de formule (I) administrée par jour est de 1 à 1000 mg et, de préférence, de 5 à 500 mg.

Les composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = \text{CHO}$ peuvent être préparés par amidation réductrice de cétones de formule (V) ou de cétones ou d'aldéhydes de formule (VI)



par exemple avec du formamide et de l'acide formique ou du formiate d'ammonium et de l'acide formique, pour obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = \text{CHO}$ et $R_3 = \text{H}$, ou avec des formamides de formule HCONHR_3 dans lesquels R_3 représente un groupe alcoyle ou cycloalcoyle et de l'acide formique, ou des amines de formule R_3NH_2 dans lesquelles R_3 représente un groupe alcoyle ou cycloalcoyle et de l'acide formique.

35 Les composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = \text{CHO}$ peuvent être préparés par formylation de composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = \text{H}$, par exemple par réaction

avec du formiate de méthyle.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 n'est pas H et $R_4 = \text{CHO}$ peuvent être préparés en faisant réagir des composés de formule (I) dans lesquels $R_3 = \text{H}$ et $R_4 = \text{CHO}$ avec un composé de formule R_3X dans laquelle X est un groupe labile, comme un groupe halo, en présence d'une base.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par amination réductrice de cétones de formule (V) ou de cétones ou d'aldéhydes de formule (VI). Comme exemples de modes d'amination réductrice appropriés on citera:

- a) pour les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et $R_4 = \text{H}$, par réaction de la cétone ou de l'aldéhyde avec un sel d'ammonium (par exemple l'acétate d'ammonium) et un agent réducteur comme le cyanoborohydrure de sodium,
- b) pour les composés de formule (I) dans lesquels $R_3 = \text{alcoyle}$ ou cycloalcoyle et $R_4 = \text{H}$, par réaction de la cétone ou de l'aldéhyde avec une amine de formule $R_3\text{NH}_2$ et un agent réducteur comme le cyanoborohydrure de sodium,
- c) pour les composés de formule (I) dans lesquels ni R_3 ni R_4 ne sont de l'hydrogène ou dans lesquels R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle, par réaction de la cétone ou de l'aldéhyde avec une amine de formule HNR_3R_4 et soit de l'acide formique soit un agent réducteur comme le cyanoborohydrure de sodium,
- d) pour les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et/ou R_4 représentent H ou un groupe alcoyle ou cycloalcoyle ou dans lesquels, ensemble et avec l'atome d'azote, R_3 et R_4 forment un hétérocycle, par hydrogénation catalytique à température et pression élevées d'un mélange de la cétone ou de l'aldéhyde et d'une amine de formule HNR_3R_4 .

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et R_4 représentent tous deux des groupes alcoyle peuvent être préparés en faisant réagir une cétone de formule (V) ou une cétone ou un aldéhyde de formule (VI) avec un dialcoyl formamide de formule HCONR_3R_4 par exemple en présence d'acide formique.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par la réduction de composés de formule (VII)



VII

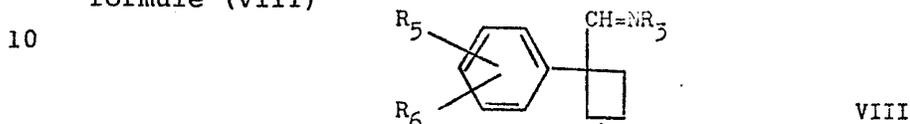
dans laquelle:

- a) Z est un groupe de formule $-CR_1=NOH$ ou un de ses esters ou éthers, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 0$ et R_2, R_3 et $R_4 = H$;
- 10 b) Z est un groupe de formule $-CR_1=NR_3$, dans lequel R_3 est différent de H ou CHO, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 0$ et R_2 et $R_4 = H$;
- c) Z est un groupe de formule $-CR_1=NY$ dans laquelle Y représente un fragment contenant un métal dérivant d'un réactif organométallique, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 0$ et R_2, R_3 et $R_4 = H$;
- 15 d) Z est un groupe de formule $-CR_1R_2CN$, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 1$ et R_3, R_4, R_7 et $R_8 = H$;
- 20 e) Z est un groupe de formule $-CR_1R_2CR_7=NOH$ ou un de ses esters ou éthers, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 1$ et R_3, R_4 et $R_8 = H$;
- f) Z est un groupe de formule $-CR_1R_2CR_7=NR_3$, dans lequel 25 R_3 est différent de H ou CHO, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 1$ et R_4 et $R_8 = H$;
- g) Z est un groupe de formule $-CR_1R_2CR_7=NY$ dans laquelle Y représente un fragment contenant un métal dérivant d'un réactif organométallique, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 1$ et R_3, R_4 et $R_8 = H$;
- 30 h) Z est un groupe de formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$, afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 1$ et R_7 et $R_8 = H$.

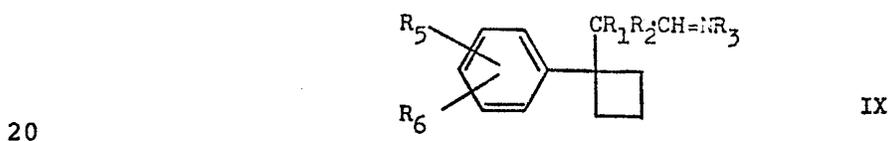
35 Comme exemples d'agents réducteurs appropriés pour les réactions ci-dessus, on citera le borohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, l'hydrure de lithium et d'aluminium ou un complexe borane-sulfure de diméthyle.

Dans (c) et (g) ci-dessus, Y représente de préférence MgBr dérivant d'un réactif de Grignard ou Li dérivant d'un composé organique de lithium.

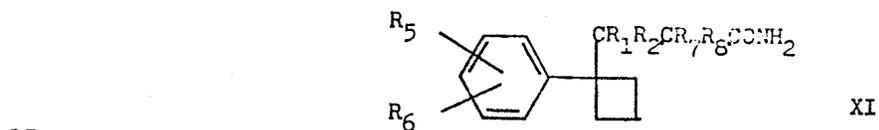
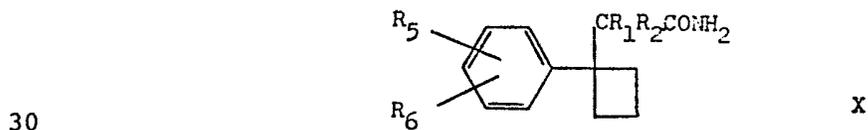
Les composés de formule (I) dans lesquels $\underline{n} = 0$ peuvent être préparés par la réaction d'un réactif organo-métallique, par exemple d'un réactif de Grignard de formule R_1MgX dans lequel $X = Cl, Br$ ou I , ou d'un composé organique de lithium de formule R_1Li avec une imine de formule (VIII)



suivie d'hydrolyse, afin d'obtenir une amine secondaire de formule (I). D'une manière similaire, les imines de formule (IX) peuvent être converties en amines secondaires de formule (I) dans laquelle $\underline{n} = 1$

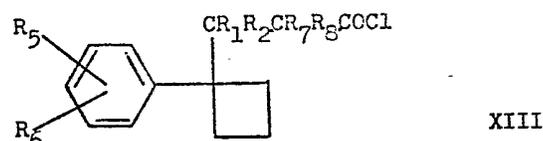
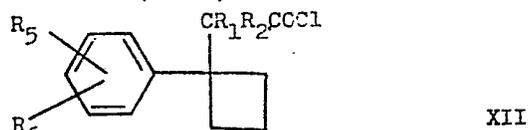


Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et $R_4 = H$, peuvent être préparés par le réarrangement par décarboxylation, par exemple à l'aide d'iodosobenzène-bis-trifluoroacétate ou par une réaction d'Hofmann utilisant du brome en solution alcaline, d'amides de formule (X) ou d'amides de formule (XI)

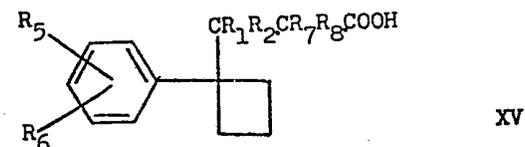
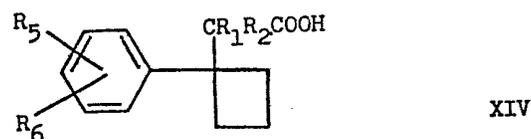


afin d'obtenir des amines de formule (I) dans lesquelles $\underline{n} = 0$ et $\underline{n} = 1$, respectivement.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et $R_4 = H$ peuvent être préparés par le réarrangement par décarboxylation d'azides d'acyle dans la réaction de Curtius. Les azides d'acyle peuvent être obtenus, par exemple, par réaction de chlorures d'acide de formule (XII) ou de chlorures d'acide de formule (XIII) avec de l'azoture de sodium



15 Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et $R_4 = H$ peuvent être préparés par une réaction de Schmidt dans laquelle un acide carboxylique de formule (XIV) ou un acide carboxylique de formule (XV) réagit avec de l'acide hydrazoïque



Les composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = H$ peuvent être préparés par hydrolyse de composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = CHO$, par exemple par hydrolyse acide.

30 Les composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = \text{méthyle}$ peuvent être préparés par réduction de composés de formule (I) dans lesquels $R_4 = CHO$, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium ou de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium.

35 Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 et/ou R_4 ne représente(nt) pas de l'hydrogène, peuvent être préparés à partir de composés de formule (I) dans lesquels R_3 et/ou $R_4 = H$, par des procédés bien connus dans la techni-

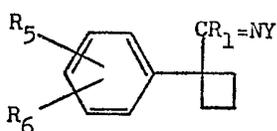
que de la conversion d'amines primaires en amines secondaires ou tertiaires ou de la conversion d'amines secondaires en amines tertiaires. On donnera ci-dessous des exemples de procédés appropriés:

- 5 a) par alcoylation d'amines primaires de formule (I) pour obtenir des amines secondaires de formule (I), par exemple par un procédé consistant à protéger l'amine primaire à l'aide d'un groupe protecteur (trifluoroacétyle par exemple), à alcoyler à l'aide d'un halogénure d'alcoyle et à
- 10 éliminer le groupe protecteur, par exemple par hydrolyse;
- b) par alcoylation d'amines primaires de formule (I), par exemple, à l'aide d'un halogénure d'alcoyle afin d'obtenir des amines tertiaires de formule (I) dans lesquelles R_3 et R_4 sont identiques;
- 15 c) par alcoylation d'amines secondaires de formule (I), par exemple, à l'aide d'un halogénure d'alcoyle afin d'obtenir des amines tertiaires de formule (I) dans lesquelles R_3 et R_4 peuvent être différents;
- d) en faisant réagir des amines primaires de formule (I) avec du borohydrure de sodium et de l'acide acétique afin d'obtenir des amines secondaires de formule (I) dans lesquelles $R_3 = \text{éthyle}$ et $R_4 = \text{H}$;
- 20 e) en faisant réagir des amines primaires de formule (I) avec du formaldéhyde et de l'acide formique afin d'obtenir des amines tertiaires de formule (I) dans lesquelles R_3 et R_4 sont tous deux des groupes méthyle;
- f) en faisant réagir des amines secondaires de formule (I) dans lesquelles $R_4 = \text{H}$ avec du formaldéhyde et de l'acide formique afin d'obtenir des amines tertiaires de
- 30 formule (I) dans lesquelles $R_4 = \text{méthyle}$;
- g) par formylation d'amines primaires de formule (I), par exemple par réaction avec du formiate de méthyle, et réduction des formamides résultants, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium afin d'obtenir des
- 35 amines secondaires de formule (I) dans lesquelles $R_3 = \text{méthyle}$ et $R_4 = \text{H}$;

- h) par formylation d'amines secondaires de formule (I), par exemple par réaction avec du formiate de méthyle, et réduction des formamides résultants, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium, afin d'obtenir des amines tertiaires de formule (I) dans lesquelles $R_4 =$ méthyle;
- 5 i) par acylation d'amines primaires de formule (I), par exemple par réaction avec un chlorure d'acyle de formule $R_{12}COCl$ ou un anhydride de formule $(R_{12}CO)_2O$ dans lesquels R_{12} représente un groupe alcoyle, alcényle ou alcynyle, et
- 10 réduction des amides résultants, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium afin d'obtenir des amines secondaires de formule (I) dans lesquelles $R_3 = -CH_2R_{12}$ et $R_4 = H$;
- 15 j) par acylation d'amines secondaires de formule (I) dans lesquelles $R_4 = H$, par exemple par réaction avec un chlorure d'acyle de formule $R_{12}COCl$ ou un anhydride de formule $(R_{12}CO)_2O$ dans lesquels R_{12} représente un groupe alcoyle, alcényle ou alcynyle et réduction des amides
- 20 résultants, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium afin d'obtenir des amines tertiaires dans lesquelles $R_4 = CH_2R_{12}$;
- k) par réaction d'amines primaires de formule (I) avec un aldéhyde de formule $R_{13}CHO$ dans lequel R_{13} peut être un
- 25 groupe alcoyle, un groupe alcényle ou alcynyle ou une cétone de formule $R_{14}COR_{15}$ dans laquelle R_{14} et R_{15} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alcoyle, un groupe alcényle, un groupe alcynyle, ou, ensemble et avec l'atome de carbone sur lequel ils
- 30 sont fixés, R_{14} et R_{15} peuvent former un noyau alicyclique, et réduction des imines ou énamines résultantes, par exemple à l'aide de cyanoborohydrure de sodium ou, lorsque R_{13} , R_{14} ou R_{15} ne représentent pas un groupe alcényle ou alcynyle, par hydrogénation catalytique afin d'obtenir des
- 35 amines secondaires de formule (I) dans lesquelles $R_3 =$ respectivement $R_{13}CH_2-$ et $R_{14}-\underset{\substack{| \\ R_{15}}}{CH}-$;

1) par réaction d'amines primaires de formule (I) avec un alcane à disubstitution non géminée contenant 2 ou 3 atomes de carbone entre les atomes de carbone portant les substituants qui peuvent être par exemple halo, de préférence bromo, ou p-toluènesulfonyloxy afin d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment un hétérocycle ne contenant pas d'autres hétéroatomes que l'atome d'azote.

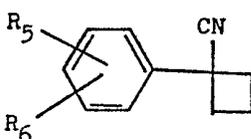
Les cétones de formule (V) peuvent être préparées par hydrolyse d'imines de formule (XVI)



XVI

15

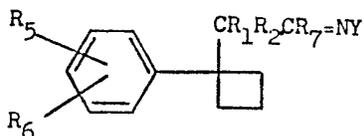
dans laquelle Y représente un fragment contenant un métal dérivant d'un réactif organométallique. Les imines de formule (XVI) peuvent être préparées en faisant réagir ledit réactif organométallique avec un composé de type cyano répondant à la formule (XVII)



XVII

Comme exemples de réactifs organométalliques appropriés on citera des réactifs de Grignard répondant à la formule R_1MgX dans laquelle $X = Cl, Br$ ou I ($Y = MgX$) et des composés organiques de lithium de formule R_1Li ($Y = Li$).

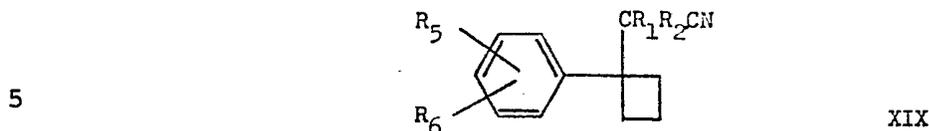
Les cétones de formule (VI) peuvent être préparées par hydrolyse d'imines de formule (XVIII)



XVIII

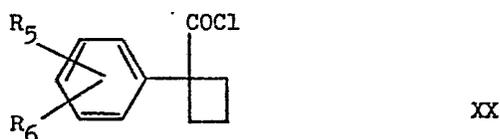
dans laquelle Y représente un fragment contenant un métal dérivant d'un réactif organométallique. Les imines de formule (XVIII) peuvent être préparées par réaction desdits

réactifs organométalliques avec des composés de type cyano répondant à la formule (XIX)

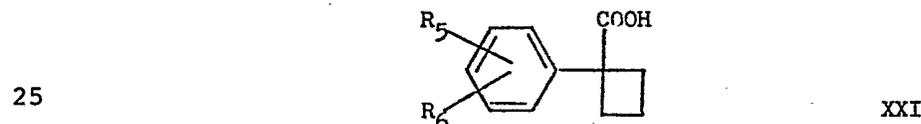


Comme exemples de réactifs organométalliques appropriés on citera des réactifs de Grignard répondant à la formule R_7MgX dans laquelle $X = Cl, Br$ ou I ($Y = MgX$) et des composés organiques de lithium de formule R_1Li ($Y = Li$).

10 Les cétones de formule (V) peuvent être préparées par réaction de dérivés d'acide carboxylique comme un amide ou un halogénure d'acide avec un réactif organométallique, par exemple par réaction d'un chlorure d'acide de formule (XX)



20 avec un réactif de Grignard de formule R_1MgX dans laquelle $X = Cl, Br$ ou I , à basse température, ou par réaction d'un acide carboxylique de formule (XXI)

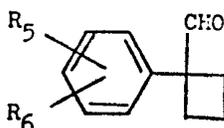


avec un réactif organométallique, par exemple un composé organique de lithium répondant à la formule R_1Li .

30 Les cétones de formule (VI) peuvent être préparées par réaction de dérivés d'acide carboxylique comme un amide ou un halogénure d'acide avec un réactif organométallique, par exemple par réaction d'un chlorure d'acide de formule (XII) avec un réactif de Grignard de formule R_7MgX dans laquelle $X = Cl, Br$ ou I à basse température, 35 ou par réaction d'un acide carboxylique de formule (XIV) avec un réactif organométallique, par exemple un composé organique de lithium répondant à la formule R_7Li .

Les cétones de formule (V) dans lesquelles R_1 = alcoyle (par exemple méthyle) et les cétones de formule (VI) dans lesquelles R_7 = alcoyle (par exemple méthyle) peuvent être préparées par réaction d'un diazoalcane (comme le diazo-

5 méthane) avec des aldéhydes répondant respectivement aux formules (XXII) et (VI).



XXII

10

Les aldéhydes de formule (VI) peuvent être préparés par des procédés bien connus dans la technique. Par exemple:

- a) par réduction de composés de type cyano répondant à la formule (XIX) à l'aide, par exemple, d'hydrure de di-tert-butylaluminium ou d'hydrure de diisobutylaluminium;
- 15 b) par réduction de dérivés d'acides carboxyliques, par exemple:
- i) par réduction de composés de formule (VII) dans lesquels $Z = CR_1R_2CONR_3R_4$ et R_3 et R_4 ne représentent pas de l'hydrogène, par exemple à l'aide de diéthoxyaluminohydrure de lithium;
- 20 ii) par réduction d'amides formés par réaction d'éthylèneimine sur un chlorure d'acide de formule (XII), par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium comme agent réducteur;
- 25 iii) par réduction de chlorures d'acide de formule (XII), par exemple à l'aide de tri-tert-butoxyaluminohydrure de lithium.
- 30 c) par réaction d'alcools (obtenus par réduction d'acides carboxyliques de formule (XIV) à l'aide, par exemple, d'un complexe trioxyde de chrome-pyridine dans du dichlorométhane, en milieu anhydre.

Les composés de formule (VII) dans lesquels Z représente un groupe de formule $-CR_1=NOH$ ou $-CR_1R_2CR_7=NOH$ ou leurs éthers ou esters peuvent être préparés par réaction d'hydroxylamine ou d'un éther ou ester d'hydroxylamine sur,

35

respectivement, des cétones de formule (V) et des cétones ou aldéhydes de formule (VI).

Les composés de formule (VII) dans lesquels Z représente un groupe répondant à la formule $-CR_1=NR_3$ ou $-CR_1R_2CR_7=NR_3$ peuvent être préparés par réaction d'amines de formule NH_2R_3 sur des cétones de formule (V) et des cétones ou aldéhydes de formule (VI), respectivement.

La préparation des composés de formule (VII) dans lesquels Z représente un groupe répondant à la formule $-CR_1=NY$ ou $-CR_1R_2CR_7=NY$ a été décrite plus haut à propos, respectivement, des composés de formule (XVI) et (XVIII).

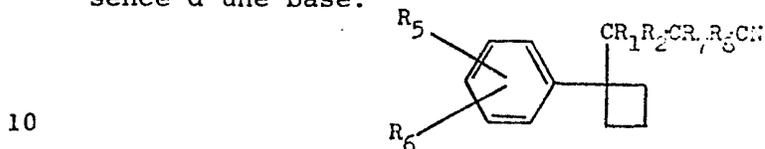
La préparation des composés de formule (VII) dans lesquels Z représente un groupe répondant à la formule $-CR_1R_2CN$ sera décrite ci-après à propos des composés de type cyano de formule (XIX).

Les composés de formule (VII) dans lesquels Z représente un groupe $-CR_1R_2CONR_3R_4$ peuvent être préparés par réaction de dérivés acides comme des esters ou des halogénures d'acide (par exemple des chlorures d'acide de formule (XII) avec des amines de formule NHR_3R_4 . Les composés de formule (VII) dans lesquels Z représente $CR_1R_2CONH_2$ peuvent être préparés à partir de composés cyano de formule (XIX) par exemple par hydratation, à l'aide d'acides aqueux, ou par réaction avec du peroxyde d'hydrogène en présence d'une base.

Les imines de formule (VIII) et (IX) peuvent être préparées par réaction d'amines de formule R_3NH_2 sur des aldéhydes répondant respectivement aux formules (XXII) et (VI).

Les amides de formule (X) peuvent être préparés par réaction d'ammoniac sur des dérivés d'acides carboxyliques, par exemple des chlorures d'acide de formule (XII), ou peuvent être préparés à partir de composés cyano de formule (XIX) par exemple par hydratation à l'aide d'acides aqueux ou par réaction avec du peroxyde d'hydrogène en présence d'une base.

Les amides de formule (XI) peuvent être préparés par réaction d'ammoniac sur des dérivés d'acides carboxyliques par exemple des chlorures d'acide de formule (XVIII), ou peuvent être préparés à partir de composés cyano de formule (XXIII), par exemple par hydratation à l'aide d'acides aqueux ou par réaction avec du peroxyde d'hydrogène en présence d'une base.



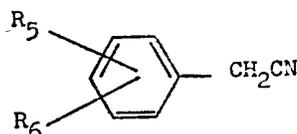
Les amides de formule (X) dans lesquels $R_1 = R_2 = H$ et les amides de formule (XI) dans lesquels $R_7 = R_8 = H$ peuvent être préparés à partir de chlorures d'acides répondant respectivement aux formules (XX) et (XII) par réaction avec du diazométhane, afin d'obtenir une diazocétone qui subit un réarrangement en présence d'ammoniac et d'un catalyseur, par exemple de l'argent, en donnant l'amide requis.

20 Les acides carboxyliques répondant aux formules (XIV), (XV) et (XXI) peuvent être préparés, par exemple, par hydrolyse (par exemple hydrolyse basique) de composés cyano répondant respectivement aux formules (XIX), (XXIII) et (XVII). Les acides carboxyliques de formule (XIV) et (XV) peuvent être préparés par réaction d'amides répondant respectivement aux formules (X) et (XI) sur de l'acide nitreux. Les acides carboxyliques de formule (XXI) peuvent être préparés par réaction d'acide nitreux sur les amides obtenus par réaction d'ammoniac sur des dérivés d'acides carboxyliques, par exemple des chlorures d'acide de formule (XX), ou par réaction de composés cyano de formule (XVII) sur du peroxyde d'hydrogène en présence d'une base.

35 Les acides carboxyliques de formule (XIV) dans lesquels $R_1 = R_2 = H$ et les acides carboxyliques de formule (XV) dans lesquels $R_7 = R_8 = H$ peuvent être préparés à partir de chlorures d'acides répondant respectivement aux

formules (XX) et (XII), par réaction sur du diazométhane, afin d'obtenir des diazocétones qui subissent un réarrangement en présence d'eau et d'un catalyseur, par exemple de l'argent, en donnant l'acide requis.

5 Les composés de type cyano de formule (XVII) peuvent être préparés par réaction de composés cyano de formule (XXIV)



XXIV

10

avec un propane 1,3-disubstitué, par exemple le 1,3-dibromopropane et une base comme l'hydrure de sodium.

Les composés cyano de formule (XIX) dans lesquels $R_1 = R_2 = H$ peuvent être préparés à partir de composés cyano de formule (XVII), par exemple par la série suivante de réactions:

- a) hydrolyse du groupe cyano afin d'obtenir un acide carboxylique de formule (XXI);
- b) réduction de l'acide carboxylique, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium ou d'un complexe borane-sulfure de diméthyle, afin d'obtenir l'alcool correspondant;
- c) remplacement du groupe hydroxy de l'alcool par un groupe labile, par exemple un groupe p-toluènesulfonyloxy, et
- 25 d) remplacement du groupe labile par un groupe cyano.

D'une manière similaire, les composés cyano de formule (XXIII) peuvent être préparés à partir de composés cyano de formule (XIX). Les composés cyano de formule (XIX) dans lesquels l'un et/ou l'autre des radicaux R_1 et R_2 ne représentent pas de l'hydrogène peuvent être préparés à partir des composés cyano correspondants de formule (XIX) dans lesquels R_1 et/ou $R_2 = H$, par exemple par alcoylation à l'aide d'un halogénure d'alcoyle en présence d'une base comme le lithium diisopropylamide.

35 Les composés cyano de formule (XIX) dans lesquels $R_2 = H$ peuvent également être préparés en faisant réagir des cétones de formule (V) ou un aldéhyde de formule (XXII)

avec un réactif permettant d'introduire un groupe cyano comme l'isocyanure de p-toluènesulfonylméthyle. D'une manière similaire, les composés cyano de formule (XXIII) peuvent être préparés à partir d'aldéhydes ou de cétones de formule (VI).

Les chlorures d'acides de formule (XX), (XII) et (XIII) peuvent être préparés en faisant réagir des acides carboxyliques répondant respectivement aux formules (XXI), (XIV) et (XV) sur, par exemple, du chlorure de thionyle.

Les aldéhydes de formule (XXII) peuvent être préparés par des procédés bien connus des spécialistes de la technique, par exemple:

a) par réduction de composés cyano de formule (XVII) à l'aide, par exemple, d'hydrure de di-tert-butylaluminium ou d'hydrure de diisobutylaluminium;

b) par réduction de dérivés d'acides carboxyliques, par exemple:

i) par réduction d'amides tertiaires formés par réaction d'amines secondaires sur des chlorures d'acide de formule (XX) par exemple, lorsque l'amine secondaire est une dialcoylamine en utilisant du diéthoxyaluminiumhydrure de lithium comme agent réducteur ou, lorsque l'amine secondaire est de l'éthylèneimine, en utilisant de l'hydrure de lithium et d'aluminium comme agent réducteur,

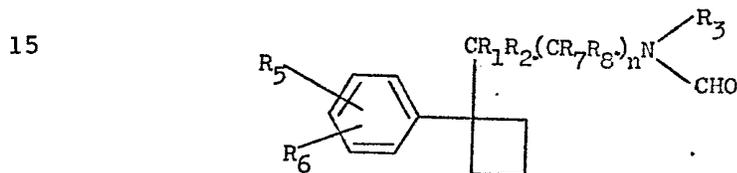
ii) par réduction de chlorures d'acide de formule (XX), par exemple à l'aide de tri-tert-butoxyaluminiumhydrure de lithium,

c) par oxydation d'alcools (préparés par réduction d'acides carboxyliques de formule (XXI) à l'aide, par exemple, d'un complexe trioxyde de chrome-pyridine dans du dichlorométhane, en milieu anhydre.

Les cétones de formule (V) (sauf celles dans lesquelles $R_5 = R_6 = H$ et $R_1 =$ méthyle ou éthyle), les cétones de formule (VI) et les aldéhydes de formule (VI) (sauf ceux dans lesquels $Z = CR_1 = NY$ et $R_5 = R_6 = H$ et $R_1 =$ méthyle ou éthyle), les imines de formule (VIII) (sauf celles dans

lesquelles $R_5 = R_6 = H$), de formule (IX), (XVI) (sauf celles dans lesquelles $R_5 = R_6 = H$, et $R_1 =$ méthyle ou éthyle) et de formule (XVIII), les amides de formule (X) et (XI), les acides carboxyliques de formule (XIV) (sauf ceux dans lesquels R_1, R_2, R_5 et $R_6 = H$) et (XV), les composés cyano de formule (XIX) et (XXIII) et les chlorures d'acide de formule (XII) (sauf ceux dans lesquels R_1, R_2, R_5 et $R_6 = H$) et (XIII) qui sont décrits ici comme intermédiaires sont des composés nouveaux. Certains des composés cyano de formule (XVII) et (XXIV) sont des composés nouveaux. Ces composés nouveaux constituent l'un des aspects de la présente invention.

De nouveaux formamides répondant à la formule (XXV)



sont décrits ici comme intermédiaires dans la préparation de composés de formule (I), et ces nouveaux formamides constituent encore un autre aspect de la présente invention.

L'activité thérapeutique des composés de formule (I) a été indiquée en évaluant le pouvoir qu'ont les composés d'inverser les effets hypothermiques de la réserpine, de la manière suivante. Des souris mâles de souche Charles River CDI pesant entre 18 et 30 g sont séparées en groupes de 5 et reçoivent des aliments et de l'eau à volonté. Au bout de 5 heures, la température de chaque souris est prise par voie orale et on injecte aux souris, par voie intrapéritonéale, 5 mg/kg de réserpine en solution dans de l'eau désionisée contenant de l'acide ascorbique (50 mg/ml). La quantité de liquide injectée est de 10 ml/kg de poids corporel. Neuf heures après le début du test, on supprime la nourriture mais les souris disposent toujours d'eau à volonté. 24 heures après le début du test, on prend la température des souris, et on administre aux souris de composé à tester, en suspension dans une solution à 0,25%

d'hydroxy éthyl cellulose (fournie sous le nom commercial de Cellosize QP 15000 par Union Carbide) dans de l'eau désionisée, à un volume de dose de 10 ml/kg de poids corporel. Trois heures plus tard on prend également la température de toutes les souris. Le pourcentage d'inversion de la chute de la température corporelle due à la réserpine est ensuite calculé d'après la formule:

$$\frac{\text{Température au bout de 27 heures} - \text{Température au bout de 24 heures}}{\text{Température au bout de 5 heures} - \text{Température au bout de 24 heures}} \times 100$$

La valeur moyenne pour chaque groupe de cinq souris est prise à diverses doses afin de permettre d'obtenir une valeur de dose moyenne provoquant une inversion de 50% (DE50). Tous les composés qui sont les produits finals des exemples ci-après donnent des valeurs de ED50 égales ou inférieures à 30 mg/kg. Il va de soi pour les spécialistes de la technique que ce test indique des composés ayant une activité anti-dépressive chez l'homme.

Le tableau I fournit une liste de composés de formule (I) ayant fourni une valeur de ED50 égale ou inférieure à 10 mg/kg dans le test ci-dessus.

TABLEAU I

- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -éthylamine
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)-cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine
- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-iodophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(4-iodophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-iodophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(2-naphtyl)cyclobutyl)-éthylamine
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine

- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -butylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- 5 le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)-cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -butylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)-cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- 10 le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)-cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-biphénylyl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- 15 le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-biphénylyl)-cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-chloro-3-fluorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- la N-formyl-1- $\overline{1}$ -(4-chloro-3-fluorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -butylamine;
- 20 le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3-chloro-4-méthylphényl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- la N-formyl-1- $\overline{1}$ -phénylcyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3-trifluorométhylphényl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- 25 le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(napht-2-yl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- la 1- $\overline{1}$ -(6-chloronapht-2-yl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -2-méthylpropylamine;
- 30 le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -pentylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ pentylamine;
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -phénylcyclobutyl $\overline{7}$ -3-méthylbutylamine;
- 35 le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -3-méthylbutylamine;

- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclo-
butyl $\overline{\text{I}}$ -3-méthylbutylamine;
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl)-
cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -3-méthylbutylamine;
- 5 la N-formyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -3-méthyl-
butylamine;
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (3,4-dichlorophényl)-
cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -3-méthylbutylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (napht-2-yl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -
10 3-méthylbutylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (3,4-diméthylphényl)-
cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -3-méthylbutylamine;
- le chlorhydrate de $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ (cyclo-
propyl) méthylamine;
- 15 le chlorhydrate de N-méthyl- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -
- (cyclopentyl) méthylamine;
- le chlorhydrate de $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ (cyclo-
hexyl) méthylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -
20 - (cyclohexyl) méthylamine;
- le chlorhydrate de $\overline{\text{I}}$ - (3,4-dichlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ (cy-
clohexyl) méthylamine;
- le chlorhydrate de N-méthyl- $\overline{\text{I}}$ - (3,4-dichlorophényl) cyclo-
butyl $\overline{\text{I}}$ (cyclohexyl) méthylamine;
- 25 le chlorhydrate de $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ (cyclo-
heptyl) méthylamine;
- le chlorhydrate de 1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -2-
cyclopropyléthylamine;
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclo-
30 butyl $\overline{\text{I}}$ -2-cyclohexyléthylamine;
- le chlorhydrate de α - $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ /benzyl-
amine;
- le chlorhydrate de N-méthyl- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{I}}$ - (4-chlorophényl) cyclo-
butyl $\overline{\text{I}}$ /benzylamine;
- 35 la 1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chloro-2-fluorophényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ /butylamine;
- le chlorhydrate de N,N,diméthyl-1- $\overline{\text{I}}$ - (4-chloro-2-fluoro-
phényl) cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ /butylamine;

- le chlorhydrate de 1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -méthyl}-propylamine;
- le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -1-(3,4-dichlorophényl)-cyclobutyl- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -méthyl}-propylamine;
- 5 le chlorhydrate de N,N-diméthyl-2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -1-(4-iodophényl)cyclobutyl- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -éthylamine;
- le chlorhydrate de N-éthyl-1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -éthylamine;
- le chlorhydrate de N,N-diéthyl-1- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -1-(3,4-dichlorophényl)-cyclobutyl- $\left\{ \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\}$ -éthylamine.
- 10

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention. Tous les composés ont été caractérisés par des techniques d'analyse classiques et présentent des analyses élémentaires satisfaisantes.

- 15 Tous les points de fusion et d'ébullition sont exprimés en degrés Celsius.

Exemple 1

- Une solution de cyanure de 3,4-dichlorobenzyle (25 g) et de 1,3-dibromopropane (15 ml) dans du diméthyl sulfoxyde sec (150 ml) est ajoutée goutte à goutte sous azote à
- 20 un mélange agité d'hydrure de sodium (7,5 g) dispersé dans de l'huile minérale (7,5 g) et du diméthylsulfoxyde (200 ml) à une température de 30 à 35°C. On agite le mélange à température ambiante pendant 2 heures, puis on ajoute
- 25 goutte à goutte 8 ml de propan-2-ol suivis de 110 ml d'eau. On filtre le mélange sur une terre de diatomées fournie sous la marque déposée CELITE et on lave le résidu solide à l'éther. On sépare la couche étherée qu'on lave à l'eau, sèche et évapore. On isole du 1-(3,4-dichlorophényl)-1-
- 30 cyclobutanecarbonitrile (éb. 108-120°C à 0,15 mm de Hg) par distillation. Ce mode opératoire est une variante de celui décrit par Butler et Pollatz (J.Org.Chem., Vol. 36, n° 9, 1971, p.1308).

- On dissout le 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutanecarbonitrile préparé comme décrit ci-dessus (21,7 g) dans
- 35 de l'éther sec (50 ml) et on ajoute la solution, sous azote, au produit de la réaction de bromure de méthyle

gazeux sur des tournures de magnésium (3,9 g) dans de l'éther sec (150 ml). On agite le mélange à température ambiante pendant 2 heures, puis au reflux pendant deux heures. On ajoute de la glace pilée, puis 100 ml d'acide chlorhydrique concentré, et on chauffe le mélange au reflux pendant deux heures. On sépare la couche étherée qu'on lave à l'eau et à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore. On isole du 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane (éb. 108-110° à 0,2 mm de Hg) par distillation.

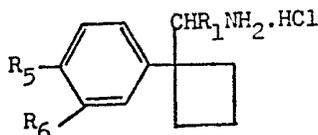
On chauffe 9,1 g de 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)-cyclobutane préparé comme décrit ci-dessus, 6,5 ml de formamide et 3 ml d'acide formique à 98% à 180°C pendant 16 heures, obtenant ainsi de la N-formyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine. On ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures. Puis on refroidit la solution qu'on lave à l'éther, et on ajoute une solution d'hydroxyde de sodium. On extrait le produit à l'éther, et on lave l'extrait étheré à l'eau, on le sèche et on évapore. On isole de la 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine (éb. 112-118° à 0,02 mm de Hg) par distillation. On dissout l'amine dans du propan-2-ol et de l'acide chlorhydrique concentré et on évapore la solution à sec, obtenant ainsi du chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine (p.f. 185-195°C). (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; R_2, R_3 et $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = 3\text{-Cl}$).

Exemple 1a

On répète la préparation de la N-formyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine (p.f. 124-125°C) (Exemple 1(a) Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CHO}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$) décrite ci-dessus et on isole le produit en refroidissant le mélange réactionnel et en recueillant le produit solide par filtration. Puis on hydrolyse le formamide à l'aide d'acide chlorhydrique concentré dans de l'alcool dénaturé, obtenant ainsi le chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -

éthylamine.

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a ci-dessus, on prépare les composés suivants. Les conditions d'hydrolyse des formamides isolés par des modes opératoires appropriés sont indiquées dans les notes.



10	Exem- ple	R ₁	R ₅	R ₆	éb. (base libre)	F du chlor- hydrate	Note
	1(b)	méthyle	Cl	H	107°/1,2 mm de Hg	138-139°	A
	1(c)	n-butyle	Cl	H		138-139°	B
15	1(d)	méthyle	I	H		205-207°	C
	1(e)	méthyle	Cl	CF ₃		216-217°	D

A. HCl aqueux/alcool dénaturé

B. Le 1-valéryl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane est préparé dans du tétrahydrofurane. L'hydrolyse est effectuée à l'aide de HCl concentré/alcool dénaturé.

C. HCl concentré/éther diméthylique du diéthylène glycol (comme décrit ci-après dans l'exemple 12).

D. HCl concentré/alcool dénaturé.

Exemple 2

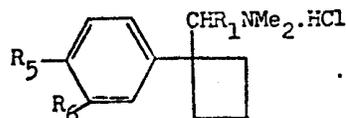
25 On mélange, en refroidissant, le produit de l'exemple 1 (4,04 g), de l'eau (0,5 ml) et de l'acide formique à 98% (3,6 ml). On ajoute 3,8 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37-40% et on chauffe la solution à une température de 85 à 95°C pendant cinq heures. On évapore la solution

30 à sec, on acidifie le résidu à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et on élimine l'eau par addition répétée de propan-2-ol suivie d'évaporation sous vide. On isole des cristaux de chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ éthylamine (F = 211-213°C) (Formule (I))

35 $\underline{n} = 0$; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl).

En opérant comme décrit ci-dessus, on convertit les composés des exemples 1(b) et 1(d) en les composés indiqués

ci-dessous.



5

Exemple	Substance de départ	R ₁	R ₅	R ₆	F. du chlorhydrate	éb. de la base libre
2(a)	1(b)	méthyle	Cl	H		98-100°/0,5 mm
10 2(b)	1(d)	méthyle	I	H	260-261°	

Exemple 3

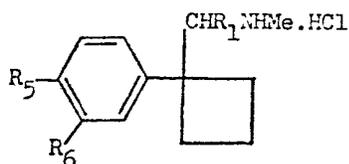
En opérant comme décrit ci-dessus dans les exemples 1 et 2, on prépare le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\bar{1}$ -(4-biphényl)cyclobutyl $\bar{7}$ éthylamine (F = 196-197°C)

15 (Formule (I): \bar{n} = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-phényle et R₆ = H).

Exemple 4

On mélange 15 g de 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)-cyclobutane préparé comme décrit à l'exemple 1, 47,5 ml de
 20 N-méthylformamide, 10,3 ml d'acide formique à 98% et 1,5 ml d'une solution aqueuse de méthylamine à 25%, et on chauffe en agitant à 170-180° pendant huit heures. On refroidit le mélange et on l'extrait à l'éther. On lave l'extrait étheré, on le sèche et on l'évapore, obtenant ainsi une
 25 huile jaune clair qu'on chauffe au reflux avec 50 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant deux heures. On ajoute 50 ml d'alcool dénaturé et on chauffe le mélange au reflux pendant seize heures. Puis on refroidit le mélange à 0°C, on recueille par filtration le précipité
 30 blanc qu'on lave à l'acétone et sèche. Le produit, le chlorhydrate de N-méthyl-1- $\bar{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ éthylamine, a un point de fusion de 254 à 256°C (Formule (I): \bar{n} = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Me; R₄ = H; R₅ = 4-Cl et R₆ = 3-Cl.

35 En opérant comme décrit ci-dessus, on préparé les composés suivants de formule (I):



Exemple	R ₁	R ₅	R ₆	point d'ébullition de l'amine	point de fusion du chlorhydrate	Note
4(a)	Me	Cl	H	98-100°/0,15 mm	240-241°	
4(b)	Me	H	Cl		269-272°	
4(c)	Me	Br	H	96-98°/0,1 mm		
4(d)	Me	H	Br		251-255°	
4(e)	Me	CF ₃	H		219-221°	
4(f)	Me	H	CF ₃		225-228°	
4(g)	Me	-(CH=CH) ₂			254-257°	
4(h)	Me	Cl	CF ₃		198-200°	
4(i)	Et	Cl	H		238-240°	
4(j)	Pr	Cl	H		228-229°	A
4(k)	Bu	Cl	H		152-153°	A
4(l)	Me	I	H		242-243°	

Note A La cétone de départ est préparée en utilisant du tétrahydrofuranne comme solvant réactionnel au lieu d'éther.

Exemple 5

On mélange progressivement un mélange de 50 ml de solution aqueuse d'éthylamine à 70% et 100 ml d'eau avec un mélange d'acide formique à 98% (50 ml) et d'eau (100 ml) afin d'obtenir une solution neutre qu'on évapore à 100°C/100 mm de Hg jusqu'à ce qu'on ait recueilli 180 ml d'eau. On porte le résidu à 140°C et on ajoute 10,4 g de 1-acétyl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane préparé d'une façon similaire à celle décrite à l'exemple 1 à propos du 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane, ainsi que 10 ml d'acide formique à 98%. On chauffe le mélange sur un bain d'huile à une température de 180 à 200°C pendant 16 heures. On distille le mélange jusqu'à obtention d'une température interne de 170°C, et on maintient cette température pendant deux heures. On élimine les substances volatiles éventuel-

lement présentes par distillation à 160°C/20 mm et on chauffe le résidu au reflux avec 15 ml d'acide chlorhydrique concentré et 15 ml d'alcool dénaturé pendant 3 heures. On évapore l'alcool dénaturé à l'aide d'un évaporateur rotatif et on lave le résidu à l'éther. On amène la phase aqueuse à pH 12 à l'aide d'hydroxyde de sodium, et on extrait à l'éther. On sèche l'extrait étheré qui, par évaporation, fournit un résidu qu'on traite à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, obtenant ainsi du chlorhydrate de N-éthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)-cyclobutyl $\overline{1}$ -éthylamine (F = 203-205°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Et}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Exemple 6

On ajoute 15 g de 1-(4-chlorophényl)-1-cyclobutane-carbonitrile (préparé d'une manière similaire au 1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutanecarbonitrile de l'exemple 1) dans 50 ml d'éther sec au produit de la réaction entre 3,18 g de tournures de magnésium et 15,99 g de bromure de propyle dans 50 ml d'éther sec. On remplace l'éther par du tétrahydrofuranne et on chauffe le mélange au reflux pendant dix-huit heures, en agitant. On refroidit le mélange et on ajoute de la glace, puis de l'acide chlorhydrique concentré (52 ml). On agite le mélange résultant au reflux pendant dix heures, et on extrait à l'éther. L'extrait étheré fournit un résidu à partir duquel on distille du 1-butyryl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane (éb. 106-108°/0,3 mm de Hg).

On ajoute un mélange de la cétone préparée comme décrit ci-dessus (21 g) et d'acide formique à 98% (6 ml), en 1,5 heure, à 15 ml de formamide à 160°C. Une fois l'addition terminée, on porte la température à une valeur de 180 à 185°C et on la maintient entre ces limites pendant 5 heures. On refroidit le mélange et on l'extrait au chloroforme, ce qui fournit une gomme épaisse qui, lorsqu'on la chauffe avec de l'éther de pétrole (éb. 60-80°), donne un produit solide incolore qui, par recristallisation dans l'éther de pétrole (éb. 60-80°) fournit de la N-formyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ butylamine (F = de 97,5 à

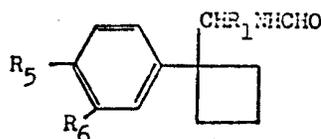
98,5°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CHO}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Exemple 7

5 Une solution de 35,2 g de 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutanecarbonitrile préparé comme décrit à l'exemple 1 dans 100 ml d'éther est ajoutée à une solution de bromure de propyl magnésium préparée par réaction de 32 g de bromure de propyle avec 6,36 g de tournures de magnésium dans 100 ml d'éther. On remplace l'éther par du toluène
10 sec et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On ajoute 200 ml d'eau, puis 120 ml d'acide chlorhydrique concentré, et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On extrait le mélange réactionnel à l'éther et, après lavage et séchage, l'extrait fournit un résidu à
15 partir duquel on obtient du 1-butyryl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane (éb. 120-128°C à 0,25 mm) par distillation.

On ajoute 37,0 g de la cétone préparée comme décrit ci-dessus et 9 ml d'acide formique à 98% à 23,5 ml de formamide à 170°C, et on maintient la température à 175-180°C
20 pendant cinq heures. On ajoute encore 4,5 ml d'acide formique et on maintient le mélange à une température de 175 à 180°C pendant encore quinze heures. On extrait le mélange à l'éther et, après évaporation, on obtient une huile épaisse qui, par cristallisation dans de l'éther de pétrole
25 (éb. 60-80°C), donne de la N-formyl-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\sqrt{1}$ butylamine ayant un point de fusion de 103 à 105°C (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{CHO}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

30 En opérant d'une manière similaire à celle décrite ci-dessus, on prépare les composés figurant dans le tableau suivant:



5

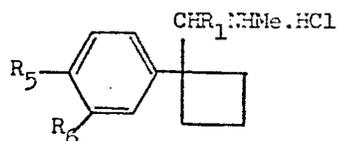
Exemple	R_1	R_5	R_6	F ($^{\circ}$ C)
7(a)	isobutyle	Cl	H	110-112 $^{\circ}$
7(b)	propyle	Cl	F	115-116 $^{\circ}$
7(c)	phényle	Cl	H	94-96 $^{\circ}$
10 7(d)	propyle	H	H	98-102 $^{\circ}$

Exemple 8

On ajoute rapidement le produit de l'exemple 7 (4,0 g) dans du tétrahydrofurane sec (25 ml) à un mélange agité de 1,4 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 25 ml de tétrahydrofurane sec, sous azote. On chauffe le mélange au reflux pendant cinq heures, puis on le refroidit. On ajoute 15 ml d'eau, puis 3 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10% et on filtre le mélange sur terre de diatomées (fournie sous la marque déposée CELITE). On extrait le produit à l'éther, on l'extrait en retour à l'aide d'acide chlorhydrique 5N, on basifie la couche aqueuse et on l'extrait à l'éther. L'extrait étheré fournit une huile qu'on dissout dans 5 ml de propan-2-ol et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2. Par évaporation de la solution résultante on obtient une substance solide blanche qu'on recueille, lave à l'acétone et sèche. Le produit est du chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutylamine et a un point de fusion de 234-235 $^{\circ}$ C (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

30

En opérant d'une façon similaire à celle décrite ci-dessus, on prépare les composés figurant dans le tableau suivant:



Exemple	R_1	R_5	R_6	point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)
8(a)	phényle	Cl	H	275-278 $^{\circ}$
8(b)	propyle	Cl	H	223-228 $^{\circ}$

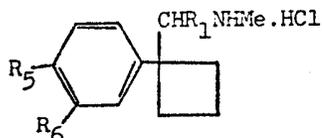
Exemple 9

On ajoute le produit de l'exemple 7 (10 g) en solution dans de l'éther (50 ml) à une solution toluénique à 70% de bis-(2-méthoxyéthoxy)aluminiumhydru de sodium fournie sous la marque commerciale de Red-al (40 ml) à une température de 25 à 30 $^{\circ}\text{C}$. On agite le mélange à cette température pendant quatre heures. On ajoute de l'eau (25 ml) goutte à goutte tout en refroidissant et on filtre le mélange sur terre de diatomées (CELITE). On ajoute du NaOH aqueux et on extrait à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'eau et on extrait en retour à l'aide d'acide chlorhydrique 5N. Un produit solide blanc ($F = 232-235^{\circ}\text{C}$) apparaît à l'interface qu'on recueille. On ajoute une base à la phase aqueuse et on extrait à nouveau. Par évaporation de l'extrait étheré on obtient une huile qu'on dissout dans 5 ml de propan-2-ol et additionne d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2. Par évaporation à sec, on obtient un produit solide blanc ($F = 233-236^{\circ}\text{C}$). On réunit les produits solides blancs; on recristallise dans le propan-2-ol, obtenant ainsi du chlorhydrate de N-méthyl-1- $\overline{\text{I}}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutylamine ($F = 236-237^{\circ}\text{C}$) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

En opérant comme décrit ci-dessus, on prépare les composés suivants. Lorsque la substance de départ formylée est insoluble dans l'éther, on ajoute une suspension de l'agent réducteur à une suspension agitée du composé formylé. Au fur et à mesure que la dimension du groupe R_1 croît, les chlorhydrates des composés recherchés deviennent moins solubles dans la phase aqueuse et plus solubles dans la

phase organique, de sorte qu'il faut faire varier de façon appropriée le mode d'isolement, comme cela va de soi pour les spécialistes de la technique.

5



Exemple	R ₁	R ₅	R ₆	Point de fusion
9 (a)	isopropyle	Cl	H	257-259°C
10 9 (b)	sec-butyle	Cl	H	209-212°C
9 (c)	isobutyle	Cl	H	225-233°C
9 (d)	cyclopentyle	Cl	H	252-256°C
9 (e)	n-hexyle	Cl	H	117-118°C
9 (f)	4-méthoxyphényle	Cl	H	264-266°C
15 9 (g)	3-méthoxyphényle	Cl	H	254-255°C
9 (h)	2-méthoxyphényle	Cl	H	149-153°C
9 (i)	cyclohexyle	Cl	H	170-172°C
9 (j)	isobutyle	-(CH = CH) ₂ -		256-259°C
9 (k)	cyclohexyle	Cl	Cl	223-224°C
20 9 (l)	isobutyle	Me	Me	(1)
9 (m)	propyle	OMe	H	173-175°C
9 (n)	méthyle	phényle	H	116-118°C

(1) Point d'ébullition de la base libre >150°C à 1,0 mm de Hg

Exemple 10

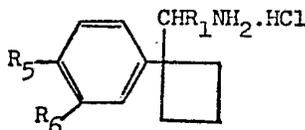
25 On mélange le produit de l'exemple 7 (4 g), de l'éther diméthylque du diéthylène glycol (25 ml), de l'eau (10 ml) et de l'acide chlorhydrique concentré (10 ml) et on chauffe au reflux pendant neuf heures. On lave la solution à l'éther et on ajoute une solution aqueuse de NaOH avant

30 d'extraire à l'éther. On lave l'extrait étheré à la saumure et à l'eau, et on obtient une huile par évaporation. On dissout l'huile (3,19 g) dans un mélange de propan-2-ol (4 ml) et d'éther (20 ml) et on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore le solvant sous vide. On

35 dissout à nouveau dans de l'alcool dénaturé et on évapore sous vide, obtenant ainsi une gomme qui solidifie lorsqu'on chauffe sous vide. On recristallise le produit dans l'éther

de pétrole (éb. 100-120°C): il présente un point de fusion de 201-203°C. Le produit est du chlorhydrate de 1- \overline{I} -(3,4-dichlorophényl-cyclobutyl)/butylamine (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

5 En opérant comme décrit ci-dessus, on prépare les composés suivants. Au fur et à mesure que la dimension du groupe R_1 croît, les chlorhydrates des composés cherchés deviennent moins solubles dans la phase aqueuse et plus solubles dans la phase organique, de sorte que des
10 modifications appropriées du mode d'isolement sont requises, comme cela va de soi pour les spécialistes de la technique.



Exemple	R_1	R_5	R_6	Point de fusion (°C)
10(a)	isopropyle	Cl	H	200-202
10(b)	sec-butyle	Cl	H	178-179
20 10(c)	isobutyle	Cl	H	163-165
10(d)	cyclopentyle	Cl	H	185-210 (déc.)
10(e)	phényle	Cl	H	271-276
10(f)	4-méthoxyphényle	Cl	H	214-219
10(g)	cyclohexyle	Cl	H	206-210
25 10(h)	isobutyle	H	H	210-212
10(i)	cyclopropyle	Cl	H	204-206
10(j)	propyle	Ph	H	235-236
10(k)	propyle	Me	Cl	214-217
10(l)	propyle	$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$		157-159
30 10(m)	cycloheptyle	Cl	H	156-162
10(n)	cyclohexyle	Cl	Cl	215
10(p)	méthyle	Cl	F	215-217
10(q)	propyle	OMe	H	178-179
10(r)	propyle	Cl	F	186-188
35 10(s)	propyle	Cl	H	174-175
10(t)	cyclohexylméthyle	Cl	H	148-150

Exemple	R_1	R_5	R_6	Point de fusion (°C)
10(u)	cyclopropylméthyle	Cl	H	184-185
10(v)	propyle	-CH=CH-CCl=CH-		(a)
10(w)	propyle	H	CF ₃	126-128
5 10(x)	4-fluorophényle	Cl	H	279
10(y) (b)	méthyle	$ \begin{array}{c} -C=C-CH=CH- \\ \diagup \quad \diagdown \\ HC \quad \quad CH \\ \quad \quad \\ HC \quad \quad CH \end{array} $		248-262

(a) point d'ébullition de la base libre: 168°C/0,05mm de Hg

10 (b) l'éther diméthylque du diéthylèneglycol est remplacé par de l'éther diméthylque de l'éthylèneglycol.

En opérant comme décrit ci-dessus on prépare respectivement, à titre d'exemples 10(z), 10(aa) et 10 (bb):

15 la 1- \overline{I} -(4-chloro-2-fluorophényl-cyclobutyl)butylamine (éb. 99°C/0,05 mm) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 =$ propyle; R_2, R_3 et $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = 2-F$);

le chlorhydrate de 1- \overline{I} -(2-fluorophényl)cyclobutylbutylamine (F = 175-177°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 =$ propyle; $R_2, R_3, R_4, R_5 = H$ et $R_6 = 2-F$); et

20 le chlorhydrate de 1- \overline{I} -(4-chloro-2-méthyl)cyclobutylbutylamine (F = 188-190°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 =$ propyle; R_2, R_3 et $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$ et $R_6 = 2-Me$).

Exemple 11

25 On mélange, en refroidissant, le produit de l'exemple 10(c) (3,3 g) sous forme de base libre, de l'acide formique (2,99 g) et de l'eau (1 ml). On ajoute 3,93 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37-40% et on chauffe le mélange pendant dix-huit heures à une température de 85-95°C. On ajoute un excès d'acide chlorhydrique dilué et on évapore la solution à sec. On basifie le résidu à l'aide d'une

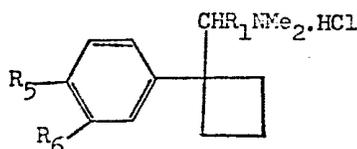
30 solution d'hydroxyde de sodium 5N et on extrait le produit à l'éther. Par évaporation de l'éther on obtient une huile jaune pâle qu'on dissout dans un mélange de propan-2-ol (4 ml) et d'éther (20 ml), et on ajoute goutte à goutte 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore la solution

35 et on dissout le résidu plusieurs fois dans de l'éthanol et on l'évapore à sec, obtenant ainsi une gomme qu'on tri-

ture avec de l'éther de pétrole (éb. 60-80°), ce qui fournit un produit solide jaune qu'on recristallise dans l'acétone. Le produit est le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -3-méthylbutylamine (F = 195-197°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{isobutyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

En opérant comme décrit ci-dessus, on prépare les composés de formule (I) suivants:

10



Exemple	Substance de départ	R_1	R_5	R_6	Point de fusion (°C)
11 (a)	10 (h)	isobutyle	H	H	195-198
11 (b)	10 (j)	propyle	Ph	H	194-196
20 11 (c)	10 (n)	cyclohexyle	Cl	Cl	227-228
11 (d)	10 (q)	propyle	OMe	H	187-188
11 (e)	10 (s)	propyle	Cl	H	194-196
11 (f)	10 (t)	cyclohexyl méthyle	Cl	H	194-196
11 (g)	10 (u)	cyclopropyl méthyle	Cl	H	165-167
25 11 (h)	10 (v)	propyle	-CH=CH-CCL=CH-		(a)
11 (i)	—	isobutyle	Cl	Cl	225-226
11 (j)	10 (x)	4-fluorophényle	Cl	H	234
11 (k)	—	propyle	isopropyle	H	211-213

30 (a) point d'ébullition de la base libre 250°C/0,05 mm de Hg.

Exemple 11(1)

En opérant comme décrit ci-dessus, on prépare le chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chloro-2-fluorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ butylamine (F = 183°) (Formule (I): $\underline{n} = 0$;

35 $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = 2\text{-F}$).

Exemple 12

On mélange le produit de l'exemple 7 (8,3 g), de l'éther diméthylé du diéthylène glycol (50 ml), de l'eau (20 ml)

et de l'acide chlorhydrique concentré (20 ml) et on chauffe au reflux pendant seize heures. On verse le mélange sur de l'eau, on ajoute une solution aqueuse de NaOH et on extrait le produit à l'éther. Par évaporation on obtient une huile foncée. On mélange un échantillon de cette huile (7,9 g), de l'eau (0,7 ml) et de l'acide formique (6,5 ml) et on ajoute 6,5 ml de formaldéhyde. On chauffe le mélange au reflux pendant trois heures, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré (10 ml) et du propan-2-ol (10 ml). Par évaporation à sec, on obtient du chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- \overline{I} -(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutylamine (F = 195-196°) sous la forme d'un produit solide blanc (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

15 Exemple 13

On ajoute 37,6 g de 1-(4-chlorophényl)-1-cyclobutane carbonitrile (préparé de la même manière que le 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutanecarbonitrile décrit à l'exemple 1) à une solution de 32,4 g d'hydroxyde de potassium dans 370 ml de diéthylèneglycol, et on chauffe le mélange au reflux pendant 3,5 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'eau et on lave la solution résultante à l'éther. On ajoute la couche aqueuse à un mélange d'acide chlorhydrique concentré (100 ml) et de glace, on recueille le précipité résultant d'acide 1-(4-chlorophényl)-1-cyclobutanecarboxylique (F = 86-88°) qu'on lave à l'eau et sèche.

On ajoute goutte à goutte, sous azote, une solution de 10,5 g de l'acide préparé comme décrit ci-dessus dans 150 ml de tétrahydrofuranne, à une suspension agitée d'hydrure de lithium et d'aluminium (2 g) dans du tétrahydrofuranne (150 ml). On agite le mélange au reflux pendant deux heures et on ajoute de l'eau. On filtre le mélange sur terre de diatomées (CELITE - RTM) et on extrait le produit à l'éther. Après lavage à l'eau et séchage, on évapore l'éther, obtenant ainsi un résidu qu'on recristallise dans l'éther de pétrole (éb. 60-80°). Le produit est l'alcool 1- \overline{I} -(4-

(chlorophényl)cyclobutylméthylique (F = 60-62°C).

On ajoute goutte à goutte une solution de l'alcool préparé comme décrit ci-dessus (60 g) dans de la pyridine (52 ml) à une solution de chlorure de p-toluènesulfonyle (60 g) dans de la pyridine (100 ml) refroidie sur de la glace. On laisse la température s'élever jusqu'à la température ambiante et s'y maintenir pendant dix-huit heures. On obtient un précipité de p-toluènesulfonate de 1-(4-chlorophényl)cyclobutylméthyle (F = 99-100°C) en versant le mélange réactionnel sur un mélange de glace et 200 ml d'acide chlorhydrique concentré.

On chauffe au bain de vapeur, pendant dix-huit heures, une solution de 97 g du sulfonate préparé comme décrit ci-dessus et de 16,6 g de cyanure de sodium dans 370 ml de diméthyl sulfoxyde. On verse le mélange sur de l'eau et on extrait à l'éther. Après lavage et séchage, on évapore l'éther, obtenant ainsi un résidu solide de 2-(4-chlorophényl)cyclobutylacétonitrile (F = 63-65°C).

On agite une solution de di-isopropylamine (16,5 g) dans du tétrahydrofurane sec (50 ml), sous azote, à une température de 0°C, et on ajoute goutte à goutte une solution 1,6 M de n-butyllithium dans de l'hexane (100 ml). On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes, puis on refroidit à -78°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 2-(4-chlorophényl)cyclobutylacétonitrile (9,5 g) préparé comme décrit ci-dessus dans du tétrahydrofurane sec (25 ml). On laisse la température du mélange s'élever jusqu'à 0°C, et on agite le mélange pendant dix minutes avant d'ajouter une solution d'iodure de méthyle (10 ml) dans du tétrahydrofurane (10 ml). On ajoute 75 ml de tétrahydrofurane, de façon à obtenir une solution homogène, et on ajoute une autre solution d'iodure de méthyle (4 ml) dans du tétrahydrofurane (10 ml). On agite le mélange à température ambiante pendant 2 heures, puis on ajoute 50 ml d'eau. On lave la phase aqueuse à l'éther, et on réunit l'éther à la phase organique du mélange réactionnel. On lave les phases organiques réunies, trois fois à

l'acide chlorhydrique 5N, trois fois à l'eau, on sèche et on évapore, ce qui fournit une huile qui solidifie et qu'on recristallise dans l'alcool dénaturé, obtenant ainsi du 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -2-méthylpropionitrile (F = 73-75°C).

On chauffe le nitrile (4 g) préparé ci-dessus, au reflux, avec 8 g d'hydroxyde de potassium dans 40 ml de diéthylèneglycol pendant 24 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on le verse sur 50 ml d'eau et on lave la phase aqueuse deux fois à l'éther. On acidifie la phase aqueuse à l'aide d'acide chlorhydrique 5N et on extrait à l'aide de trois portions aliquotes d'éther. On réunit les extraits étherés qu'on lave à l'eau, sèche et évapore, obtenant ainsi un produit solide blanc qu'on recristallise dans l'éther de pétrole (éb. 60-80°), ce qui fournit de l'acide 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -2-méthylpropionique (F = 95-110°C).

On ajoute 10 ml de chlorure d'oxalyle à 2 g de l'acide préparé comme décrit ci-dessus et, après que l'effervescence initiale s'est calmée, on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On élimine l'excès de chlorure d'oxalyle par distillation et on ajoute l'huile résiduelle à 75 ml d'ammoniaque concentrée. On extrait le produit solide résultant à l'aide d'acétate d'éthyle. On lave l'extrait à l'eau, on sèche et on évapore, obtenant ainsi du 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -2-méthylpropionamide.

On dissout l'amide (1,34 g) préparé ci-dessus dans un mélange d'acétonitrile (8 ml) et d'eau (8 ml), on ajoute 3,4 g de bistrifluoroacétate d'iodosobenzène et on agite le mélange à la température ambiante pendant 5,5 heures. On ajoute 75 ml d'eau et 8 ml d'acide chlorhydrique concentré et on extrait le mélange à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'aide d'acide chlorhydrique 5N, on basifie la phase aqueuse et on l'extrait à l'aide d'autres portions aliquotes d'éther, on sèche et on évapore, ce qui fournit une huile. On dissout l'huile dans de l'éther de pétrole (éb. 80-100°) et on fait passer du chlorure d'hydrogène

gazeux sec dans la solution. On recueille du chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ -1-méthyléthylamine (F = 257-259°) par filtration (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1, R_2 = \text{Me}$; $R_3, R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

5 Exemple 14

On mélange le produit de l'exemple 4(h) (3,4 g) avec du formiate de sodium anhydre (0,72 g), de l'acide formique à 98% (10 ml) et une solution aqueuse de formaldéhyde à 37-40% (5 ml), et on chauffe le mélange à une température de 85-95°C pendant seize heures. On dilue le mélange à l'eau (50 ml) et on basifie jusqu'à pH 10 à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On extrait la solution aqueuse basique à l'éther, on lave à l'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On fait barboter du chlo-
10 rure d'hydrogène gazeux sec dans l'extrait éthéré, ce qui donne un précipité blanc de chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{1}$ -(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)cyclobutyl $\overline{1}$ éthyl-
15 amine (F = 246-247°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-CF}_3$).

20 Exemple 15

La préparation de sels des composés suivant l'invention est illustrée par les exemples suivants dans lesquels des proportions équimolaires de la base et de l'acide sont reprises dans un solvant. Le sel est ensuite obtenu à partir
25 de la solution, par des techniques classiques.

Exemple	Base	Acide	Solvant	Point de fusion du sel, °C
15(a)	10(s)	citrique	acétone aqueuse	158-160
15(b)	10(s)	maléique	éther	155-157
30 15(c)	10(s)	succinique	éther	152-155
15(d)	2	L(+)-tartrique	alcool dénaturé	150-153
15(e)	Note (a)	citrique	éther/méthanol	163-164 (déc)

(a) La base est la 1- $\overline{1}$ -(3,4-diméthylphényl)cyclobutyl $\overline{1}$ -3-méthylbutylamine préparée d'une façon similaire à celle
35 décrite à l'exemple 10.

Exemple 16

Une solution de bromobenzène (15,7 g) dans de l'éther

(50 ml) est ajoutée goutte à goutte, en refroidissant, à des tournures de magnésium (2,4 g) sous azote. Une solution de 1-(4-chlorophényl)-cyclobutanecarbonitrile (19,1 g) préparée d'une façon similaire à celle décrite à l'exemple 5 1 pour le 1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane carbonitrile dans 50 ml d'éther est ajoutée, et l'éther est remplacé par du toluène sec (130 ml). On chauffe le mélange réactionnel sur un bain de vapeur pendant une heure. On ajoute 10 20 ml de la solution résultante à une solution de 1 g de borohydrure de sodium dans 60 ml d'éther diméthylique du diéthylèneglycol et on agite le mélange pendant 1,5 heure. On ajoute lentement 60 ml d'eau et on extrait la couche aqueuse au toluène. On lave les extraits toluéniques à 15 l'eau, on sèche et on évapore, obtenant ainsi un résidu qu'on dissout dans 50 ml de méthanol. On ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique 6N et on filtre et évapore la solution. Par trituration avec de l'acétone on obtient du chlorhydrate de α -[1-(4-chlorophényl)cyclobutyl]benzyl-amine (F = 277-279°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Ph}$; $R_2 = \text{H}$; 20 $R_3, R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Exemple 17

On ajoute goutte à goutte 62 ml de formiate de méthyle à 85,5 ml d'isopropylamine, en agitant à une vitesse permettent de maintenir un doux reflux. On continue à agiter 25 pendant deux heures après l'addition. On distille le méthanol à 100°C et on obtient du N-isopropylformamide (éb. 108-109°C/25 mm de Hg) par distillation.

On ajoute 10,4 g de 1-acétyl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane (préparé comme décrit à l'exemple 1 pour le 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane) et 5 ml d'acide 30 formique à 98% à 43,5 g de N-isopropylformamide (43,5 g) et on chauffe le mélange à 180°C pendant 4 heures. On distille l'excès de substance de départ, sous pression réduite (20 mm de Hg), ce qui laisse un résidu visqueux qu'on 35 chauffe au reflux avec 30 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant six heures. On lave le mélange réactionnel à l'éther jusqu'à obtention d'une solution incolore. On

basifie la phase aqueuse, on extrait à l'éther, on sèche et on évapore, ce qui fournit une huile qu'on dissout dans de l'acide chlorhydrique 5N. Après évaporation, on obtient une huile jaune qu'on triture avec de l'éther de pétrole (éb. 62-68°C), ce qui donne du chlorhydrate de N-isopropyl-1- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{1}$ éthylamine (F = 170-174°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{isopropyle}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Exemple 18

On ajoute lentement 7,0 g de 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane (préparé comme décrit à l'exemple 1) à un mélange de 25 ml de pyrrolidine et 15 ml d'acide formique à 98% porté à une température de 130 à 135°C, pendant cinq heures. On agite et chauffe le mélange à 160-165°C pendant seize heures. Après refroidissement, on verse le mélange sur 200 ml d'acide chlorhydrique 5N. On lave la solution à l'éther, on basifie à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'eau, on sèche, et on fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans l'extrait qu'on évapore ensuite à sec. On triture le résidu avec de l'éther sec; on recristallise le produit solide résultant dans le propan-2-ol, obtenant ainsi du chlorhydrate de N-1- $\bar{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\bar{1}$ éthyl pyrrolidine (F = 233-235°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment un noyau pyrrolidine; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

Exemple 19

On chauffe 10,5 g d'acide 1-(4-chlorophényl)-1-cyclobutane carboxylique (préparé comme décrit à l'exemple 13) au reflux avec 20 ml de chlorure de thionyle pendant 2,5 heures. On évapore l'excès de chlorure de thionyle et on distille le chlorure d'acide de l'acide ci-dessus (éb. = 82-96°/0,2 mm de Hg).

On ajoute lentement une solution de 23,0 g du chlorure d'acide dans 100 ml de tétrahydrofurane sec au produit de la réaction de 3,0 g de tournures de magnésium et 12,0 g

de bromure d'éthyle dans du tétrahydrofurane sec, à une température de -70 à -60°C . On maintient la température à -60°C pendant une heure, puis on la laisse venir à 0°C . On ajoute 50 ml d'eau suivis de 150 ml d'acide chlorhydrique 5N, en refroidissant. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, on lave à l'eau, à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium et on sèche. On élimine le solvant par évaporation et on obtient du 1-propionyl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane par distillation (éb. $96-104^{\circ}\text{C}/0,25$ mm).

On convertit la cétone obtenue ci-dessus en chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutylpropylamine (F = $213-215^{\circ}\text{C}$) en opérant comme décrit à l'exemple 12 (Formule (I): $\bar{n} = 0$; $R_1 = \text{Et}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Exemple 20.

Dans un autoclave, on introduit 61 g de 1-acétyl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane (préparé comme décrit à l'exemple 1 pour le 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane), 0,75 g d'oxyde de platine, 60 g d'une solution éthanolique de méthylamine à 33% et 30 ml d'éthanol. On remplit l'autoclave à l'aide d'hydrogène et on maintient à environ 60°C et une pression de 20 bars pendant dix heures. On filtre le mélange réactionnel sur charbon et on lave les substances solides à l'alcool absolu. On élimine les solvants par évaporation et on secoue 10 g du résidu avec 50 ml d'acide chlorhydrique 2N et 50 ml d'éther. On basifie la couche aqueuse et on extrait à l'éther. L'extrait étheré fournit un liquide par évaporation, liquide qu'on distille en obtenant de la N-méthyl-1- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)-cyclobutyléthylamine (Formule (I): $\bar{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Me}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = \text{H}$).

Exemple 21

On ajoute 2,0 g de borohydrure de sodium à une solution de 1,5 g de 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyléthylamine (préparée en traitant le produit de l'exemple 1 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium) dans 30 ml d'acide acétique cristallisable. On chauffe le mélange à

95-100°C pendant seize heures, puis on refroidit. On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait le mélange réactionnel à l'éther. On secoue l'extrait éthéré avec de l'acide chlorhydrique 5N, on lave la couche aqueuse à l'éther, on basifie et on extrait à l'éther. On fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans l'extrait éthéré qu'on évapore à sec. Par trituration avec de l'acétone, on obtient du chlorhydrate de N-éthyl-1- $\overline{\text{I}}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ /éthylamine (F = 211-212°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Et}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

Exemple 22

On chauffe à 40-45°C, pendant 30 minutes, un mélange de 0,5 g de N-éthyl-1- $\overline{\text{I}}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ -éthylamine (préparée en traitant le produit de l'exemple 21 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium) et 1 ml d'anhydride acétique. On basifie le mélange réactionnel et on l'extrait à l'éther. On lave l'extrait éthéré, on le sèche et on l'évapore, obtenant ainsi la N-acétyl-N-éthyl-1- $\overline{\text{I}}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ /éthylamine sous la forme d'une huile.

On dissout cette huile dans 10 ml de tétrahydrofurane et on ajoute goutte à goutte 0,5 ml de complexe borane-sulfure de diméthyle. On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant deux heures, puis on porte à 35-40°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié et extrait à l'éther. On fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans l'extrait éthéré séché qu'on évapore à sec. Par trituration avec de l'éther on obtient du chlorhydrate de N,N-diéthyl-1- $\overline{\text{I}}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{\text{I}}$ /éthylamine (F = 199-201°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Et}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ et $R_6 = 3\text{-Cl}$).

Exemple 23

On agite à température ambiante, pendant 4 jours, un mélange de 2,2 g de 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclo-

butane (préparé comme décrit à l'exemple 1), 7 g d'acétate d'ammonium, 0,4 g de cyanoborohydrure de sodium et 28 ml de méthanol. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'eau et on extrait le mélange résultant à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'eau, on sèche et on élimine l'éther, ce qui laisse de la 1- \bar{I} -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyléthylamine sous la forme d'une huile qui est identifiée par des techniques analytiques courantes comme étant le composé de l'exemple 1 sous sa forme de base libre.

Exemple 24

On chauffe au reflux, pendant 20 heures, un mélange de 4,86 g de 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane préparé comme décrit à l'exemple 1, 1,6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 3,3 g d'acétate de sodium trihydraté, 15 ml d'alcool dénaturé et 2 ml d'eau. On verse le mélange réactionnel refroidi sur de l'eau et on refroidit l'huile qui se sépare, ce qui fournit un produit solide qu'on recristallise dans l'alcool dénaturé en obtenant le 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane oxime (F = 120-121°C).

On ajoute lentement une solution de 4,0 g de l'oxime préparé ci-dessus dans 50 ml d'éther à une suspension agitée d'hydruure de lithium et d'aluminium (0,9 g) dans 50 ml d'éther, sous azote. On chauffe le mélange au reflux pendant une heure et, après refroidissement, on ajoute de l'eau, puis une solution aqueuse de sel de Seignette (tartrate de potassium et de sodium tétrahydraté) à 20% (27 ml) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% (6 ml). On agite le mélange réactionnel pendant une heure, puis on extrait en continu à l'éther pendant dix-huit heures. On sèche l'extrait étheré, on sèche, on élimine l'éther, ce qui laisse un produit solide à partir duquel on sépare de la 1- \bar{I} -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyléthylamine par chromatographie liquide haute pression. Le produit est identifié par des techniques courantes comme étant le composé de l'exemple 1 sous la forme de sa base libre.

Exemple 25

On ajoute 200 ml d'une solution 1M d'aluminohydrure de diisobutyle dans l'hexane, sous azote, à une solution de 31,4 g de 1-phényl-1-cyclobutane carbonitrile dans 100 ml d'éther, à une température inférieure à -30°C. On maintient la température au-dessous de 0°C pendant 30 minutes et on ajoute 200 ml d'acide chlorhydrique 5N à une température de -10°C. On lave le mélange réactionnel à l'éther de pétrole (éb. 60-80°C), puis on le porte à 40°C. On extrait le mélange réactionnel à l'éther de pétrole (éb. 60-80°C), on sèche et évapore l'extrait, obtenant ainsi le 1-phényl-1-cyclobutane-carbaldéhyde sous la forme d'une huile.

On fait barboter de la méthylamine dans une solution de 9,4 g de l'aldéhyde préparé comme décrit ci-dessus dans 100 ml de toluène, tout en maintenant la température du mélange réactionnel au-dessous de 0°C. On ajoute 20 g de sulfate de magnésium (séché sur une flamme, puis refroidi sous azote) au mélange réactionnel qu'on abandonne à température ambiante pendant seize heures avant d'être filtré. On élimine ensuite le toluène par évaporation et on dissout le résidu dans 50 ml d'éther. On ajoute cette solution à une solution de propyllithium préparée en ajoutant lentement un excès de bromure de propyle (12,8 g) à une suspension de 1,26 g de lithium dans 50 ml d'éther. On abandonne le mélange résultant pendant 16 heures à la température ambiante. On élimine par filtration des traces de lithium n'ayant pas réagi et on lave le filtre à l'éther, à l'eau, puis à l'acide chlorhydrique 5N. On chauffe le filtrat et les lavages sur un bain de vapeur pendant une heure. Après refroidissement, on lave le mélange réactionnel à l'éther et on basifie la couche aqueuse à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, on sèche l'extrait et on élimine l'éther, obtenant ainsi un résidu à partir duquel on distille de la N-méthyl-1-(1-phénylcyclobutyl)butylamine (éb. 80-86°/0,1 mm de Hg).

On dissout 2,3 g de l'amine préparée comme décrit ci-dessus dans 40 ml d'éther et on fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans la solution, obtenant ainsi un précipité de chlorhydrate de N-méthyl-1-(1-phénylcyclobutyl)butylamine (F = 196-197°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$;
 5 $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Me}$; R_4, R_5 et $R_6 = \text{H}$).

Exemple 26

On ajoute une solution de 8,0 g de 1-(3-chloro-5-méthyl)-1-cyclobutane-carbonitrile dans 40 ml d'éther à
 10 une solution de bromure de propyl magnésium $\overline{\text{L}}$ préparée en faisant réagir 6,7 g de 1-bromopropane et 1,3 g de magnésium $\overline{\text{L}}$ dans 80 ml d'éther, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2,5 heures. On évapore les deux tiers de
 15 l'éther et, après refroidissement, on ajoute une solution de 3,5 g de borohydrure de sodium dans 150 ml d'éthanol. On maintient le mélange à 50°C pendant une heure, et on ajoute 50 ml d'eau, puis 50 ml d'acide chlorhydrique 5N. On sépare la couche étherée qu'on sèche et évapore, ce
 20 qui fournit un produit solide qui, par recristallisation dans le propan-2-ol, donne du chlorhydrate de 1- $\overline{\text{L}}$ -(3-chloro-5-méthyl)cyclobutyl $\overline{\text{L}}$ butylamine (F = 145-146°C).

On secoue le chlorhydrate préparé comme décrit ci-dessus avec de l'éther et une solution d'hydroxyde de sodium 5N, et on évapore la couche étherée, ce qui donne
 25 l'amine primaire qu'on convertit en chlorhydrate de N,N-diméthyl-1- $\overline{\text{L}}$ -(3-chloro-5-méthyl)cyclobutyl $\overline{\text{L}}$ butylamine (F = 148°C) (Formule (I): $\underline{n} = 0$; $R_1 = \text{propyle}$; $R_2 = \text{H}$; R_3 et $R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 3\text{-Cl}$ et $R_6 = 5\text{-Me}$), en opérant comme décrit à l'exemple 2.

30 Exemple 27

On ajoute 37,6 g de 1-(4-chlorophényl)-1-cyclobutane carbonitrile (préparé comme le 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutanecarbonitrile décrit à l'exemple 1) à une solution de 32,4 g d'hydroxyde de potassium dans 370 ml de
 35 diéthylèneglycol, et on chauffe le mélange au reflux pendant 3,5 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'eau et on lave la solution résultante

à l'éther. On ajoute la couche aqueuse à un mélange d'acide chlorhydrique concentré (100 ml) et de glace, on recueille le précipité résultant d'acide 1-(4-chlorophényl)-1-cyclobutanecarboxylique (F = 86-88°C), on le lave à l'eau et on
5 le sèche.

On ajoute goutte à goutte, sous azote, une solution de 10,5 g de l'acide préparé comme décrit ci-dessus dans 150 ml de tétrahydrofurane à une suspension agitée d'hydrure de lithium et d'aluminium (2 g) dans du tétra-
10 hydrofurane (150 ml). On agite le mélange au reflux pendant deux heures et on ajoute de l'eau. On filtre le mélange sur terre de diatomées (CELITE - RTM) et on extrait le produit à l'éther. Après lavage à l'eau et séchage, on évapore l'éther, ce qui donne un résidu qu'on recristallise
15 dans l'éther de pétrole (éb. 60-80°). Le produit est l'alcool 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ méthyle (F = 60-62°C).

On ajoute goutte à goutte une solution de 60 g de l'alcool préparé comme décrit ci-dessus dans 52 ml de pyridine à une solution de 60 g de chlorure de p-toluènesulfonyle dans 100 ml de pyridine refroidie sur de la glace. On
20 laisse la température s'élever jusqu'à la température ambiante et s'y maintenir pendant 18 heures. On obtient un précipité de p-toluènesulfonate de 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)-
25 cyclobutyl $\overline{1}$ méthyle (F = 99-100°C) en versant le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique concentré (200 ml).

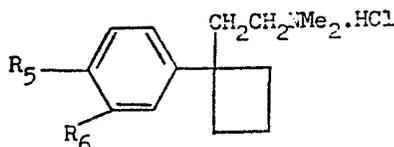
On chauffe sur un bain de vapeur, pendant 18 heures, une solution de 97 g du sulfonate préparé comme décrit ci-
30 dessus et de 16,6 g de cyanure de sodium dans 370 ml de diméthylsulfoxyde. On verse le mélange sur de l'eau et on l'extrait à l'éther. Après lavage et séchage, l'éther est évaporé, ce qui laisse un résidu solide de 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ acétonitrile (F = 63-65°C).

35 On dissout 20 g de l'acétonitrile préparé ci-dessus dans 120 ml d'éther et on ajoute la solution goutte à goutte, sous azote, à une suspension agitée d'hydrure de

lithium et d'aluminium (5,84 g) dans de l'éther (80 ml).
On agite le mélange à température ambiante pendant 1,5
heure, puis au reflux pendant encore 2 heures. On ajoute
de l'eau goutte à goutte et on filtre le mélange résultant
5 sur terre de diatomées. On lave le résidu à l'éther. On
extrait le filtrat à l'éther, après quoi les solutions
éthérées réunies sont lavées à l'eau et extraites à l'aide
d'acide chlorhydrique 5N. On lave la solution acide à
l'éther et on ajoute une solution aqueuse de NaOH. On
10 extrait le produit à l'éther et l'extrait est lavé à l'eau,
sèché et évaporé, ce qui laisse un résidu qui, par distil-
lation, donne la 2- \bar{I} -(4-chlorophényl)cyclobutyl \bar{I} éthyl-
amine (éb. 119-121°C/1,5 mm de Hg).

On chauffe sur un bain de vapeur, pendant 18 heures,
15 6,9 g de l'éthylamine préparée comme décrit ci-dessus, 6,6
ml d'acide formique à 98%, 0,9 g d'eau et 9 ml d'une solu-
tion aqueuse de formaldéhyde à 37-40%. On refroidit le mé-
lange et on ajoute un excès d'acide chlorhydrique concen-
tré. On obtient un résidu solide jaune, après évaporation
20 à sec. On partage le produit solide entre du dichloromé-
thane et une solution d'hydroxyde de sodium 5N et on ex-
trait la couche aqueuse en ajoutant encore du dichloromé-
thane. On réunit les solutions dans le dichlorométhane
qu'on lave à l'eau, sèche et évapore en obtenant un résidu
25 solide qu'on dissout dans 15 ml de propan-2-ol, et on
ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2.
On évapore le mélange à sec et on recristallise le résidu
dans l'acétate d'éthyle, obtenant ainsi des cristaux inco-
lores de chlorhydrate de N,N-diméthyl-2- \bar{I} -(4-chlorophényl)
30 cyclobutyl \bar{I} éthylamine (F = 220-222°C) (Formule (I): $\bar{n} = 1$;
 $R_1, R_2 = H$; $R_3, R_4 = Me$; $R_5 = 4-Cl$; R_6, R_7 et $R_8 = H$).

En opérant d'une manière similaire à celle décrite
ci-dessus, on prépare les composés suivants:

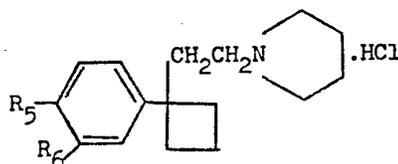


Exemple	R ₅	R ₆	Point de fusion du chlorhydrate (°C)
27(a)	Cl	Cl	218-220
27(b)	I	H	263-265
27(c)	-CH=CH - CH=CH-		234-236
27(d)	On prépare d'une manière similaire le chlorhydrate de N,N-diméthyl-2- $\sqrt{1}$ -(4-chloro-2-fluorophényl)cyclobutyléthylamine (F = 232-233°C (déc)).		

Exemple 28

Dans 100 ml de xylène on mélange 12 g de 2- $\sqrt{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyléthylamine préparée comme décrit à l'exemple 27, 12,4 g de 1,4-dibromobutane et 14,3 g de carbonate de sodium anhydre et on chauffe le mélange au reflux, en agitant, pendant seize heures. On refroidit le mélange, on filtre et on élimine le xylène par évaporation ce qui fournit un résidu qui, par distillation, donne la N-2- $\sqrt{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyléthylpyrrolidine (éb. 148-150°/1,5 mm de Hg) (Formule (I): $\underline{n} = 1$; R₁, R₂ = H; R₃ et R₄, ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés formant un noyau pyrrolidine; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ et R₈ = H).

D'une manière similaire à celle décrite ci-dessus on prépare les composés suivants qu'on isole sous la forme de chlorhydrates.



Exemple	R ₅	R ₆	Point de fusion du chlorhydrate (°C)
28(a)	Cl	Cl	213
28(b)	-CH=CH-CH=CH-		232-233

Exemple 29

On ajoute une solution de 30 g de 2- $\sqrt{1}$ -(4-chlorophényl)-

cyclobutyl/acétonitrile (préparé comme décrit à l'exemple 27) dans 100 ml d'éther, au produit de réaction de bromure de méthyle gazeux et de tournures de magnésium (5,95 g) dans 80 ml d'éther. On chauffe le mélange au reflux pendant quatre heures. On ajoute de la glace, puis 105 ml d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe le mélange au reflux jusqu'à dissolution de tout le produit solide. On lave la couche aqueuse à l'éther et l'éther utilisé pour le lavage est réuni à la phase étherée du mélange réactionnel. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'eau, séchés et évaporés en donnant un résidu qu'on distille deux fois, obtenant ainsi la 1-(4-chlorophényl)cyclobutylpropane-2-one (éb. 133-136°/2,5 mm de Hg).

On mélange la cétone préparée comme décrit ci-dessus (5,4 g) avec 18 ml de N-méthylformamide, 4 ml d'acide formique à 98% et 0,6 ml d'une solution aqueuse de méthylamine à 25%, et on chauffe le mélange au reflux pendant 16 heures. On verse le mélange sur de l'eau et on l'extrait à l'aide de dichlorométhane. On lave l'extrait, on le sèche et on l'évapore, ce qui donne un résidu qu'on chauffe au reflux avec 10 ml d'acide chlorhydrique dilué pendant 6 heures. On évapore le mélange à sec et on sèche le résidu en ajoutant et en évaporant sous vide, plusieurs fois, un mélange alcool dénaturé/toluène. On recristallise le résidu solide dans le propan-2-ol, obtenant ainsi du chlorhydrate de N-méthyl-2-(4-chlorophényl)cyclobutyl-1-méthyléthylamine (F = 193-194°C) (Formule (I): $n = 1$; $R_1, R_2 = H$; $R_3 = Me$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$; $R_8 = H$).

Exemple 30

On ajoute goutte à goutte un mélange de 15 g de 1-(4-chlorophényl)cyclobutylpropane-2-one préparée comme décrit à l'exemple 29 et 4 ml d'acide formique à 98% à 12 ml de formamide à 160°C. On porte la température à 180°C et on la maintient à ce niveau pendant dix heures. On refroidit le mélange qu'on dilue à l'eau et extrait au dichlorométhane. On lave l'extrait, on sèche et on évapore, ce qui

donne une huile jaune qu'on hydrolyse à l'aide d'acide chlorhydrique concentré au reflux. Après dilution à l'eau, la solution aqueuse résultante est lavée à l'éther, additionnée d'une solution aqueuse de NaOH et extraite à l'aide d'éther. On lave les extraits, on sèche et on évapore, ce qui fournit un résidu qui, par distillation, fournit de la 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -1-méthyléthylamine (éb. 105-107°C/0,7 mm de Hg).

On dissout l'amine obtenue ci-dessus (2,65 g) dans du propan-2-ol (15 ml) et on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 2. On ajoute 110 ml d'éther et on recueille des cristaux incolores de chlorhydrate de 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -1-méthyléthylamine (F = 184-185°C) (Formule (I): $\underline{n} = 1$; $R_1, R_2 = H$; $R_3, R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$ et $R_8 = H$).

Exemple 31

On mélange 3,94 g de 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -1-méthyléthylamine préparée comme décrit à l'exemple 30, 3,82 g de 1,4-dibromobutane, 4,4 g de carbonate de sodium anhydre et 30 ml de xylène, et on chauffe au reflux pendant 16 heures. On refroidit le mélange, on filtre et on évapore, on obtient un résidu qu'on distille deux fois (éb. 130-132°C/0,5 mm de Hg). On dissout le produit de la distillation dans 5 ml de propan-2-ol et 70 ml d'éther et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2. On évapore la solution sous vide et on recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle, obtenant ainsi du chlorhydrate de N-{2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -1-méthyl}éthylpyrrolidine (F = 151-152°C). (Formule (I): $\underline{n} = 1$; $R_1, R_2 = H$; R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés forment un noyau pyrrolidine; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$; $R_8 = H$).

Exemple 32

A 22 ml de formamide, à 160°C, on ajoute 25 g de 1- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ propane-2-one préparée comme décrit à l'exemple 29 et 10 ml d'acide formique à 98%.

On porte la température à 175°C et on la maintient à ce niveau pendant seize heures. On refroidit le mélange et on l'extrait au dichlorométhane. On lave l'extrait à l'eau et on évapore, ce qui donne une gomme qu'on cristallise dans l'éther de pétrole (éb. 40-60°C), obtenant ainsi de la N-formyl-2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine (F = 71-73°C).

On chauffe au reflux, pendant six heures, 11,06 g de N-formyl-2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine préparée comme décrit ci-dessus, avec un mélange d'acide chlorhydrique concentré (34 ml), d'eau (34 ml) et d'éther diméthylque du diéthylèneglycol (40 ml). On refroidit le mélange qu'on lave à l'éther et basifie à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On extrait la solution basifiée à l'éther, on lave à l'eau, sèche, évapore et distille, et on obtient de la 2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine (éb. 119-121°C à 0,8 mm de Hg). On dissout l'amine (2,65 g) dans 15 ml de propane-2-ol et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2. On ajoute 110 ml d'éther et on recueille les cristaux de chlorhydrate de 2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine (F = 184-185°C) (Formule (I): $\bar{n} = 1$; $R_1, R_2 = H$; $R_3, R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$ et $R_8 = H$).

25 Exemple 33

On mélange 1,8 g de 2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine préparée comme décrit à l'exemple 32 avec 4,5 ml d'acide formique. On ajoute 6 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37-40% et on chauffe le mélange tout d'abord à 45-50°C pendant 30 minutes puis au reflux pendant deux heures. On refroidit le mélange, on basifie à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, on extrait à l'éther, on lave l'extrait étheré à l'eau et on extrait à l'acide chlorhydrique 5N. On lave l'extrait acide à l'éther, on basifie à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait à l'éther. On fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans l'extrait étheré

et il se forme un produit solide blanc qu'on recueille et recristallise dans l'acétate d'éthyle, obtenant ainsi du chlorhydrate de N,N-diméthyl-2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine (F = 108-110°C) (Formule (I):

5 $\bar{n} = 1$; $R_1, R_2 = H$; $R_3, R_4 = Me$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$ et $R_8 = H$).

Exemple 34

On ajoute goutte à goutte 35 ml d'une solution toluénique à 70%
 10 de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium (fournie sous la marque commerciale Red-al) à une solution de 5 g de N-formyl-2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine (préparée comme décrit à l'exemple 32) dans 100 ml d'éther sec, tout en refroidissant afin de maintenir la
 15 température à une valeur inférieure à 10°C. On laisse la température atteindre 25°C environ, puis on chauffe le mélange au reflux pendant deux heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace pilée et d'acide chlorhydrique concentré. On lave le mélange résultant à
 l'éther, on basifie à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait à l'éther. On lave l'extrait éthéré à la saumure, on sèche et on évapore, ce qui
 20 fournit un liquide qu'on dissout dans de l'éther de pétrole (éb. 40-60°C). On fait barboter du chlorure d'hydrogène gazeux dans la solution ce qui fait précipiter un produit solide qu'on recristallise dans le propane-2-ol, obtenant
 25 ainsi du chlorhydrate de N-méthyl-2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)-cyclobutyl $\bar{7}$ -1-méthyléthylamine (Formule (I): $\bar{n} = 1$; $R_1, R_2 = H$; $R_3 = H$; $R_4 = Me$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$ et $R_8 = H$) (F = 192-194°C).

30 Exemple 35

On ajoute une solution dans de l'éther (80 ml) de
 2- $\bar{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ acétonitrile (23 g) préparé d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple
 27 pour le 2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\bar{7}$ acétonitrile
 35 au produit de la réaction entre 3,53 g de tournures de magnésium et 10,8 ml de bromure d'éthyle dans 80 ml d'éther sec, tout en agitant et en chauffant sur un bain de vapeur.

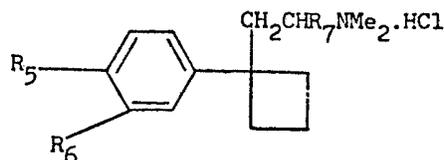
On élimine l'éther qu'on remplace par du toluène, et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On ajoute de l'eau et on ajoute le mélange à un mélange de glace et d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe le mélange sur un bain de vapeur pendant une heure et on filtre sur terre de diatomées fournie sous la marque déposée CELITE. On extrait le filtrat au dichlorométhane et on lave l'extrait à l'eau et à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium et on sèche. On élimine le solvant par évaporation et on distille le résidu, obtenant ainsi la 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutane-2-one (éb. 149-150°/1,1 mm de Hg).

On convertit la cétone préparée ci-dessus en chlorhydrate de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutylméthyl}-propylamine (F = 225-226°C) (Formule (I): $\underline{n} = 1$; $R_1, R_2, R_3, R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = 3-Cl$; $R_7 = Et$; $R_8 = H$) d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 32.

En opérant d'une manière similaire à celle décrite ci-dessus, on prépare le chlorhydrate de 2- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl-1-méthyléthylamine (F = 179°C) (Exemple 35a; Formule (I): $\underline{n} = 1$; R_1, R_2, R_3 et $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = 3-Cl$; $R_7 = Me$ et $R_8 = H$).

Exemple 36

En opérant d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 33, on convertit des composés préparés d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 35 en les composés N,N-diméthylés correspondants.



30

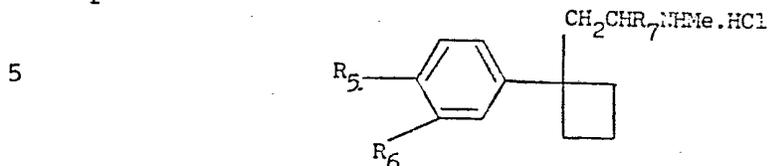
Exemple	Substance de départ	R_5	R_6	R_7	Point de fusion (°C)
36(a)	35	Cl	Cl	Et	177-178
36(b)	35(a)	Cl	Cl	Me	204-205

35

Exemple 37

En opérant d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 34, on convertit des composés N-formylés préparés

comme décrit à l'exemple 32 à partir de cétones préparées comme à l'exemple 35, en les composés N-méthylés correspondants.



Exemple	R_5	R_6	R_7	Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)
37(a)	Cl	H	Et	170-172
10 37(b)	Cl	Cl	Et	193-194

Exemple 38

On chauffe un mélange de 10,1 g de 2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl/acétonitrile (préparé comme décrit à l'exemple 27), 8,1 g d'hydroxyde de potassium et 92 ml de diéthylèneglycol au reflux, pendant 3,5 heures. On verse le mélange sur un mélange d'eau et de glace et on lave la solution résultante trois fois à l'éther, et on l'ajoute à un mélange de glace et d'acide chlorhydrique concentré. Un produit solide se sépare lors du refroidissement: on le recristallise dans l'éther de pétrole (éb. 62-68 $^{\circ}\text{C}$) en utilisant du charbon. Le produit recristallisé est l'acide 2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl/acétique (F = 83-84 $^{\circ}\text{C}$).

On ajoute 5 g de l'acide préparé comme décrit ci-dessus à 20 ml de chlorure de thionyle et on chauffe au reflux pendant une heure. On élimine l'excès de chlorure de thionyle et on verse le résidu dans une solution de pipéridine (3,8 g) et d'éther (20 ml). On agite le mélange pendant 30 minutes, puis on ajoute de l'eau afin de dissoudre le chlorhydrate de pipéridine. On sépare la couche éthérée et on lave la couche aqueuse à l'éther. On réunit les phases éthérées qu'on lave à l'eau, sèche et évapore, ce qui donne une huile brune qu'on purifie par distillation (éb. 168 $^{\circ}$ /1 mm de Hg) et cristallisation dans l'éther de pétrole (éb. 40-60 $^{\circ}\text{C}$). Le produit solide est la N-2- $\bar{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl/acétylpipéridine (F = 66-68 $^{\circ}\text{C}$).

On ajoute goutte à goutte une solution de 2,7 g du composé préparé comme décrit ci-dessus dans 20 ml d'éther

à un mélange agité d'hydrure de lithium et d'aluminium (0,7 g) et d'éther, sous azote. On continue à agiter pendant une heure à température ambiante puis en chauffant au reflux pendant deux heures. Après refroidissement sur de la glace, on décompose l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium par addition d'eau. On filtre le mélange sur terre de diatomées (CELITE). On lave la partie aqueuse du filtrat à l'aide d'une portion d'éther et on réunit cette portion aux portions d'éther utilisées pour laver le résidu solide. On lave l'ensemble des portions étherées à l'eau, on sèche et on évapore. On purifie le résidu par distillation. Le produit est la N-2-(1-(4-chlorophényl)cyclobutyl)éthylpipéridine (éb. 152-156°/1,5 mm de Hg) (Formule (I): $n = 1$; $R_1, R_2 = H$; R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote forment un noyau pipéridine; $R_5 = 4-Cl$; R_6, R_7 et $R_8 = H$).

En opérant d'une façon similaire à celle décrite ci-dessus, on prépare les composés suivants qu'on isole sous forme de chlorures en faisant barboter du chlorure d'hydrogène gazeux sec dans une solution de la base dans de l'éther de pétrole (éb. 62-68°C).

Exemple	R_5	R_6	NR_3R_4	F (°C)
38(a)	Cl	H		167-169
38(b)	Cl	H		281-283 (déc)
38(c)	Cl	H		246-248°

Exemple 39

On agite un mélange de 9 g d'hydrure de sodium, 9 g d'huile minérale et 150 ml de diméthylformamide sec sous

azote à 0°C. On ajoute, en vingt minutes, une solution d'isocyanure de p-toluènesulfonylméthyle vendue sous le nom commercial TosMIC (24,6 g) dans du diméthylformamide (50 ml). On additionne ensuite le mélange de 18 g d'alcool absolu, à 0°C, en une heure. On ajoute 24 g de 1-acétyl-1-(4-chlorophényl)cyclobutane (préparé d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 1 pour le 1-acétyl-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutane) dissous dans 20 ml de diméthylformamide sec, et on agite le mélange pendant 16 heures au cours desquelles la température s'élève jusqu'à la température ambiante. Le mélange devient visqueux et on ajoute 25 ml d'éther de pétrole (éb. 80-100°C). On verse le mélange sur de l'eau et on amène le pH à 6 par addition d'acide chlorhydrique 5N. On extrait le mélange résultant à l'éther et on lave l'extrait étheré à l'eau, on sèche et on évapore partiellement. Un produit solide marron se sépare: on le retire par filtration et on évapore le filtrat, puis on recueille le 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl propionitrile (éb. 128-136°/0,6 mm) par distillation.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3,5 g du propionitrile (préparé comme décrit ci-dessus) dans 20 ml d'éther sec à un mélange agité de 0,9 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 20 ml d'éther, à une température de 15 à 20°C. On agite le mélange à température ambiante pendant deux heures, puis en chauffant au reflux pendant encore trois heures. On ajoute 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 5N et 50 ml d'eau, et on filtre le mélange sur terre de diatomées (CELITE). On lave le milieu de filtration à l'éther et on réunit les lavages à l'éther du mélange réactionnel. On extrait l'ensemble des extraits à l'acide chlorhydrique 5N. Un produit solide se forme à l'interface qu'on recueille par filtration, lave à l'acétone et sèche. Le produit solide est du chlorhydrate de 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl propylamine (F = 210-230°C)

On dissout 1 g du chlorhydrate préparé ci-dessus dans de l'eau, on ajoute une solution aqueuse 5N d'hydroxyde de sodium et on extrait la solution à l'éther. On sèche l'ex-

trait et on l'évapore jusqu'à obtention d'une huile qu'on chauffe au reflux pendant 6 heures avec 0,82 g de 1,4-dibromobutane, 0,96 g de carbonate de sodium anhydre et 6,5 ml de xylène. On refroidit le mélange, on le filtre sur terre de diatomées (CELITE) et on évapore à sec. On dissout le résidu dans 10 ml de propane-2-ol et on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore le mélange à sec et on recueille le résidu qu'on lave à l'éther et sèche. Le produit est le chlorhydrate de N-2-(1-(4-chlorophényl)cyclobutyl)propylpyrrolidine (F = 238-248°C) (Formule (I): $n = 1$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés forment un noyau pyrrolidine; $R_5 = 4\text{-Cl}$; R_6 , R_7 et $R_8 = \text{H}$).

Exemple 40

On mélange une solution de 70 g de 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutane carbonitrile (préparé d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 1) dans 200 ml d'alcool dénaturé avec une solution de 3,7 g d'hydroxyde de sodium dans 5 ml d'eau et on ajoute goutte à goutte une solution de peroxyde d'hydrogène à 30%. On chauffe le mélange à 50°C pendant une heure et on agite avec du charbon palladié à 10% (0,5 g) pendant une heure. On filtre le mélange et on évapore à sec, obtenant ainsi du 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutane-carboxamide.

On dissout le carboxamide préparé ci-dessus dans 500 ml de dioxanne et 100 ml d'acide chlorhydrique concentré puis une solution de 35 g de nitrite de sodium dans 80 ml d'eau sont ajoutés goutte à goutte. On chauffe le mélange à une température de 85 à 95°C pendant 16 heures, puis on verse sur de l'eau. On extrait le mélange à l'éther et on extrait l'extrait, en retour, à l'aide d'une solution aqueuse de carbonate de potassium. On lave l'extrait basique à l'éther et on acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique concentré, obtenant ainsi l'acide 1-(3,4-dichlorophényl)-1-cyclobutane carboxylique (F = 120-121°C).

On convertit l'acide préparé ci-dessus en le composé de l'exemple 27(a) d'une manière similaire à celle décrite

à l'exemple 27, et en le composé de l'exemple 28(a) d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 28.

Exemple 41

On ajoute une solution de 23 g de 2- \int 1-(3,4-dichloro-
5 phényl)cyclobutyl/acétonitrile (préparé d'une manière si-
milaire au 2- \int 1-(4-chlorophényl)cyclobutyl/acétonitrile
décrit à l'exemple 27) dans 50 ml d'éther sec à une solu-
tion de bromure d'éthyl magnésium préparée par addition
10 goutte à goutte de 15,83 g de bromure d'éthyle dans 80 ml
d'éther sec à un mélange agité de 3,53 g de tournures de
magnésium et 80 ml d'éther. On chauffe le mélange au reflux
pendant 30 minutes, et on agite sans continuer à chauffer
pendant 16 heures, puis au reflux pendant encore 2 heures. On
recueille du bromure de 1- \int 1-(3,4-dichlorophényl)cyclo-
15 butyl-2-butaniminyl magnésium par filtration, et on ajoute
un échantillon du produit solide (environ 1 g) à une solu-
tion de 3 g de borohydrure de sodium dans 30 ml d'éther
diméthylque du diéthylèneglycol. On agite le mélange à
45°C pendant 90 minutes. On extrait le mélange réactionnel
20 à l'acide chlorhydrique 5N. On basifie la phase aqueuse
à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et
on extrait à l'éther. On sèche l'extrait étheré et on fait
passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans l'extrait afin
d'obtenir un précipité de chlorhydrate de 1- $\{ \int$ 1-(3,4-
25 dichlorophényl)cyclobutyl/méthyl}-propylamine (F = 223-
224°C) (Formule (I): $n = 1$; R_1, R_2, R_3 et $R_4 = H$; $R_5 =$
 $4-Cl$; $R_6 = 3-Cl$; $R_7 = Et$; $R_8 = H$).

Exemple 42

On ajoute goutte à goutte 7 ml d'acide formique à 15
30 ml de pyrrolidine, à une température de 135 à 140°C. On
ajoute goutte à goutte 3 g de 1- \int 1-(3,4-dichlorophényl)-
cyclobutyl/butane-2-one (préparée comme décrit à l'exemple
35) et on chauffe le mélange à 140°C pendant une heure. On
porte la température à 185-190°C pendant seize heures. On
35 refroidit le mélange réactionnel et on le verse sur de
l'acide chlorhydrique 5N. On lave la solution à l'éther; on
basifie et extrait à l'éther. On sèche l'extrait étheré et

on fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans l'extrait. Par évaporation à sec on obtient un produit solide qu'on triture avec de l'éther sec et recristallise dans un mélange d'éther de pétrole et de propane-2-ol, obtenant ainsi du chlorhydrate de N-1-{1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutylméthyl}-propylpyrrolidine (F = 157-160°F) (Formule (I): $n = 1$; $R_1, R_2 = H$; R_3 et R_4 , ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, forment un noyau pyrrolidine; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = 3-Cl$; $R_7 = Et$ et $R_8 = H$).

10 Exemple 43

25 g de bromure de 1-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl-2-butaniminyl magnésium (préparé comme décrit à l'exemple 41) sont chauffés à 90-95°C pendant 2 heures avec un mélange de 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et 30 ml d'eau. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, puis on sèche l'extrait étheré et on évapore à sec. On obtient par distillation la 1-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutane-2-one (éb. 122-124° à 0,1 mm de Hg).

On agite à température ambiante, pendant 16 heures, un mélange de 4,3 g de 1-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutane-2-one (préparée comme décrit ci-dessus), 2,65 g de sulfate d'hydroxylamine, 4,0 g d'acétate de sodium, 56 ml d'alcool dénaturé et 23 ml d'eau. On extrait le mélange réactionnel à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'eau, on sèche et on évapore, ce qui donne un produit solide qu'on recristallise dans l'éther de pétrole (éb. 80-100°C) obtenant ainsi le 1-1-(3,4-dichlorophényl)cyclobutylbutane-2-one oxime (F = 106-110°C).

On ajoute une solution de 2,33 ml d'acide trifluoroacétique dans 5 ml de tétrahydrofurane à une suspension agitée de 1,13 g de borohydrure de sodium dans 30 ml de tétrahydrofurane, en cinq minutes. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,7 g de l'oxime (préparé comme décrit ci-dessus) dans 25 ml de tétrahydrofurane, et on chauffe le mélange au reflux pendant six heures. On refroidit le mélange et ajoute 25 ml d'eau suivis de 25 ml d'une solution 5N d'hydroxyde de sodium. On extrait le mélange

à l'éther, on lave l'extrait à l'eau, on sèche et on évapore, et on dissout le résidu résultant dans 25 ml d'éther de pétrole. On fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux sec dans la solution étherée, obtenant ainsi le chlorhydrate de 1-{ $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ méthyl}-propylamine (F = 222-224°C) (Formule (I): $\underline{n} = 1$; R_2, R_2, R_3 et $R_4 = H$; $R_5 = 4-Cl$; $R_6 = 3-Cl$; $R_7 = Et$ et $R_8 = H$).

Exemple 44

On fait réagir au reflux, pendant 72 heures, une solution de 5,0 g de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ -butane-2-one (préparée comme décrit à l'exemple 43) et 1,63 g de chlorhydrate de méthoxyamine dans un mélange de 60 ml de pyridine et 60 ml d'éthanol. On évapore le mélange réactionnel à sec et on additionne le résidu d'un mélange d'eau et d'éther. On lave la couche étherée à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche et on évapore, obtenant ainsi l'éther O-méthylque du 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ butane-2-one oxime.

L'éther d'oxime préparé comme décrit ci-dessus (15 g) est ensuite réduit en le produit de l'exemple 43 en utilisant du borohydrure de sodium (0,95 g), en opérant d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 43.

Exemple 45

On ajoute 0,4 g de cyanoborohydrure de sodium à une solution de 2,45 g de 1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ -butane-2-one (préparée comme décrit à l'exemple 42) et 7 g d'acétate d'ammonium dans 28 ml de méthanol, et on agite le mélange à température ambiante pendant 4 jours. On ajoute goutte à goutte 25 ml d'eau, en refroidissant. On extrait le mélange aqueux à l'éther, on lave la couche étherée à l'eau et à l'acide chlorhydrique 5N (50 ml). Le composé de l'exemple 43 précipite sous la forme d'un produit solide blanc.

Exemple 46

On chauffe de l'acide 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{1}$ -acétique (1,5 g; préparé comme décrit à l'exemple 38), au reflux, avec du chlorure de thionyle. On élimine l'excès

de chlorure de thionyle sous vide et on ajoute le résidu, goutte à goutte, à une solution de 0,94 g de cyclopropylamine dans 10 ml d'éther et on agite le mélange pendant trente minutes. On ajoute de l'eau et on extrait la phase aqueuse à l'éther. On sèche l'extrait étheré et on élimine l'éther, obtenant ainsi le 2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ -N-cyclopropylacétamide.

Une solution de 1,45 g de l'amide préparé ci-dessus dans 15 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte à une suspension agitée de 0,42 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 7,5 ml d'éther sous azote. On agite le mélange à température ambiante pendant une heure, puis on chauffe au reflux pendant encore deux heures. Après refroidissement, on ajoute 0,45 ml d'eau, puis 0,45 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15%, puis enfin 1,35 ml d'eau, et on agite le mélange pendant 15 minutes. On filtre le mélange, on extrait à l'éther. On secoue l'extrait étheré avec de l'acide chlorhydrique N et un produit solide se forme dans la couche aqueuse. Le produit solide est du chlorhydrate de N-cyclopropyl-2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine (F = 166-170°C).

On chauffe à une température de 85 à 90°C, pendant dix-huit heures, un mélange de 0,41 g du chlorhydrate préparé comme décrit ci-dessus, 0,1 g de formiate de sodium et 0,5 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37-40%. On refroidit le mélange réactionnel et on extrait à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'eau, on sèche et on filtre. On fait passer du chlorure d'hydrogène gazeux dans le filtrat qu'on chauffe, ce qui donne un produit solide: le chlorhydrate de N-cyclopropyl-N-méthyl-2- $\overline{1}$ -(4-chlorophényl)cyclobutyl $\overline{7}$ éthylamine (F = 149-153°C) (Formule (I): $\underline{n} = 1$; R_1 et $R_2 = H$; $R_3 =$ cyclopropyle; $R_4 = Me$; $R_5 = 4-Cl$; R_6 , R_7 et $R_8 = H$).

Exemple 47

On prépare comme suit des compositions pharmaceutiques contenant l'un quelconque des composés de formule (I) décrits dans les exemples 1 à 46.

Exemple 47(a)

On prépare des comprimés à partir des ingrédients suivants:

	<u>Parties en poids</u>
5	Ingrédient actif 50,0
	Lactose 78,5
	Polyvinylpyrrolidone 5,0
	Amidon de maïs 15,0
	Stéarate de magnésium 1,5

10 On mélange l'ingrédient actif, le lactose et un peu de l' amidon et on transforme en granules à l'aide d'une solution éthanolique de la polyvinylpyrrolidone. On mélange le produit granulaire avec l'acide stéarique et le reste de l'amidon et on comprime le mélange dans un appareil
15 à comprimer de façon à obtenir des comprimés contenant 50,0 mg de l'ingrédient actif.

Exemple 47(b)

On prépare des gélules de la façon suivante. On introduit un mélange de l'ingrédient actif (45 parties en poids)
20 et de lactose pulvérulent (205 parties en poids) dans des gélules en gélatine dure, chaque gélule contenant 45 mg de l'ingrédient actif.

Exemple 47(c)

25 Pour préparer des comprimés à enrobage entérique, on applique sur les comprimés décrits à l'exemple 47(a) un mince revêtement de gomme-laque suivi de 20 couches d'acétophtalate de cellulose, d'une manière bien connue dans la technique. D'une manière similaire, on peut appliquer sur les gélules de l'exemple 47(b) un enrobage entérique.

Exemple 47(d)

30 On prépare des flacons contenant une solution de composés hydrosolubles suivant la présente invention utilisables en injections, en utilisant les ingrédients suivants:

35	Ingrédient actif	1100 g
	Mannitol	1100 g
	Eau, fraîchement distillée pour faire	11 litres.

On dissout l'ingrédient actif et le mannitol dans une partie de l'eau et on amène le volume de la solution à 11 litres. On stérilise la solution résultante par filtration et on l'introduit dans des fioles stériles contenant chacune 1,65 ml de solution.

Exemple 47(e)

Pour préparer des suppositoires, on incorpore 100 parties en poids de l'ingrédient actif finement broyé dans 1214 parties en poids de base pour suppositoires de type triglycéride, et on met le mélange sous forme de suppositoires contenant chacun 100 mg de l'ingrédient actif.

Dans les exemples précédents ont été décrites de nouvelles cétones de formule (V) dans lesquelles R_1 , R_5 et R_6 ont les significations données aux exemples 1, 1(a) à 1(e), 3, 4, 4(a) à 4(e), 6, 7, 7(a) à 7(d), 9, 9(a) à 9(n), 10, 10(a) à 10(z), 10(aa), 10(bb), 11(i), 11(k) et 11(l). Ces nouvelles cétones de formule (V) sont préparées par hydrolyse de nouvelles imines de formule (XVI) dans lesquelles $Y = MgBr$ et R_1 , R_5 et R_6 ont les significations données dans les exemples précités.

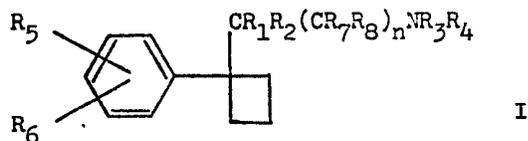
Dans les exemples précédents ont été décrites de nouvelles cétones de formule (VI) dans lesquelles R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et R_7 ont les significations données aux exemples 29, 35, 36 et 43. Ces nouvelles cétones de formule (VI) ont été préparées par hydrolyse de nouvelles imines de formule (XVIII) dans lesquelles $Y = MgBr$ et R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et R_7 ont les significations données aux exemples 29, 35, 36 et 43.

Dans les exemples précédents ont été décrits de nouveaux composés de type cyano de formule (XVII) dans lesquels R_5 et R_6 ont les significations données aux exemples 1, 1(d), 1(e), 4(g), 9(e), 9(m), 10(k), 10(e), 10(p), 10(r), 10(v), 10(y), 10(z), 10(aa), 10(bb), 11(k), 11(11) et 26.

Dans les exemples précédents sont décrits de nouveaux formamides de formule (XVIII) dans lesquels R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et \underline{n} ont les significations données aux exemples 1, 1(a) à 1(e), 3, 4, 4(a) à 4(e), 6, 7, 7(a) à 7(d),
5 9, 9(a) à 9(n), 10, 10(a) à 10(z), 10(aa), 10(bb), 11(i), 11(k), 11(l), 29, 32, 35 et 36.

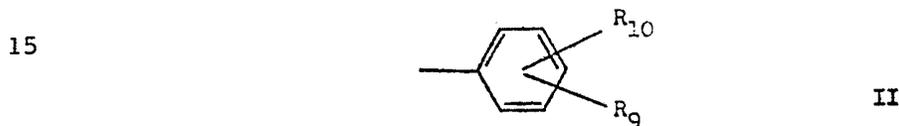
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I):



dans laquelle $n = 0$ ou 1 ;

dans laquelle, lorsque $n = 0$, R_1 représente un groupe alcoyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, un groupe cycloalcoyle en C3 à C7, un groupe cycloalcoylalcoyle dans lequel le groupe cycloalcoyle est en C3 à C6 et le groupe alcoyle est en C1 à C3, un groupe alcényle ou un groupe alcynyle en C2 à C6, ou un groupe de formule (II):



dans laquelle R_9 et R_{10} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, un radical halo, ou un groupe alcoxy en C1 à C3;

dans laquelle, lorsque $n = 1$, $R_1 = H$ ou un groupe alcoyle en C1 à C3;

R_2 représente H ou un groupe alcoyle en C1 à C3;

R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alcoyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C4, un groupe alcényle en C3 à C6, un groupe alcynyle en C3 à C6, un groupe cycloalcoyle dans lequel le noyau contient de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe de formule $R_{11}CO$ dans lequel $R_{11} = H$; ou, ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, R_3 et R_4 forment un hétérocycle éventuellement substitué conte-

nant 5 ou 6 atomes dans le noyau et contenant éventuellement d'autres hétéroatomes en plus de l'atome d'azote; R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe halo, un groupe trifluorométhyle, un groupe alcoyle en C1 à C3, un groupe alcoxy ou alcoylthio en C1 à C3, un groupe phényle ou, ensemble et avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés, R_5 et R_6 forment un second noyau benzénique qui peut être substitué par un ou plusieurs groupes halo, un groupe alcoyle ou alcoxy en C1 à C4 ou les substituants du second noyau benzénique, avec les deux atomes de carbone sur lesquels ils sont fixés, peuvent former un autre noyau benzénique; R_7 et R_8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H ou un groupe alcoyle en C1 à C3; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule (I) suivant la revendication 1, caractérisés en ce que $\underline{n} = 0$; R_1 représente un groupe alcoyle linéaire ou ramifié en C1 à C4, un groupe cycloalcoyle en C3 à C7, un groupe cycloalcoylméthyle dans lequel le noyau cycloalcoyle est en C3 à C6, ou un groupe de formule (II) dans lequel R_9 et $R_{10} = H$, fluoro ou méthoxy, et $R_2 = H$ ou méthyle;

3. Composés de formule (I) suivant la revendication 2, caractérisés en ce que R_1 représente un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec.butyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyl, cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle ou phényle.

4. Composés de formule (I) suivant la revendication 1, caractérisés en ce que $\underline{n} = 1$, $R_1 = H$ ou méthyle et $R_2 = H$.

5. Composés de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que R_3 et $R_4 = H$, méthyle, éthyle ou formule.

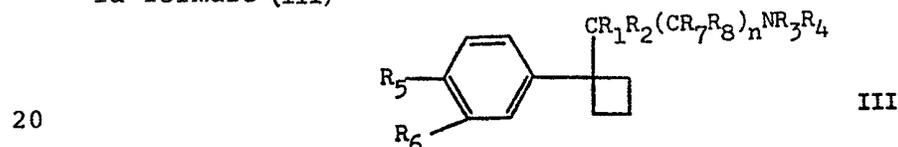
6. Composés de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que, ensemble et avec l'atome d'azote sur lequel ils sont fixés, R_3 et R_4

forment un hétérocycle contenant un atome d'azote et 4 ou 5 atomes de carbone qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoyle, ou un hétérocycle contenant un second atome d'azote qui est éventuellement alcoylé
 5 ou un hétérocycle contenant une ou plusieurs doubles liaisons.

7. Composés de formule (I) caractérisés en ce que R_5 et $R_6 = H$ ou un groupe fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluorométhyle, méthyle, méthoxy,
 10 phényle, ou, ensemble et avec les atomes de carbone sur lesquels ils sont fixés R_5 et R_6 forment un second noyau benzénique éventuellement substitué par un groupe halo.

8. Composés de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications 1, 4, 5, 6 et 7, caractérisés en ce que
 15 $R_7 = H$, méthyle ou éthyle et $R_8 = H$.

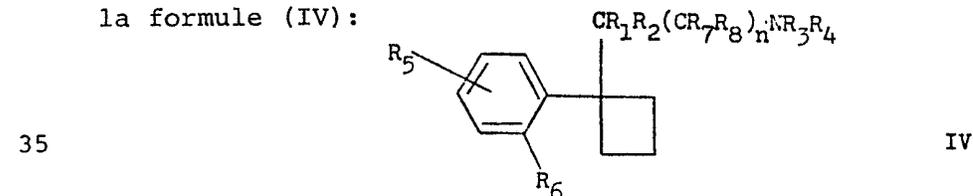
9. Composés suivant la revendication 1, répondant à la formule (III)



dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ et n sont tels que définis à la revendication 1.

10. Composés suivant la revendication 9, caractérisés en ce que R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent H ou un groupe fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluorométhyle, méthyle, méthoxy, phényle ou, ensemble et avec les atomes de carbone sur lesquels ils sont fixés, R_5 et R_6 forment un second noyau benzénique
 30 éventuellement substitué par un groupe chloro.

11. Composés suivant la revendication 1, répondant à la formule (IV):



dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_8$ et n sont tels que définis à la revendication 1 et R_6 représente un groupe fluoro ou méthyle.

5 12. Composés de formule (IV) suivant la revendication 11, caractérisés en ce que $R_5 = H$ ou un groupe fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluorométhyle, méthyle, méthoxy ou phényle et R_6 représente un groupe fluoro ou méthyle.

13. Composés de formule (I) qui sont:

- 10 la 1- \int 1-(4-chlorophényl) cyclobutyl/butylamine ,
 la N,N-diméthyl-1- \int 1-(4-chlorophényl) cyclobutyl/butylamine ,
 la N-méthyl-1- \int 1-(3,4-dichlorophényl) cyclobutyl/butylamine ,
 15 la N,N-diméthyl-1- \int 1-(3,4-dichlorophényl) cyclobutyl/
 butylamine ,
 la N-méthyl-1- \int 1-(4-chlorophényl) cyclobutyl/3-méthyl-
 butylamine ,
 20 la N,N-diméthyl-1- \int 1-(4-chlorophényl) cyclobutyl/3-
 méthylbutylamine ,
 la N,N-diméthyl-1- \int 1-(3,4-dichlorophényl) cyclobutyl/
 3-méthylbutylamine ,
 la 1- \int 1-(3,4-dichlorophényl) cyclobutyl/éthylamine ,
 25 la N,N-diméthyl-1- \int 1-(3,4-dichlorophényl) cyclobutyl/
 éthylamine ,
 la α \int 1-(4-chlorophényl) cyclobutyl/benzylamine, et

leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications précédentes.

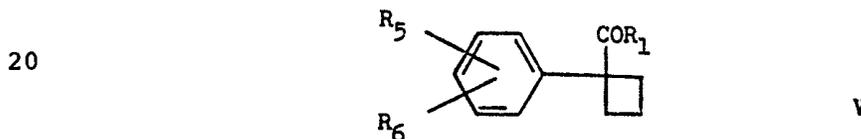
5 15. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (III) suivant la revendication 9 ou 10.

16. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (IV) suivant la revendication 11 ou 12.

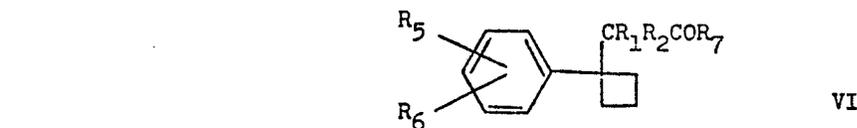
10 17. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 14, 15 ou 16, sous forme de doses unitaires.

18. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé suivant la revendication 13.

19. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1, consistant à soumettre à une amidation réductrice une cétone de formule (V):

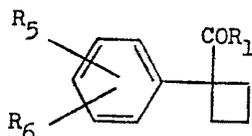


25 afin d'obtenir un composé dans lequel $\underline{n} = 0$; $R_2 = H$; $R_4 = CHO$ et R_1 , R_5 et R_6 sont tels que définis à la revendication 1, ou une cétone ou un aldéhyde de formule (VI):



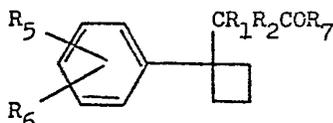
30 afin d'obtenir un composé dans lequel $\underline{n} = 1$; $R_4 = CHO$, $R_8 = H$ et R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis à la revendication 1.

35 20. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1, consistant à soumettre à une amination réductrice une cétone de formule (V):



V

5 afin d'obtenir un composé dans lequel $\underline{n} = 0$; $R_2 = H$ et R_1 , R_5 et R_6 sont tels que définis à la revendication 1, ou une cétone ou un aldéhyde de formule (VI):

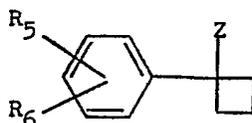


10

VI

afin d'obtenir un composé dans lequel $\underline{n} = 1$; $R_8 = H$ et R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et R_7 sont tels que définis à la revendication 1.

15 21. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1, consistant à réduire un composé de formule (VII):



20

VII

dans lequel:

- a) Z représente un groupe de formule $-CR=NOH$ ou un de ses esters ou éthers, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 0$ et R_2 , R_3 et $R_4 = H$;
- 25 b) Z représente un groupe de formule $-CR_1=NR_3$, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 0$ et R_2 et $R_4 = H$;
- c) Z représente un groupe de formule $-CR_1=NY$ dans lequel Y représente un fragment contenant un métal dérivant d'un réactif organométallique, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 0$ et R_2 , R_3 et $R_4 = H$;
- 30 d) Z représente un groupe de formule $-CR_1R_2CN$, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 1$ et R_3 , R_4 , R_7 et $R_8 = H$;
- 35 e) Z représente un groupe de formule $-CR_1R_2CR_7=NOH$ ou un de ses esters ou éthers, afin d'obtenir un composé de

formule (I) dans lequel $\underline{n} = 1$ et R_3, R_4 et $R_8 = H$;

f) Z représente un groupe de formule $-CR_1R_2CR_7=NR_3$,

afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel

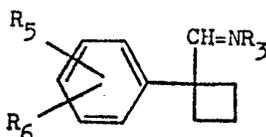
$\underline{n} = 1$ et R_4 et $R_8 = H$;

5 g) Z représente un groupe de formule $-CR_1R_2CR_7=NY$ dans lequel Y représente un fragment contenant un métal dérivant d'un réactif organométallique, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 1$ et R_3, R_4 et $R_8 = H$;

h) Z représente un groupe de formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$,
10 afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 1$ et R_7 et $R_8 = H$.

22. Procédé suivant la revendication 21, caractérisé en ce que Y représente MgBr ou Li.

23. Procédé de préparation de composés de formule (I)
15 suivant la revendication 1, consistant (a) à faire réagir un réactif organométallique avec une imine de formule (VIII):



VIII

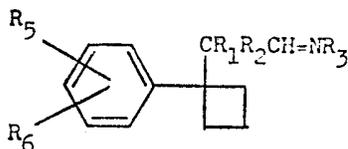
20

et (b) à hydrolyser le produit résultant, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 0$.

24. Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que le réactif organométallique est un réactif de
25 Grignard répondant à la formule R_1MgBr ou un composé organique de lithium répondant à la formule R_1Li .

25. Procédé de préparation de composés de formule (I)
suivant la revendication 1, consistant (a) à faire réagir
un réactif organométallique avec une imine de formule (IX)

30

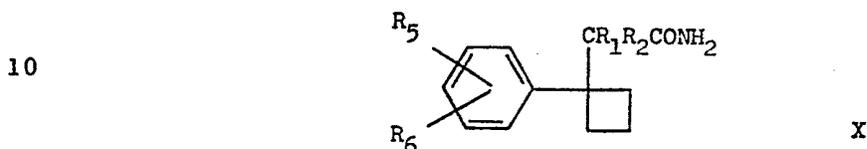


IX

35 et (b) à hydrolyser le produit résultant, afin d'obtenir un composé de formule (I) dans lequel $\underline{n} = 1$.

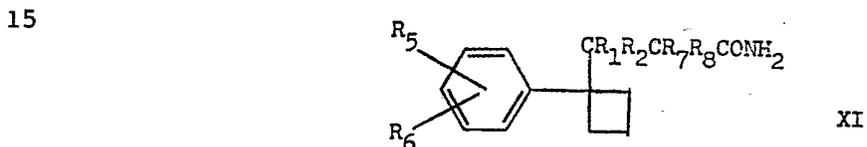
26. Procédé suivant la revendication 25, caractérisé en ce que le réactif organométallique est un réactif de Grignard répondant à la formule R_7MgBr ou un composé organique de lithium répondant à la formule R_7Li .

5 27. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1, consistant à effectuer le réarrangement par décarboxylation de (a) un amide de formule (X):



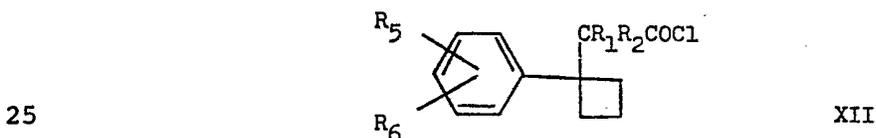
afin d'obtenir une amine dans laquelle $\underline{n} = 0$;

(b) un amide de formule (XI):



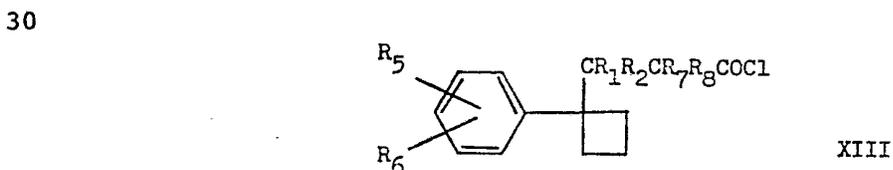
afin d'obtenir une amine dans laquelle $\underline{n} = 1$;

20 (c) un azide d'acyle obtenu par réaction d'azoture de sodium sur un chlorure d'acide de formule (XII):



afin d'obtenir une amine dans laquelle $\underline{n} = 0$;

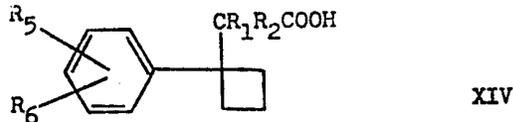
(d) un azide d'acyle obtenu par réaction d'azoture de sodium sur un chlorure d'acide de formule (XIII):



35 afin d'obtenir une amine dans laquelle $\underline{n} = 1$.

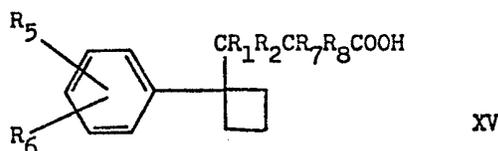
28. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1, consistant à faire réagir de l'acide azothydrique sur (a) un acide carboxylique de formule (XIV):

5



afin d'obtenir une amine dans laquelle $\underline{n} = 0$
10 ou (b) un acide carboxylique de formule (XV)

15



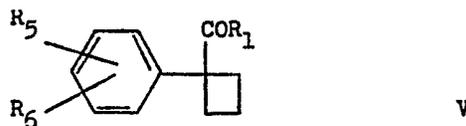
afin d'obtenir une amine dans laquelle $\underline{n} = 1$.

29. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1 dans lesquels $R_4 = H$, consistant à hydrolyser un composé de formule (I) dans lequel
20 $R_4 = CHO$.

30. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1, dans lesquels $R_4 = \text{méthyle}$, consistant à réduire un composé de formule (I) dans lequel
25 $R_4 = CHO$.

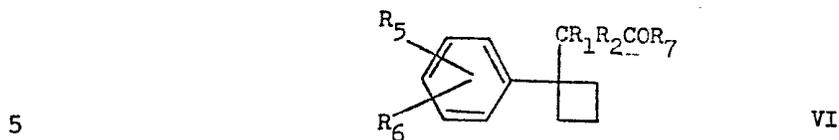
31. Procédé de préparation de composés de formule (I) suivant la revendication 1 dans lesquels R_3 et/ou R_4 ne représentent pas de l'hydrogène, consistant à convertir un composé de formule (I) dans lequel R_3 et/ou $R_4 = H$ en le composé cherché.

30 32. Composés de formule (V)



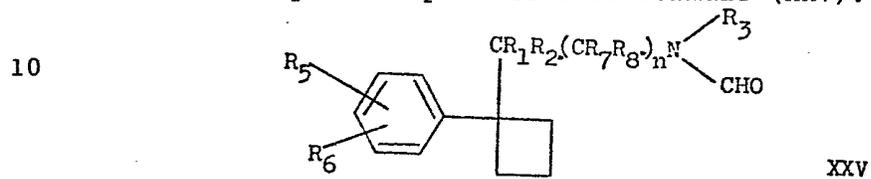
35 dans lesquels R_1 , R_5 et R_6 ont les significations précitées sous réserve que lorsque $R_1 = \text{méthyle}$ ou éthyle R_5 ne représente pas un atome d'hydrogène.

33. Composés de formule (VI)



dans lesquels R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et R_7 ont les significations précitées.

34. Composés répondant à la formule (XXV):



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et n ont les significations définies à la revendication 1.