

**Dérivés de phényléthyl amine et leur préparation.** (Invention : Josef SCHMITT.)

Société anonyme dite : ÉTABLISSEMENTS CLIN-BYLA résidant en France (Seine).

**Demandé le 30 juillet 1962, à 16<sup>h</sup> 21<sup>m</sup>, à Paris.**

Délivré par arrêté du 4 novembre 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 50 du 13 décembre 1968.)

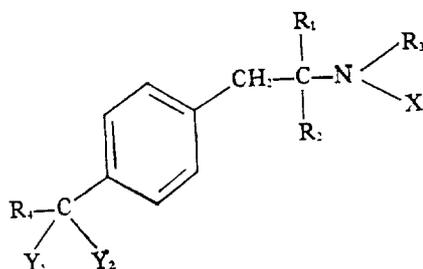
(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

On sait qu'un certain nombre de β-phényléthyl amines présentent des propriétés sympathomimétiques à des degrés divers et font preuve, notamment, d'une activité anorexigène en même temps que d'une activité cardio-vasculaire, en général une activité hypertensive.

La présente invention a été conçue, notamment, en vue de procurer de nouveaux dérivés de β-phényléthyl amine dont l'activité prédominante ou pratiquement exclusive est l'activité anorexigène.

Elle l'a été aussi en vue de procurer de nouveaux produits intermédiaires, en particulier pour l'accès par synthèse à des composés intéressants pour la thérapeutique.

En premier lieu, l'invention comprend les composés répondant à la formule



dans laquelle :

X désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alcoylique ou acylique ayant 1 à 5 atomes de carbone;

Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène ou, ensemble, un atome d'oxygène;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoylique ayant 1 à 5 atomes de carbone;

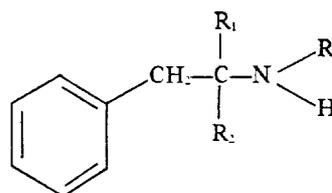
R<sub>4</sub> désigne un groupe alcoylique ayant 2 à 6 atomes de carbone.

Il s'agit donc d'amides cétones, d'amino-cétones et d'amines sans groupe carbonyle.

L'invention comprend aussi les sels que les composés basiques répondant à la formule pré-

cedente forment avec les acides minéraux et organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, en particulier les sels formés avec l'acide fumarique et l'acide maléique ainsi que les composés d'ammonium quaternaires donnés par celles des amines qui sont tertiaires.

Pour préparer les amides cétones, c'est-à-dire les composés pour lesquels X est un radical acylique d'acide alcanoïque tandis que Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent ensemble un atome d'oxygène, on peut, selon l'invention, faire réagir une amine de formule



et un dérivé fonctionnel (anhydre ou chlorure) d'acide alcanoïque ayant 1 à 5 atomes de carbone, de façon à provoquer une acylation à l'azote et faire réagir l'amide ainsi formée avec du chlorure d'acide R<sub>4</sub>-CO-Cl selon la technique de Friedel-Crafts.

Comme matières premières on peut utiliser, en particulier, l'amphétamine ou phényl-2 méthyl-1 éthylamine, la méthamphétamine ou (phényl-2 méthyl-1)-éthyl méthyl amine ou la méphentermine ou (phényl-2 diméthyl-1,1)-éthyl méthyl amine.

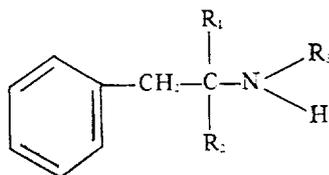
Lorsque le radical acylique à fixer sur l'atome d'azote et le radical acylique R<sub>4</sub>-CO à fixer en para sur le noyau sont les mêmes, on peut conduire les deux réactions indiquées ci-dessus sans interruption, c'est-à-dire introduire le catalyseur de Friedel-Crafts, par exemple du chlorure d'aluminium, dans le mélange réactionnel contenant du chlorure d'acide en excès par rapport aux nécessités de la première réaction pour que se déroule ensuite la seconde.

En pratique, on a trouvé qu'il était mieux, en particulier au point de vue du rendement, de bloquer, dans un premier temps, le groupe aminé par un radical acylique inférieur (de préférence propionyle) d'isoler le produit intermédiaire formé et de procéder, dans un deuxième temps, à l'acylation nucléaire suivant Friedel-Crafts. Pour exécuter cette deuxième étape, on a trouvé que la réaction se faisait au mieux si l'on prenait comme diluant soit un excès du réactif choisi (en l'occurrence le chlorure d'acyle correspondant au groupe acylique à introduire) soit un liquide inerte tel que l'éther de pétrole exempt de dérivés benzéniques et de composés insaturés ou le cyclohexane. Dans ces conditions la préparation se fait avec un rendement élevé.

Dans le cas où le groupe acylique à introduire par la réaction de Friedel-Crafts se différencie du groupe acylique à fixer à l'atome d'azote, on n'a jamais constaté de substitution d'un groupe par l'autre tant sur l'atome d'azote que sur le noyau.

Pour préparer des amino cétones on peut éliminer sélectivement le groupe acylique fixé à l'atome d'azote des amides cétones ci-dessus. A cet effet, on fait réagir les amides cétones soit avec du chlorhydrate de pyridine à une température élevée soit avec de la potasse dans un solvant, par exemple le diéthylène glycol, à la température du reflux.

On peut également préparer plus directement des amino cétones à partir d'une amine de formule



par acylation nucléaire avec un chlorure d'acide  $R_1-CO-Cl$  suivant la technique de Friedel-Crafts. Il est indispensable d'ajouter le chlorure d'aluminium à l'amine en premier afin de bloquer la fonction amine sous forme de complexe avec le chlorure d'aluminium. L'addition des réactifs dans l'ordre inverse, c'est-à-dire le chlorure d'acide avant le chlorure d'aluminium, provoquerait l'acylation à l'azote.

On utilise comme agent diluant un solvant inerte tel que l'éther de pétrole ou le cyclohexane. On a trouvé que la réaction se faisait au mieux à la température ordinaire ou à une température peu élevée (jusqu'à 60°).

Afin de parvenir aux amines sans groupe carbonyle, on peut réduire soit les amino cétones, soit directement les amides cétones. Dans ce dernier cas il y a intérêt à appliquer la réaction de Kishner-Wolff, soit avec la modification de Huang-Minlon qui utilise le diéthylène glycol, soit selon la technique à l'autoclave dans l'éthanol à

la même température. On a trouvé que la préparation des amines sans groupe carbonyle se faisait au mieux quand la réaction de réduction était suivie d'un entraînement à la vapeur d'eau surchauffée des amines formées à température de 150 à 200°.

Lorsque, par application de la réaction précédente, on obtient une amine secondaire, on peut la transformer en amine tertiaire par alcoylation.

L'invention comprend plus particulièrement les composés identifiés dans les tableaux suivants par la signification des symboles de la formule générale donnée au début.

## (A) Amides cétones :

TABLEAU I

$R_1$	$R_2$	$R_3$	X	$R_4$	Composé n°
$CH_3$	H	$CH_3$	$CO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	I
$CH_3$	H	$CH_3$	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	II
$CH_3$	H	$CH_3$	$CO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_3$	III
$CH_3$	H	$CH_3$	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_3$	IV
$CH_3$	H	H	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_3$	V
$CH_3$	H	H	$CO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_3$	VI
$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	VII
$CH_3$	H	H	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	VIII
$CH_3$	H	H	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	IX
$CH_3$	H	H	$CO-CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	X

## (B) Amino cétones :

TABLEAU II

$R_1$	$R_2$	$R_3$	X	$R_4$	Composé ou
$CH_3$	H	$CH_3$	H	$CH_2-CH_3$	XI
$CH_3$	H	$CH_3$	$CH_3$	$CH_2-CH_3$	XII
$CH_3$	H	$CH_3$	H	$CH_2-CH_2-CH_3$	XIII
$CH_3$	H	$CH_3$	H	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	XIV
$CH_3$	H	H	H	$CH_2-CH_3$	XV

Le composé XII a été préparé par perméthylation du composé XI, comme on le verra plus loin.

(C) Amines :

TABLEAU III

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	R <sub>4</sub>	Composé n°
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XVI 2 201 CB
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XVII 2 199 CB
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XVIII 2 200 CB
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XIX 2 458 CB
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XX 2 459 CB
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XXI 3 613 CB
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XXII 3 705 CB
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XXIII 3 756 CB
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	XXIV 3 769 CB

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter. Dans ces exemples, les températures d'ébullition indiquées sont, sauf mention spéciale, les températures du bain de chauffage au moment de l'ébullition.

*Exemple 1.* — N-[méthyl-1 (valéryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl N-valéryl amine (I).

A 14,9 g (0,1 mole) de méthamphétamine, on ajoute avec agitation et refroidissement, en 30 minutes, 60,25 g (0,5 mol.) de chlorure de valéryle. On enlève le bain froid et on ajoute en une heure, par petites fractions, 53 g (0,4 mol.) de chlorure d'aluminium anhydre et pulvérisé. On laisse deux heures à la température ambiante puis on verse sur un mélange de glace pilée et d'acide chlorhydrique. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, on lave la couche organique avec de l'eau puis avec une solution de carbonate de sodium et enfin avec de l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium, on évapore le solvant et on distille l'huile résiduaire (21,3 g; PE/0,1 mm = 180-210°) qui constitue le composé I.

*Exemple 2.* — N-[méthyl-1 (valéryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl N-propionyl amine (II).

(a) On maintient à reflux, pendant deux heures, un mélange d'une partie de méthamphétamine et de trois parties d'anhydride propionique. On concentre jusqu'à siccité et on distille l'huile résiduaire qui constitue l'amide propionique de la méthamphétamine PE/14 mm = 165-167° (température des vapeurs).

(b) A un mélange de 20,5 g (0,1 mol.) de l'amide ci-dessus et de 60,25g (0,5 mol.) de chlorure de valéryle, on ajoute peu à peu, en une heure, avec agitation et à l'abri de l'humidité, 53 g (0,4 mol.) de chlorure d'aluminium. On abandonne une nuit à la température ambiante puis on décompose le complexe et on sépare comme il est indiqué dans l'exemple 1. On distille à 180-205° sous 0,1 mm. On recueille 26,5 g d'une huile jaune constituant le composé II (rendement 91 %).

(c) A 240 g (1,8 mol.) de chlorure d'aluminium, on ajoute, en agitant, une solution de 123 g (0,6 mol.) de N-propionyl méthamphétamine dans 500 ml d'éther de pétrole. On laisse 15 minutes avec agitation puis on ajoute 79,8 g (0,66 mol.) de chlorure de valéryle dissous dans 100 ml d'éther de pétrole.

On chauffe au reflux pendant 15 heures. On décompose le complexe en versant sur de la glace et de l'acide chlorhydrique. On extrait avec de l'éther, on lave la couche organique avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant. On distille l'huile résiduaire. On obtient une huile jaune (141 g); PE/0,1 mm = 180-205°; rendement = 82 %. Ce produit est identique au produit obtenu selon le paragraphe b.

*Exemple 3.* — N-[méthyl-1 (butyryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl N-butyryl amine (III).

(a) En opérant comme il est indiqué dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de valéryle par du chlorure de butyryle en quantité correspondante, on obtient, avec un rendement de 50 %, une huile jaune (PE/0,1 mm = 150-170°) constituant le composé III;

(b) En opérant comme indiqué dans l'exemple 2b, mais en remplaçant l'amide propionique de la méthamphétamine par l'amide butyrique correspondante préparée suivant la même technique (PE/17 mm = 180-184°; température des vapeurs) et le chlorure de valéryle par le chlorure de butyryle on recueille, après distillation, un composé III identique à celui qui est décrit sous a avec un rendement de 82 %.

*Exemple 4.* — N-[méthyl-1 (propionyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl N-propionyl amine (IV).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de valéryle par du chlorure de propionyle en quantité correspondante, on prépare, avec un rendement de 42 %, le composé IV qui se présente sous la forme d'une huile jaune (PE/0,1 mm = 160-180°).

(b) En opérant comme indiqué dans l'exemple 2b mais en remplaçant le chlorure de valéryle par du chlorure de propionyle en quantité correspondante, on prépare le composé IV identique à celui obtenu selon a avec un rendement de 82 %.

*Exemple 5.* — N-[méthyl-1 (propionyl-4 phényl)-2 éthyl] N-propionyl amine (V).

(a) En opérant comme il est indiqué dans l'exemple 1 mais en remplaçant la méthamphétamine par de l'amphétamine en quantité correspondante et le chlorure de valéryle par du chlorure de propionyle en quantité correspondante, on obtient, avec un rendement de 38 %, le composé V sous forme d'une huile (PE/0,1 mm = 180-210°) qui cristallise dans l'éther de pétrole; PF = 84-85°.

(b) En opérant comme indiqué dans l'exemple 2b mais en remplaçant l'amide propionique de méthamphétamine par l'amide propionique de l'amphétamine en quantité correspondante et le chlorure de valéryle par du chlorure de propionyle en quantité correspondante on obtient, avec un rendement de 74,6 %, le composé V présentant les mêmes caractéristiques que sous a.

*Exemple 6.* — N-[méthyl-1 (butyryl-4 phényl)-2 éthyl] N-butryl amine (VI).

(a) En opérant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la méthamphétamine par de l'amphétamine en quantité correspondante et le chlorure de valéryle par du chlorure de butyryle en quantité correspondante on obtient, avec un rendement de 41 %, le composé VI sous la forme d'une huile jaune: PE/0,1 mm = 200-225°.

(b) En opérant comme indiqué dans l'exemple 2b mais en remplaçant l'amide propionique de méthamphétamine par l'amide butyrique de l'amphétamine (PE/15 mm = 185-187°, température des vapeurs) en quantité correspondante et en remplaçant le chlorure de valéryle par du chlorure de butyryle en quantité correspondante, on obtient, avec un rendement de 85 %, le composé VI, présentant les mêmes caractéristiques que sous a.

*Exemple 7.* — N-diméthyl-1,1 (valéryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl N-propionyl amine (VII).

(a) On chauffe à reflux pendant deux heures une partie de méphentermine dans trois parties d'anhydride propionique, on évapore l'excès jusqu'à siccité de réactif et on distille l'huile résiduaire. On recueille quantitativement une huile incolore (PE/33 mm = 182-184°, température des vapeurs) constituant l'amide propionique de la méphentermine.

(b) En opérant comme indiqué dans l'exemple 2 mais en remplaçant l'amide propionique de la méthamphétamine par de l'amide propionique de la méphentermine, on obtient, avec un rendement de 84 %, le composé VII sous la forme d'une huile (PE/0,1 mm = 170-190°).

*Exemple 8.* — N-[méthyl-1 (valéryl-4 phényl)-2 éthyl] N-propionyl amine (VIII).

En opérant comme indiqué dans l'exemple 2b mais en remplaçant l'amide propionique de la méthamphétamine par l'amide propionique de l'amphétamine en quantité correspondante, on obtient, avec un rendement de 82 %, le composé VIII sous la forme d'une huile jaune (PE/0,1 mm = 200-215°) qui cristallise dans un mélange

d'éther éthylique et d'éther de pétrole; PF = 90-91°.

*Exemple 9.* — N-[méthyl-1 (hexanoyl-4 phényl)-2 éthyl] N-propionyl amine (IX).

En opérant comme il est indiqué dans l'exemple 2b mais en remplaçant l'amide propionique de la méthamphétamine par l'amide propionique de l'amphétamine en quantité correspondante et le chlorure de valéryle par du chlorure d'hexanoyle en quantité correspondante, on obtient avec un rendement de 91 % le composé IX sous la forme d'une huile jaune (PE/0,1 mm = 205-220°) qui cristallise dans l'éther, PF = 75-76°.

*Exemple 10.* — N-[méthyl-1 (heptanoyl-4 phényl)-2 éthyl] N-propionyl amine (X).

En opérant comme indiqué dans l'exemple 2b mais en remplaçant l'amide propionique de la méthamphétamine par l'amide propionique de l'amphétamine en quantité correspondante et le chlorure de valéryle par du chlorure d'heptanoyle en quantité équivalente, on obtient avec un rendement de 78 % le composé X sous la forme d'une huile jaune (PE/0,1 mm = 220-240°) qui cristallise dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole; PF = 72-73°.

*Exemple 11.* — N-[méthyl-1 (propionyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XI).

(a) On chauffe à 220°, pendant deux heures 30, un mélange de 10 g du composé IV avec 30 g de chlorhydrate de pyridine anhydre. L'opération terminée, on traite par 4 volumes d'eau, on lave la solution avec de l'éther, on décante la couche aqueuse et on l'alcalinise par de la lessive de soude. On soumet l'huile formée à une extraction par de l'acétate d'éthyle, on lave la couche organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium, on évapore le solvant et on distille l'huile résiduaire (PE/0,3 mm = 140-155°; 6 g soit un rendement de 76 %) qui constitue le composé XI.

(b) On prépare le maléate acide du composé XI en traitant l'huile ci-dessus par la quantité calculée d'acide maléique. Recristallisé dans l'acétate d'éthyle, il fond à 102-103°.

*Exemple 12.* — N-[méthyl-1 (propionyl-4 phényl)-2 éthyl] N.N-diméthyl amine (XII).

(a) A 6,6 g d'acide formique à 98 % on ajoute peu à peu 4,4 g du composé XI puis, en une seule fois, 2,2 g de solution de formaldéhyde à 40 %; on chauffe 8 heures à reflux. L'opération terminée, on ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique à 50 % et on évapore sous vide jusqu'à obtention d'un résidu sirupeux. On reprend par de l'eau, on alcalinise par du carbonate de potassium solide, on extrait la base libérée avec de l'éther, on la lave avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium, on évapore le solvant et on distille le résidu (PE/0,2 mm = 120-130°; 4,2 g), constituant le composé XII.

(b) On obtient le fumarate acide en traitant la base XII par de l'acide fumarique, en quantité

calculée, dans de l'acétate d'éthyle, recristallisé dans de l'isopropanol, il se présente sous la forme de cristaux hygroscopiques (PF = 105-107°).

*Exemple 13.* — N-[méthyl-1 (butyryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XIII).

(a) En opérant comme il est indiqué dans l'exemple 11, mais en remplaçant le composé IV par le composé III, en quantité correspondante, on recueille le composé XIII sous la forme d'une huile (PE/0,2 mm = 130-150°).

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans de l'isopropanol; il fond à 138-140°.

*Exemple 14.* — N-[méthyl-1 (valéryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XIV).

(a) En opérant comme il est indiqué dans l'exemple 11 mais en remplaçant le composé IV par le composé II, en quantité correspondante, on obtient le composé XIV sous la forme d'une huile; PE/0,2 mm = 130-150°.

(b) On prépare le maléate acide dans l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans l'isopropanol; PF = 109-110°.

Dans cet exemple, on peut également remplacer le composé II par le composé I en quantité correspondante; toutefois, le rendement est plus faible.

*Exemple 15.* — [méthyl-1 (propionyl-4 phényl)-2] N-éthyl amine (XV).

(a) On chauffe à reflux, pendant huit heures, 5 g du composé V, 5 g de potasse et 20 ml de diéthylène glycol. L'opération terminée, on ajoute quatre volumes d'eau, on acidifie par de l'acide chlorhydrique dilué, on lave avec de l'acétate d'éthyle, on décante la couche aqueuse, on l'alcalinise par de la lessive de soude et on relargue avec du chlorure de sodium, la base qui se sépare sous la forme d'une huile. On l'extrait avec de l'éther, on lave la solution étherée avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium, on évapore le solvant et on distille l'huile résiduaire (PE/0,1 mm = 120-130°; 1,75 g) qui constitue le composé XV.

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans de l'isopropanol; PF = 155-157°.

*Exemple 16.* — N-[méthyl-1 (pentyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XVI; 2201 CB).

(a) Dans un autoclave à haute pression on introduit 2,3 g du composé XIV, 2 g de potasse solide, 2 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 % et 100 ml d'éthanol à 95°. On chauffe à 200° avec agitation pendant 6 heures. Après refroidissement, on évapore l'alcool, on traite le résidu par une solution saturée de chlorure de sodium, on extrait avec de l'éther l'huile relarguée, on lave la couche organique avec un peu d'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium, on évapore le solvant et on distille l'huile résiduaire (PE/0,2 mm = 110-120°; 1,6 g) qui constitue le composé XVI.

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther; PF = 106-108°.

(c) On prépare le maléate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans le même solvant, PF = 108-110°.

(d) On chauffe à reflux, pendant 1 heure 30, 7,1 g du composé I, 7,1 g de potasse, 30 ml de diéthylène glycol et 8 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 %, puis on élève la température du mélange à 200-220° en distillant peu à peu l'eau qui s'est formée (durée de l'opération 6 heures). Après refroidissement, on ajoute 4 volumes d'une solution saturée de chlorure de sodium, on soumet l'huile relarguée à une extraction avec de l'éther, on décante la solution étherée et on l'épuise avec une solution aqueuse à 10 % d'acide acétique. On sépare la solution aqueuse et on l'alcalinise avec de l'ammoniac, on extrait à l'éther et on lave la solution étherée avec de l'eau, on sèche, on évapore le solvant et on distille l'huile résiduaire (PE/0,2 mm = 110-120°; 3,9 g) qui constitue le composé XVI, identifié au précédent par la préparation de son maléate et de son fumarate.

(e) En opérant comme indiqué sous d mais en remplaçant le composé I par le composé II en quantité correspondante, on recueille la base XVI avec un rendement de 74 %.

(f) On chauffe au reflux avec agitation, pendant 3 heures 193,5 g d'acéto-cétone XIV, 186,5 g d'hydrate d'hydrazine et 186,5 g de potasse caustique dans 1650 ml de diéthylène glycol.

On munit alors l'appareil d'un dispositif à entraînement continu et on chauffe à une température plus élevée de façon que l'amine formée soit entraînée par l'eau contenue dans le mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation. Pour obtenir une vitesse d'entraînement suffisante il est nécessaire d'éliminer une partie de l'eau du mélange réactionnel de façon que la température intérieure atteigne 170-175°.

Lorsque l'entraînement est terminé, on extrait l'huile avec de l'éther de pétrole, on lave la solution organique avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant au bain-marie sous vide. On obtient un liquide incolore (181 g). Le rendement est pratiquement quantitatif. Ce liquide distille entre 100-105° sous 0,1 mm. Le 2201 CB obtenu par ce procédé a été identifié aux produits obtenus ci-dessus par la préparation de son maléate et de son fumarate.

*Exemple 17.* — N-[méthyl-1 (propyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XVII; 2199 CB).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16a mais en remplaçant le composé XIV par le composé XI en quantité correspondante on obtient, avec un rendement de 78 %, une base incolore (PE/0,1 mm = 90-110°) qui constitue le composé XVII.

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther. PF = 115-116°.

(c) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé IV en quantité correspondante, on obtient la base XVII identique à la précédente, avec un rendement de 81 %.

*Exemple 18.* — N-[méthyl-1 (butyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XVIII; 2200 CB).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*a*, mais en remplaçant le composé XIV par le composé XIII en quantité correspondante, on obtient le composé XVIII sous la forme d'une huile incolore (PE/0,1 mm = 110-115°; rendement 59 %).

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther sec; PF = 110-111°.

(c) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé III en quantité correspondante, on obtient le composé XVIII identique à celui qui est décrit sous 18*a*, avec un rendement de 71 %.

*Exemple 19.* — N-[méthyl-1 (valéryl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XIV).

A une suspension de 400 g (3 mol.) de chlorure d'aluminium anhydre pulvérisé dans 600 ml de cyclohexane, on ajoute, avec agitation, une solution de 149 g (1 mol.) de méthamphétamine dans 200 ml de cyclohexane. Après l'introduction, on laisse 15 minutes avec agitation puis on introduit 151 g (1,25 mol.) de chlorure de valéryle dissous dans 200 ml de cyclohexane en maintenant la température entre 20 et 25°. On laisse ensuite 15 heures avec agitation à la température ambiante. On décompose le complexe sur de la glace et on sépare la couche aqueuse qu'on alcalinise par de la soude jusqu'à redissolution de l'aluminate. On extrait avec de l'éther l'huile libérée, on lave la solution organique avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de sodium. On évapore le solvant au bain-marie et on distille l'huile résiduaire. On obtient un liquide jaunâtre (193,5 g); PE/0,1 mm = 125-140°; rendement = 83 %.

Ce produit est identique au produit obtenu selon l'exemple 14 par saponification de l'amide cétone correspondante.

*Exemple 20.* — [méthyl-1 (propyl-4 phényl)-2] éthylamine (XIX; 2458 CB).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé V en quantité correspondante, on obtient le composé XIX sous la forme d'une huile incolore (PE/15 mm = 135-150°; rendement 67 %).

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans de l'isopropanol; PF = 172-173°.

*Exemple 21.* — [méthyl-1 (butyl-4 phényl)-2] éthylamine (XX; 2459 CB).

(a) En opérant comme il est indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé VI en quantité correspondante, on obtient le composé XX, avec un rendement de 71 %, sous la forme d'une huile incolore; PE/0,05 mm = 100-110°.

(b) On prépare le fumarate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans de l'isopropanol; PF = 175-176°.

*Exemple 22.* — N-[diméthyl-1.1 (pentyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine (XXI; 3613 CB).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé VII en quantité correspondante, on obtient le composé XXI, avec un rendement de 70 %, sous la forme d'une huile incolore; PE/0,05 mm = 94-100°.

(b) On prépare le maléate acide dans de l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans le même solvant, il fond à 129-131°.

*Exemple 23.* — [méthyl-1 (pentyl-4 phényl)-2] éthyl amine (XXI; 3705 CB).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé VIII en quantité équivalente, on obtient le composé XXII sous la forme d'une huile incolore; PE/0,1 mm = 95-105°; rendement = 88 %.

(b) On prépare le maléate acide dans l'acétate d'éthyle et on le recristallise dans l'éther isopropylique, PF = 95-96°.

*Exemple 24.* — [méthyl-1 (hexyl-4 phényl)-2] éthyl amine (XXIII; 3756 CB).

(a) En opérant comme indiqué dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé IX en quantité équivalente, on obtient le composé XXIII sous la forme d'une huile incolore; PE/0,1 mm = 102-109°; rendement = 87 %.

(b) On prépare le fumarate acide dans l'isopropanol et on le recristallise dans l'éthanol; PF = 164-165°.

*Exemple 25.* — [méthyl-1 (heptyl-4 phényl)-2] éthyl amine (XXIV; 3769 CB).

(a) En opérant comme dans l'exemple 16*d* mais en remplaçant le composé I par le composé X en quantité équivalente, on obtient le composé XXIV sous la forme d'une huile incolore; PE/0,1 mm = 105-115°, rendement = 90 %.

(b) On prépare le maléate acide dans l'éther isopropylique et on le recristallise dans le même solvant; PF = 99-100°.

#### RÉSUMÉ

La présente invention comprend notamment:

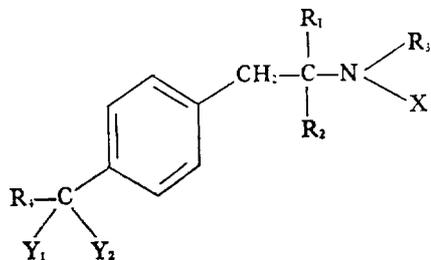
1° A titre de produits industriels nouveaux:

a. Les composés répondant à la formule

(Voir formule page suivante)

dans laquelle:

X désigne un atome d'hydrogène, ou un groupe alcoylique ou acylique ayant 1 à 5 atomes de carbone;



Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène ou, ensemble, un atome d'oxygène;

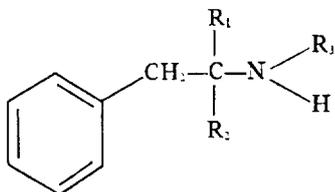
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoylique ayant 1 à 5 atomes de carbone;

R<sub>4</sub> désigne un groupe alcoylique ayant 2 à 6 atomes de carbone;

Plus spécialement ceux de ces composés qui ne comportent pas de groupe carbonyle, en particulier la N-[méthyl-1 (pentyl-4 phényl)-2 éthyl] N-méthyl amine;

b. Les sels que forment les composés spécifiés sous a avec les acides minéraux et organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, en particulier les sels formés avec l'acide fumarique et l'acide maléique, ainsi que les composés d'ammonium quaternaires donnés par celles des amines qui sont tertiaires et l'application des amines sans groupe carbonyle, spécifiées sous a, plus spécialement de la dernière nommée comme constituants de médicaments anorexigènes.

2° Un procédé de préparation des amides cétones spécifiées sous a, c'est-à-dire des composés pour lesquels X est un radical acylique d'acide alcanoïque tandis que Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent ensemble un atome d'oxygène, procédé suivant lequel on fait réagir une amine de formule



et un dérivé fonctionnel (anhydride ou chlorure) d'acide alcanoïque ayant 1 à 5 atomes de carbone, de façon à provoquer une acylation à l'azote et on fait réagir l'amide ainsi formée avec du chlorure d'acide R<sub>4</sub>-CO-Cl selon la technique de Friedel-Crafts.

3° Des modes d'exécution du procédé spécifié sous 2° présentant les particularités suivantes prises séparément ou selon les diverses combinaisons possibles :

a. Comme matière première, on utilise l'amphétamine ou phényl-2 méthyl-1 éthylamine, la méthamphétamine ou (phényl-2 méthyl-1)-éthyl méthyl amine ou la méphentermine ou (phényl-2 diméthyl-1.1)-éthyl méthyl amine;

b. On fait réagir l'amine de départ avec le chlorure d'acide choisi pour l'acylation à l'azote puis on ajoute au milieu réactionnel du catalyseur de Friedel-Crafts dans les conditions propres au déroulement de cette nouvelle réaction, afin d'effectuer l'acylation nucléaire avec le même chlorure d'acide;

c. Après l'acylation à l'azote on isole l'amine ainsi acylée et on conduit la réaction de Friedel-Crafts en présence d'un excès du chlorure d'acide choisi pour l'acylation nucléaire.

4° Des procédés de préparation d'amino cétones répondant à la formule donnée sous 1a suivant lesquels, respectivement :

a. On soumet des amides cétones répondant à cette formule à une désacylation avec du chlorhydrate de pyridine à une température élevée ou encore avec de la potasse dans un solvant, par exemple le diéthylène glycol à la température du reflux;

b. On soumet directement des amines de formule convenable à l'acylation nucléaire avec un chlorure d'acide R<sub>4</sub> CO Cl dans les conditions de Friedel-Crafts, la fonction amine libre ayant été préalablement bloquée par formation d'un complexe avec le chlorure d'aluminium.

5° Un procédé de préparation d'amines sans groupe carbonyle répondant à la formule indiquée sous 1°, procédé suivant lequel on réduit, en particulier par application de la réaction de Kishner-Wolff, des amides cétones ou des amino cétones correspondantes, notamment celles qui ont été préparées selon 2° et 3° ou selon 4°, respectivement, le cas échéant avec alcoylation après réduction lorsqu'on veut rendre tertiaires les amines qui ne le seraient pas encore.

Société anonyme dite :

ÉTABLISSEMENTS CLIN-BYLA

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)