

GUIDE DE LECTURE

I - FAITS

- 7 mars 1961 --- La Société American Cyanamid dépose une demande de brevet spécial de médicament (délivré sous le n° 967 M). La description indique l'action du produit comme agent de lutte contre la tuberculose.
- --- Les Laboratoires Sobio fabriquent un produit voisin.
- --- American Cyanamid, demandeur, assigne Sobio, défendeur, en contrefaçon.
 - Sobio réplique * par voie de défense en excipant de la nullité du brevet n° 967 M par application de l'art. 5-2° D 30-5-1960 ;
 - * par voie de demande reconventionnelle en demande de licence obligatoire de l'art. 32 de la loi du 2. 1. 1968.
- --- T.G.I. Paris fait droit à l'exception de nullité.
- --- American Cyanamid fait appel.
- 20 mai 1972 --- Cour d'appel de Paris confirme le jugement.
- --- American Cyanamid forme un pourvoi en cassation.
- 4 janvier 1974 --- La chambre commerciale de la Cour de cassation rejette le pourvoi.

II - LE DROITA) PROBLEME1°) Prétentions des Partiesa) Demandeur en nullité

La Société des Laboratoires Sobio prétend que le brevet spécial de médicament n° 967 M appartenant à American Cyanamid doit être annulé, car ne satisfait pas à l'exigence de l'art. 5 - 2° du décret du 30 mai 1960 (texte d'application de l'ordonnance de 1959 créant le brevet spécial de médicament), imposant l'indication, à peine de nullité, de propriétés pharmacologiques du produit, entendues comme l'action exercée par une substance pour guérir ou prévenir telle maladie (le brevet litigieux contenait l'indication de l'action du produit comme agent de lutte contre la tuberculose).

b) Défendeur en nullité

American Cyanamid soutient que l'exigence est satisfaite, les propriétés pharmacologiques exigées s'entendant de :

"les actions physiologiques ou les perturbations des mécanismes physiologiques y compris la toxicité éventuelle, qu'une drogue exerce sur un être vivant avec lequel elle est mise en contact et qui sont dues à l'emploi du médicament". (Le brevet litigieux ne contenait pas une telle indication).

2°) Enoncé

Que faut-il entendre par "propriétés pharmacologiques" exigées par l'art. 5 - 2° du décret du 30. 5. 1960 ?.

B) SOLUTION1°) Enoncé

"La Cour d'appel retient que, selon le texte précité, les mots "application thérapeutique" visent l'emploi du produit dans des conditions déterminées pour guérir une maladie ou en atténuer les effets et que par "propriétés pharmacologiques" il faut entendre les actions physiologiques ou les perturbations des mécanismes physiologiques, y compris la toxicité

éventuelle, qu'une drogue exerce sur un être vivant avec lequel elle est mise en contact et qui sont dues à l'emploi du médicament ; qu'elle énonce ensuite, exactement que, le brevet se borne à mentionner que les médicaments décrits "peuvent être très utiles dans le traitement des infections causées par les bacilles tuberculés", "sont utiles comme ingrédients actifs dans les compositions utilisables dans le traitement de la tuberculose" et que l'invention a pour objet à titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, les substances revendiquées ; que la Cour d'appel ne s'est nullement contredite en considérant que le brevet s'il mentionne une application thérapeutique, ne fournit aucune indication sur une quelconque propriété pharmacologique".

2°) Commentaire

Le présent arrêt a été rendu à propos d'un titre demandé avant l'entrée en vigueur de la loi du 2. 1. 1968, qui supprime le brevet spécial de médicament. Les médicaments sont désormais couverts par les titres de droit commun prévus par la loi du 2. 1. 1968.

Il est donc intéressant d'apprécier la valeur de la décision d'une part, dans le contexte de l'ordonnance de 1959 (I) et, d'autre part, dans le contexte de la loi actuelle (II).

- I - VALEUR DE LA DECISION DANS LE CONTEXTE DE L'ORDONNANCE DE 1959

L'appréciation doit être portée d'une part sur le contenu de l'exigence de l'indication des propriétés pharmacologiques, tel qu'il est défini par l'arrêt (a), puis sur la sanction de l'exigence (b).

A) Contenu de l'exigence

Le présent procès a eu le mérite d'amener la Cour de cassation à préciser la définition des propriétés pharmacologiques. La décision rendue, présente, de ce point de vue, la netteté d'un arrêt de principe. Il ne suffit, donc pas que la description d'un brevet spécial médicaments indique l'action du produit dans le traitement d'une maladie ; il faut qu'elle précise les mécanismes physiologiques par lesquels cette action thérapeutique se réalise.

Cette interprétation semble bien conforme au texte de l'art. 5-2° du décret du 30. 5. 1960, qui impose l'indication des propriétés pharmacologiques et d'au moins une application thérapeutique. Le texte marque la volonté de distinguer les deux mentions, et on ne peut donc les fondre l'une dans l'autre. Le législateur s'est montré plus exigeant à cet égard qu'à celui des brevets d'invention ordinaires qui ne doivent pas, nécessairement, divulguer les modes d'action (physique ou chimique) par lesquels se réalise l'effet technique de l'invention. Le déposant a droit au brevet même s'il ignore les fondements scientifiques de l'invention.

En matière de médicaments, la protection semble réservée à des inventions reposant sur une recherche plus poussée. Le déposant doit faire état des expériences de laboratoire établissant les modes d'action du produit. Le souci de protection de la santé publique est ici évident.

B) Sanction de l'exigence

Si le contenu de l'exigence paraît justifié, sa sanction peut paraître sévère, puisque le texte impose d'annuler le brevet ne comportant pas l'indication des propriétés pharmacologiques du médicament. Ayant constaté le défaut de cette mention dans le texte du brevet litigieux, la Cour ne peut, donc, qu'approuver l'annulation du titre.

La sévérité de la sanction prévue par le législateur montre bien qu'il ne considérait pas cette exigence comme une simple règle de forme, mais comme la preuve de la valeur scientifique du médicament. Sous le régime ancien, la nullité était, d'ailleurs, la seule sanction possible puisque l'administration n'avait pas le pouvoir de prononcer le rejet de la demande.

- II - VALEUR DE LA DECISION DANS LE CONTEXTE DE LA LOI DU 2. 1. 1968

La loi de 1968 ayant supprimé le brevet spécial de médicaments, la présente décision conserve-t-elle une valeur autre qu'historique ? Le problème se pose-t-il dans les mêmes termes quant au contenu de l'exigence (a) et quant à sa sanction (b).

A) Contenu de l'exigence

Le contenu de la description de l'invention est réglementé par l'article 7 du décret du 5 décembre 1968. Son alinéa 3 précise :

"lorsque l'invention porte sur un médicament, la description mentionne : 1°) Sous le d) prévu à l'alinéa 1er ci-dessus, l'indication des propriétés pharmacologiques et d'au moins une application thérapeutique, diététique ou de diagnostic du médicament décrit".

L'alinéa 2 dispose que les indications prévues au d) de l'alinéa 1er ont un caractère obligatoire.

Tout comme sous le régime ancien, la demande de brevet portant sur un médicament doit contenir, dans la description, l'indication des propriétés pharmacologiques. Le contenu de l'exigence demeurant inchangé, la définition des propriétés pharmacologiques demeure telle qu'elle a été précisée par l'arrêt du 4 février 1974. De ce point de vue, la décision garde donc toute sa valeur.

B) Sanction de l'exigence

Quelle est la sanction qui s'attache à l'inobservation de l'une des mentions exigées par l'article 7 du décret du 5 décembre 1968 ? Y-a-t-il une sanction a priori ou /et une sanction a priori ?

* Sanction a priori

Le décret du 5 décembre 1968 est venu préciser l'article 13 de la loi du 2 janvier 1968, quant aux conditions et formes dans lesquelles doivent être présentées les demandes de brevet. Or, les exigences de cet article 13 sont sanctionnées par l'article 16-1°, qui prévoit le rejet de toute demande qui ne satisfait pas aux conditions visées.

Constatant le défaut d'indication, dans la description d'un brevet portant sur un médicament, de ses propriétés pharmacologiques, l'administration doit donc prononcer le rejet de la demande, selon la procédure prévue à l'article 29 du décret du 5 décembre 1968.

* Sanction a posteriori

La sanction postérieure à la délivrance du titre ne pourrait consister que dans l'annulation de celui-ci. L'annulation doit cependant être autorisée par un texte de loi. Y-a-t-il un texte permettant d'annuler un brevet pour non respect de l'exigence de l'article 7, al. 2, 1° du décret du 5 décembre 1968.

Les cas de nullité sont prévus, limitativement, par l'article 49 de la loi du 2. 1. 1968. Il peut s'agir :

- de l'inobservation des conditions posées par les articles 6 à 12. Les formalités imposées par l'article 13 ne sont donc pas sanctionnées par l'annulation du titre ;
- de l'insuffisance de description.

Pour obtenir l'annulation, il faudrait, donc, démontrer, que le défaut d'indication des propriétés pharmacologiques rend la description insuffisante, en ce qu'elle ne permet pas à l'homme de l'art de reproduire l'invention. Une telle démonstration nous paraît, à première vue, pour le moins difficile ... Il ne semble donc pas que l'exigence de l'indication des propriétés pharmacologiques puisse, comme sous le régime ancien, être sanctionnée par la nullité. Sur ce point, l'arrêt commenté n'a donc plus qu'un intérêt historique.

BREVETS D'INVENTION. — Brevet spécial de médicament. — Mentions obligatoires. — Propriété pharmacologique. — Définition.

L'arrêt qui retient, d'une part, que les « propriétés pharmacologiques » dont la mention est exigée dans les brevets spéciaux de médicaments par l'article 5-2° du décret du 30 mai 1960, sont les actions ou perturbations physiologiques, y compris la toxicité éventuelle, dues à l'emploi du médicament, et qui énonce d'autre part, que le brevet invoqué se borne à indiquer l'utilité du médicament décrit, dans le traitement de la tuberculose, ne se contredit pas et ne dénature pas le brevet en le déclarant nul pour défaut de mention d'une propriété pharmacologique.

4 janvier 1974.

Rejet.

Sur le moyen unique :

Attendu qu'il est fait grief à l'arrêt confirmatif attaqué (Paris, 20 mai 1972) d'avoir déclaré nul le brevet spécial de médicament, n° 967 M, demandé le 7 mars 1961, par la société American Cyanamid Company, au motif qu'aucune propriété pharmacologique d'appel n'y est relatée, alors, selon le pourvoi que, « la Cour ayant reconnu que les propriétés pharmacologiques que la loi impose d'indiquer sont celles qui sont en relation avec l'application thérapeutique, et qu'il suffit d'énoncer l'action exercée par une substance pour guérir ou prévenir telle maladie, et ayant admis que le brevet en cause mentionnait l'utilité du composé dans le traitement des infections causées par les bacilles tuberculés, ainsi que son action comme agent de lutte contre la tuberculose, ne pouvait, sans se contredire et sans le dénaturer, refuser toute protection au brevet qui indiquait expressément qu'il était utilisable dans le traitement de la tuberculose, ou dans celui des infections causées par les bacilles tuberculés, ce brevet ayant ainsi mentionné à la fois l'application thérapeutique et les propriétés pharmacologiques en relation avec cette application;

Mais attendu qu'après avoir rappelé qu'aux termes de l'article 5-2° du décret du 30 mai 1960 les brevets de médicaments doivent indiquer à peine de nullité les propriétés pharmacologiques du produit et, au moins, une application thérapeutique diététique ou du diagnostic et considéré que les propriétés pharmacologiques ainsi visées sont celles en relation directe avec l'application thérapeutique mentionnée au brevet, la Cour d'appel retient que, selon le texte précité, les mots « application thérapeutique » visent l'emploi du produit dans des conditions déterminées pour guérir une maladie ou en atténuer les effets et que par « propriétés pharmacologiques » il faut entendre les actions physiologiques ou les perturbations des mécanismes physiologiques, y compris la toxicité éventuelle, qu'une drogue exerce sur un être vivant avec lequel elle est mise en contact et qui sont dues à l'emploi du médicament; qu'elle énonce ensuite, exactement que, le brevet se borne à mentionner que les médicaments décrits « peuvent être très utiles dans le traitement des infections causées par les bacilles tuberculés », « sont utiles comme ingrédients actifs dans les compositions utilisables dans le traitement de la tuberculose » et que l'invention a pour objet à titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, les substances revendiquées; que la Cour d'appel ne s'est nullement contredite en considérant que le brevet s'il mentionne une application thérapeutique, ne fournit aucune indication sur une quelconque propriété pharmacologique;

D'où il suit que les griefs présentés par le moyen sont sans fondement;

PAR CES MOTIFS :

REJETTE le pourvoi formé contre l'arrêt rendu le 20 mai 1972 par la Cour d'appel de Paris.

N° 72-13.410.

Société de droit américain American Cyanamid Company et autre contre Société Laboratoires Sobio et autre.

Président : M. Lancien, conseiller doyen, faisant fonctions. — Rapporteur : M. Noël. — Avocat général : M. Toubas. — Avocats : MM. Beurdeley et Riché.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
 SERVICE
 de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 854.760

N° 967 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Nouvelles hydroxydiamines.

Société dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY résident aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 7 mars 1961, à 12^h 50^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 27 novembre 1961.

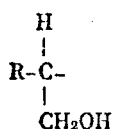
(2 demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique les 2 juin 1960, sous le n° 33.399, et 20 décembre 1960, sous le n° 77.034, aux noms de MM. Raymond George WILKINSON et Robert Gordon SHEPHERD.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet d'invention, P.V. n° 853.604, déposée le 23 février 1961.)

La présente invention concerne de nouvelles hydroxydiamines, plus particulièrement les hydroxydiamines de formule :



dans laquelle R₁ est le groupe :



dans lequel R est un radical alkyle inférieur;

R₂ et R₃ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène, ou des groupes alkyle inférieurs ou hydroxyalkyle inférieurs;

R₄ est un groupe alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur;

X est un groupe alkylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur ayant 2 ou 3 atomes de carbone, et l'un au moins de ces atomes de carbone forme un groupe méthylène dans la chaîne;

Ainsi que les sels d'addition non toxiques de ces composés.

Les groupes alkyle inférieurs appropriés peuvent être par exemple les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, etc... Les groupes hydroxy-alkyle inférieurs peuvent être par exemple les groupes bêta-hydroxyéthyle, alpha-méthyl-bêta-hydroxyéthyle, alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyle, alpha-n-propyl-bêta-hydroxyéthyle, alpha-isopropyl-bêta-hydroxyéthyle, etc... Les sels d'addition d'acide non toxiques des nouvelles hydroxydiamines de la présente invention avec les acides organiques et inorganiques sont également envisagés dans le cadre de l'invention. Les nouvelles hydroxydiamines de formule I ou leurs sels d'addition d'acide non

toxiques sont utiles comme ingrédients actifs dans les compositions utilisables dans le traitement de la tuberculose.

Il est bien connu que la tuberculose est une maladie contagieuse qui dure habituellement très longtemps, souvent pendant des années avant la mort ou la guérison.

Les rechutes sont fréquentes. C'est l'une des causes les plus importantes de l'invalidité prolongée et de la mauvaise santé chronique. Elle est provoquée par les bacilles tuberculés *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculose humaine est habituellement provoquée soit par la souche humaine, soit par la souche bovine de bacilles. Les bacilles sont comparativement résistants. La tuberculose s'attrape habituellement soit par inhalation des gouttelettes de crachats porteurs de germes frais ou séchés, soit par consommation du lait provenant des vaches tuberculeuses.

Jusqu'à la découverte de la streptomycine, il était impossible d'attaquer directement les bacilles tuberculés. Le traitement était basé sur le repos, la nutrition, l'air frais, les bons repas et la thérapie par refroidissement, en d'autres termes, sur la puissance de récupération du corps. La découverte de la streptomycine inaugure une nouvelle ère dans le traitement de la tuberculose. La streptomycine, toutefois, présente un certain nombre d'inconvénients gênants, tels que le fait qu'elle n'est pas toujours bien tolérée, et qu'elle doit être administrée par injection. De plus, les bacilles peuvent devenir résistants à la streptomycine de sorte que celle-ci perd de sa valeur thérapeutique. Le sel para-amino-cyclique a également été trouvé comme étant un faible agent anti-tuberculeux. Toutefois, lorsqu'il est utilisé avec la streptomycine, il renforce l'action de celle-ci et retarde l'apparition des souches de bacilles résistants. La nicotinarine et la

pyrazinamide ont été également essayées, mais ces deux composés présentent également de graves inconvénients.

Les nouvelles hydroxydiamines substituées de formule I et leurs sels d'addition d'acide non toxiques de la présente invention peuvent être très utiles dans le traitement des infections causées par les bacilles tuberculeux, lorsqu'on les administre en quantité comprise dans l'intervalle allant de 10 mg environ à 500 mg environ par kilogramme de poids du patient, par jour. Il est surprenant que le 2,2'-(éthylènediimino)-di-1-éthanol et le 2,2,2',2'-(éthylènediimino)-tétra-1-éthanol connus sont absolument dépourvus de cette activité thérapeutique.

Les nouveaux composés de la présente invention sont en général des solides cristallins blancs, solubles dans l'eau et dans les alcools inférieurs, moins solubles dans l'acétone, le chloroforme, et d'autres matières analogues, et modérément solubles dans l'éther, le benzène, l'éther de pétrole et analogues. Les sels dichlorhydrates des nouveaux composés obtenus selon la présente invention sont en général solubles dans l'eau et dans les alcools chauds et relativement insolubles dans les solvants organiques non polaires, tels que le benzène, l'éther, et analogues.

Les nouvelles hydroxydiamines de la présente invention qui sont les ingrédients thérapeutiquement actifs des nouvelles compositions précitées peuvent être administrées soit sous la forme de base libre, soit sous la forme des sels d'addition d'acide non toxiques. Les acides minéraux qui peuvent être employés pour préparer ces sels d'addition d'acide peuvent être par exemple l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, ou nitrique. Les acides organiques qui peuvent être employés pour préparer ces sels d'addition d'acide peuvent être par exemple l'acide benzoïque, acétique, tartrique, citrique, lactique, ou para-aminosalicylique.

Une unité de dosage des nouvelles hydroxydiamines de formule I, ou de leurs sels d'addition d'acide non toxiques de l'invention comprend de 10 mg environ à 500 mg environ par kilogramme de poids du patient, par jour. Dans le traitement de la tuberculose, on emploie des unités de dosage telles qu'un total de 0,6 g à 30 g de l'hydroxydiamine de formule I, ou de son sel d'addition d'acide, pour un patient adulte, soit administré par voie orale pendant une période de vingt-quatre heures. L'intervalle préféré pour les patients adultes est de 1,25 à 10 g de la nouvelle hydroxydiamine de formule I ou de son sel d'addition d'acide pendant une période de vingt-quatre heures, donné sous la forme d'unités de dosage de 0,5 à 2 g. Par exemple, cinq comprimés contenant chacun 0,25 g, ou cinq comprimés contenant chaque période de vingt-quatre heures avec des résultats bénéfiques.

Une forme préférée d'unité de dosage est un comprimé contenant la nouvelle hydroxydiamine de formule I ou son sel d'addition d'acide non toxique comme ingrédient thérapeutiquement actif. Pour les adultes, ces comprimés peuvent contenir de 0,5 à 2 g d'hydroxydiamine de formule I ou de son sel d'addition d'acide. Bien entendu, un comprimé rainuré destiné à être cassé en unités de dosage telles que décrites précédemment, ou bien un certain nombre de comprimés à prendre en une seule fois pour constituer une unité de dosage, peut également être employé. Une seconde forme préférée d'unité de dosage est une capsule contenant comme ingrédient thérapeutiquement actif de 0,5 à 2 g de la nouvelle hydroxydiamine de formule I ou de son sel d'addition d'acide. La capsule peut être du type dur ou mou, et peut être fabriquée en une matière appropriée quelconque pour capsule, qui se désintègre dans les voies digestives pendant une période de une à quatre heures environ. Les exemples de matière pour capsule sont la gélatine et la méthylcellulose.

Bien entendu, les formes d'unité de dosage des nouvelles hydroxydiamines de formule I ou de leurs sels d'addition d'acide non toxiques obtenus selon la présente invention peuvent également contenir des matières inertes ou médicalement actives. Par exemple lorsque la forme d'unité de dosage est un comprimé ou des granulés, elle peut également contenir divers liants, diverses charges de remplissage, ou divers diluants solides. Elle peut également contenir diverses matières médicalement actives telles que par exemple l'acide para-aminosalicylique, ou l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Lorsque la forme d'unité de dosage est une capsule, elle peut contenir en plus des matières du type précité, un véhicule solide tel qu'une huile grasse. Indépendamment de la forme de l'unité de dosage, il peut y avoir divers composants aromatisants et divers excipients. Bien entendu, les matières utilisées pour préparer les formes d'unités de dosage doivent être pratiquement pures et pratiquement non toxiques en quantité employée.

Pour préparer les nouvelles hydroxydiamines de formule I on peut mettre en œuvre le procédé qui consiste :

a. A condenser :

Un composé de formule générale :



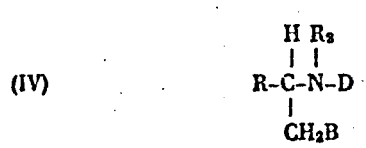
dans laquelle A est un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un ester alkyl- ou aryl-sulfonique ou un groupe ammonium quaternaire; ou bien A est un oxygène carbonyle et dans ce cas, un ou plusieurs groupes sur l'atome de carbone lié à A sont absents.

et ces groupes sont ajoutés au cours de la condensation ou à un stade ultérieur de la préparation; ou bien A forme un noyau oxirane avec l'atome de carbone lié à B, et dans ce cas, B est absent; ou bien B et l'atome de carbone auquel il est lié forment un groupe hydroxyméthylène ou un groupe convertible en ce dernier;

Avec un composé de formule :



dans laquelle D est $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -X-N-R_4 \end{array}$ ou un groupe convertible en ce dernier au cours de la condensation ou à une étape ultérieure, et dans laquelle le radical $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H-N- \end{array}$ peut être un groupe hétérocyclique et dans ce cas H est absent, et dans laquelle le radical $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ H-N- \end{array}$ peut être formé au cours de la condensation, et dans laquelle les radicaux A et $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H-N- \end{array}$ (ou le groupe convertible en ce dernier) sur les composés II et III subissant la condensation peuvent être interchangeés pour former une amine de formule générale :



dans laquelle X, R, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment;

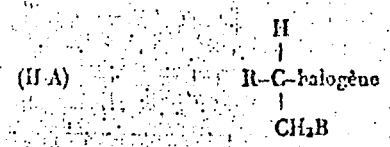
b. Et s'il est nécessaire, à traiter le composé IV pour convertir $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -X-N-R_4 \end{array}$ et/ou à former le groupe hydroxyméthylène;

c. Et, si on le désire, à alkyler pour convertir R₂, R₃ et/ou R₄ qui sont des atomes d'hydrogène en groupes alkyle ou hydroxyalkyle;

d. Et, si on le désire, à former les sels d'addition non toxiques des composés de formule I, dans laquelle les groupes R, R₁, R₂, R₃, R₄ et X sont définis comme pour la formule I.

Le procédé peut être conduit de diverses façons comme on le verra ci-après, les groupes R, R₁, R₂, R₃, R₄, A, B et D étant définis comme précédemment. Bien que les réactions soient illustrées pour l'insertion du groupe R₁, il est clair que ces réactions peuvent être utilisées également pour l'insertion des groupes R₂, R₃ et/ou R₄ et que ces groupes peuvent être insérés avant, pendant ou après l'insertion du groupe R₁. Toutes ces possibilités sont envisagées dans la présente invention.

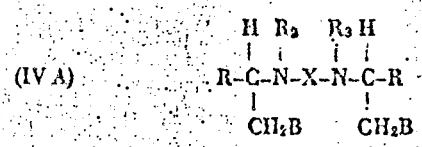
Ainsi, on peut utiliser un procédé pour la production des hydroxydiamines de formule I, dans lequel deux moles de :



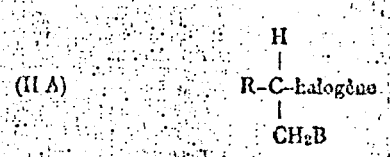
sont condensées avec 1 mole de :



pour former l'amine suivante :



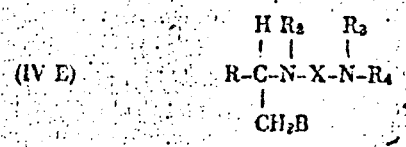
La réaction peut également être celle dans laquelle 1 mole de :



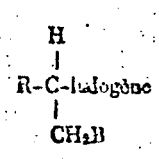
est condensée avec 1 mole de :



pour former :

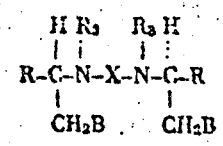


On peut conduire ces procédés en faisant réagir l'halogénure d'alkyle secondaire :

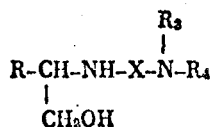


avec l'alkylènediamine R₂NH—X—NH₂R₃ ou R₂NH—X—N—R₄

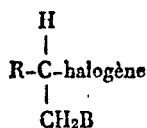
à une température appropriée, pendant un temps approprié, en présence, ou en l'absence, d'un solvant inerte tel que le n-propane. Lorsque B est un groupe hydroxyle, le produit :



est de préférence isolé sous la forme du dichlorhydrate après introduction de 2 moles ou plus de HCl gazeux. Lorsque B est un groupe hydroxy substitué tel que alcoxy, ou acyloxy, l'isolement est de préférence précédé par une hydrolyse en hydroxy à une température élevée, de préférence au moyen d'un acide qui, dans le cas d'un alcoxy, peut également être utilisé d'une façon telle qu'il agisse comme intermédiaire pour transférer le groupe alkyle de l'oxygène à un groupe amino secondaire. Les atomes d'azote tertiaire peuvent également être formés par chauffage du composé R₂ (ou R₃)-halogène soit avec l'éthylènediamine pour donner les réactifs R₂NH—X—NH₂ ou R₂—NH—X—NH—R₃ dans lesquels R₁ et R₄ peuvent être introduits par les méthodes décrites, ou alternativement, le composé intermédiaire R₁NH—X—NHR₄ peut être mis à réagir avec le composé R₂-halogène ou R₃-halogène ou un agent alkylant similaire pour arriver au produit, ou alternativement, l'intermédiaire :



peut être alkylé. Dans d'autres exemples que l'on discutera ci-après, le réactif :



peut présenter avantageusement d'autres groupes déplaçables en plus de l'halogène.

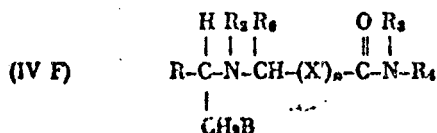
La réaction peut également être celle dans laquelle une mole de :



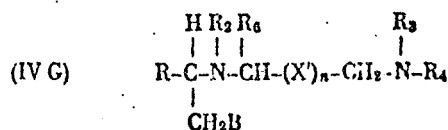
est condensée avec une mole de :



pour former :

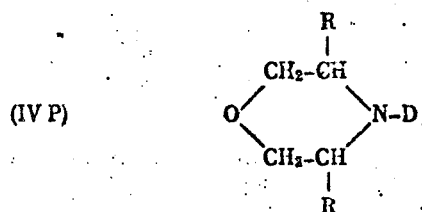


et le composé de formule IVF est ensuite réduit pour former le composé :

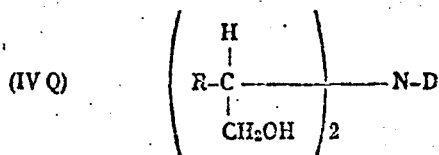


dans lequel X' est un groupe méthylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur et n est égal à 0 ou 1 et R₀ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

La réaction de condensation peut être celle dans laquelle un composé de formule :



est traité par un acide pour former le composé :



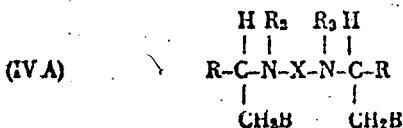
Le procédé peut être celui dans lequel deux moles de :



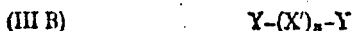
ou du cétyl IIB sont condensées dans les conditions de réduction avec une mole de :



pour former l'amine suivante :



Pour conduire cette réaction, l'amine de formule IIIA peut être produite *in situ* à partir du dérivé alkylénique difonctionnel correspondant :



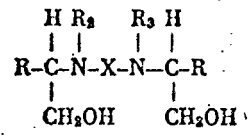
dans lequel Y est un nitrile, et X' est un radical méthylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur, et n est égal à 0 et 1, ou bien Y est un

groupe nitro-, un groupe oximino ou un groupe hydroxylamino et X' est identique à X.

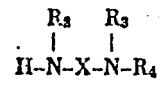
Ce procédé peut également être conduit de préférence par réaction dans des conditions de réduction

de 2 moles d'une cétone $\begin{matrix} R-C=O \\ | \\ CH_2B \end{matrix}$ ou de son

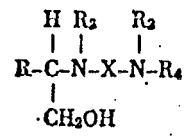
cétal avec une mole de $R_2-NH-X-NH-R_3$ utilisant de l'hydrogène sous pression et des catalyseurs métalliques sans aucun solvant, ou bien utilisant des agents réducteurs chimiques tels que les hydrures métalliques, l'acide formique et analogue dans un milieu aqueux ou dans un milieu solvant organique. Lorsque B est un groupe alcoxy ou acyloxy, le groupe hydroxy requis est formé par hydrolyse acide ou alcaline avant la purification du produit final :



en employant le réactif diamine :



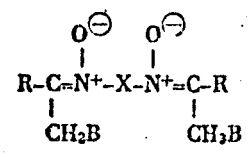
on obtient le produit asymétrique :



Le groupe CH_2OH désiré est formé au cours de la réaction lorsque l'acide cétonique $\begin{matrix} R-C=O \\ | \\ COOH \end{matrix}$ ou

son ester est utilisé comme réactif. L'un des groupes amines ou les deux groupes amines peuvent être formés dans le réactif durant la réaction quand on utilise des composés tels que $N\equiv C-C\equiv N$, $HON=CH-CH=NOH$, $HONH-CH_2CH_2-NHOH$,

$\begin{matrix} R_2 & R_3 \\ | & | \\ HON-CH_2CH_2-N-OH, & O_2N-CH_2CH_2-NO_2, \\ O_2N-CH_2C\equiv N, \end{matrix}$ comme précurseurs. Dans le cas du $O_2N-CH_2CH-NO_2$ et du $HON=CH-CH=NOH$, l'intermédiaire $HONH-CH_2CH_2-NHOH$ peut être condensé d'abord pour donner :



qui est un produit intermédiaire pouvant convenir pour la réduction en produit final. R_2 , R_3 et R_4 peuvent être introduits par alkylation réductrice, utilisant l'albéhyde ou la cétone approprié.

Le procédé peut être appliqué au cas dans lequel

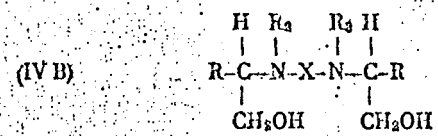
deux moles d'un composé éthylénique de formule :



sont condensées avec 1 mole de l'amine suivante, en présence d'un catalyseur approprié :

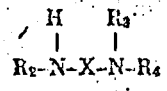


pour former l'amine suivante :

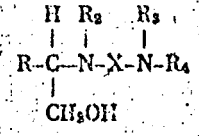


Un catalyseur approprié pour la condensation de l'oxyde d'alkylène est un acide de Lewis, de préférence dans un milieu solvant polaire.

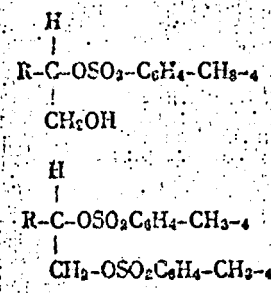
Dans les mêmes conditions, une mole de l'oxyde d'alkylène réagit avec :



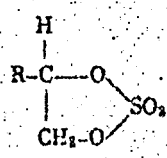
pour donner un produit asymétrique :



Avec certains catalyseurs à base d'acide de Lewis, la réaction peut passer par les produits intermédiaires discrets tels que :



ou



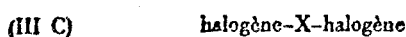
formés à partir de l'oxyde d'alkylène durant la réaction, et en fait ces substances et les substances analogues peuvent être utilisées comme réactifs si on le désire.

[967 M]

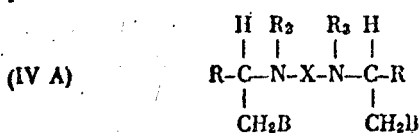
Le procédé de préparation s'applique également au cas dans lequel deux moles de :



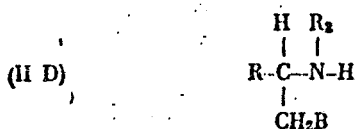
sont condensées avec 1 mole de :



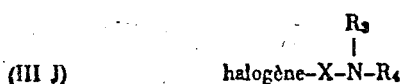
pour former l'amine suivante :



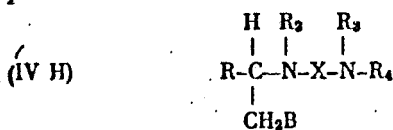
On décrit également le procédé dans lequel une mole de :



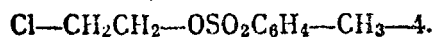
est condensée avec une mole de :



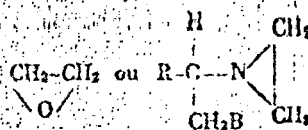
pour former :



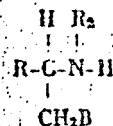
La condensation de l'halogénure avec l'amine peut être conduite de préférence dans un solvant inerte et de préférence en présence d'une base inorganique ou organique servant d'accepteur d'acide. A la place de l'halogène, on peut employer commodément d'autres groupes déplaçables tels que $-\text{OSO}_2\text{OH}$, $-\text{OSO}_2\text{alkyle}$, $-\text{OSC}_2\text{alkyle}$, $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-$, ammonium quaternaire et $-\text{OH}$. Dans ce dernier cas, on utilisera les catalyseurs appropriés à base d'acide de Lewis qui, dans certains cas, agissent en transformant le groupe hydroxy en un groupe déplaçable, ou bien on utilisera un catalyseur métallique d'hydrogénation-déshydrogénation tel que le chromite de cuivre, à une température élevée, et sous une pression modérée. Dans cette forme du procédé, les deux groupes déplaçables ne sont pas nécessairement identiques et une bonne réaction peut avoir lieu avec un réactif asymétrique tel que :



De même, les deux groupes déplaçables peuvent être réunis en un noyau réactif dans un réactif tel que :



qui réagit avec deux et une mole, respectivement de :

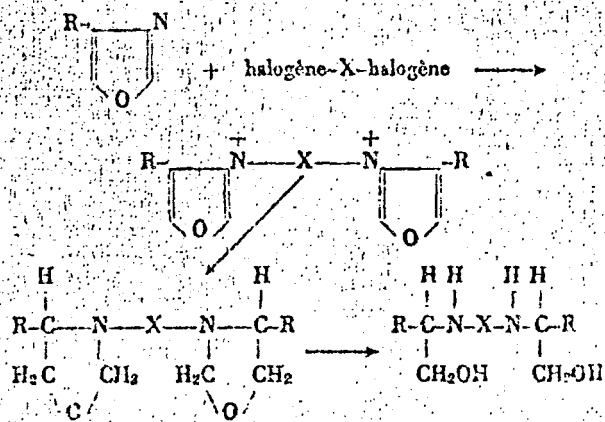


en présence d'un acide ou d'une base. D'autres éthylène imines et d'autres oxydes d'éthylène à substitution alkyle peuvent être utilisés de la même manière. Les deux groupes déplaçables peuvent être réunis également en une liaison multiple comme celle de l'acétylène $\text{HC}\equiv\text{CH}$ qui, avec une amine pri-

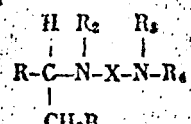
maire, forme le composé $\begin{array}{c} H \quad CH_3 \\ | \quad / \quad \backslash \\ R-C-N \\ | \quad \quad \quad | \\ CH_2B \quad \quad \quad CH_3 \end{array}$ et ana-

logue, et avec une amine secondaire, forme le composé $\begin{array}{c} R_3 \\ \backslash \\ N-CH-CH_2 \\ / \\ R_4 \end{array}$, ces deux composés réagis-

sant alors pour donner le produit final désiré. Les deux groupes déplaçables peuvent être employés pour réunir un ou deux noyaux azotés susceptibles de se convertir en groupes hydroxyalkylamino. Par exemple, la réunion de deux noyaux azotés peut être illustrée comme suit :

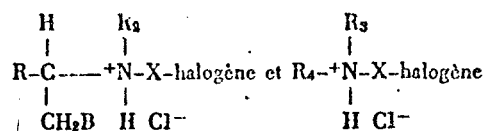


Le produit intermédiaire bis-quaternaire est réduit et le produit de réduction est hydrolysé à l'acide avant la purification et la cristallisation sous la forme de son sel d'acide, qui est de préférence le sel o-chlorhydrate. Lorsqu'on désire obtenir un produit asymétrique tel que :

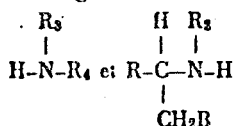


les deux groupes déplaçables peuvent être mis à

réagir par étapes avec une mole de chacune des deux amines différentes. Les deux produits intermédiaires sous la forme de leurs sels chlorhydrates :

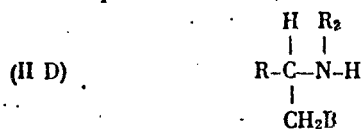


formés de cette façon sont des composés typiques et sont ensuite mis à réagir avec :



respectivement, pour donner le produit désiré.

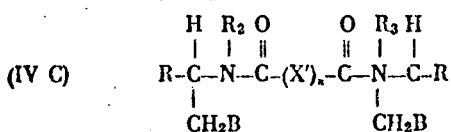
Une réaction conforme au procédé peut être celle dans laquelle deux moles de :



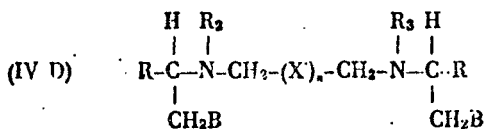
sont condensées avec 1 mole de :



dans lequel Z est —OH ou un halogène ou un groupe ammonium quaternaire ou —OR₅ dans lequel R₅ est un radical organique, pour former :

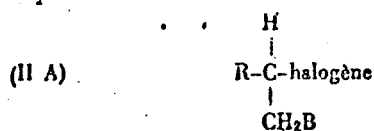


et le composé résultant IVC est réduit pour former :



dans lequel X' est un groupe méthylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur, et n est égal à 0 ou 1.

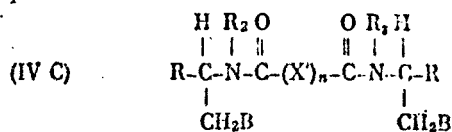
Alternativement, le procédé comporte celui dans lequel deux moles de :



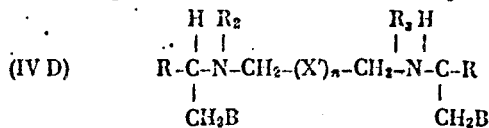
sont condensées avec une mole d'un sel approprié du composé :



pour former :



et le composé résultant IVC est réduit pour former :

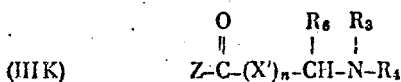


dans lequel X' est un groupe méthylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur, et n est égal à 0 ou 1.

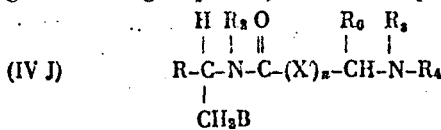
Dans le cas où le réactif est partiellement préformé, la réaction est celle dans laquelle une mole de :



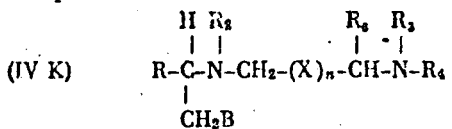
est condensée avec une mole de :



dans lequel Z est —OH, un halogène, un groupe ammonium quaternaire ou —OR₅ dans lequel R₅ est un radical organique, et R₆ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur pour former :



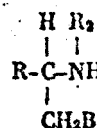
et le composé résultant IVJ est réduit pour former le composé :



dans lequel R₅ et R₆ sont définis comme précédemment et X' est un groupe méthylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur, et n est égal à 0 ou 1.

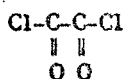
Une variante dans laquelle le réactif est partiellement préformé a été illustrée précédemment dans la préparation du composé IVG.

Dans les réactions précédentes, l'amide peut être formée habituellement sans chauffage externe. Par exemple, la réaction peut mettre en jeu deux moles de :

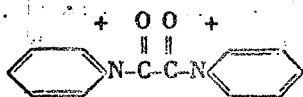


[967 M]

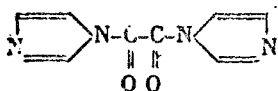
et une mole de :



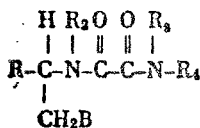
et analogue, en présence ou en l'absence d'un solvant inerte, utilisant une base inorganique ou organique comme accepteur d'acide. Dans le cas de certaines bases organiques, un produit intermédiaire réactif discret est formé durant la réaction, ou peut être préformé, par exemple :



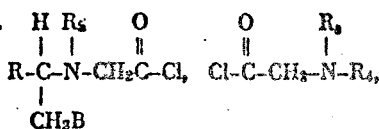
ou



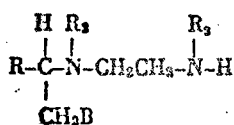
A la place de l'halogène, des anhydrides avec d'autres acides inorganiques ou leurs esters partiels et avec des acides organiques peuvent être employés, ainsi que les réactifs ayant deux groupes différents, tels que $\text{HOOC}-\text{CO}-\text{Cl}$. Dans le cas des groupes acides carboxyliques, un agent déshydratant est employé, ou bien on peut employer simplement un chauffage à une température plus élevée. Le réactif chlorure de diacide peut être mis à réagir par étapes avec une mole de chacune des deux amines différentes ajoutées avec précaution au chlorure d'acide dans les mêmes conditions pour donner un produit intermédiaire diamide asymétrique :



Dans les mêmes conditions de réaction, on peut condenser :



les dérivés acylés similaires avec les amines pour donner les produits intermédiaires monoamides. Une diamine telle que :

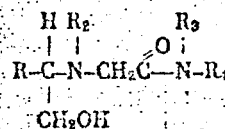


peut être mise à réagir avec un chlorure d'acyle pour donner un produit intermédiaire monoamide dont le groupe acyle convient pour la conversion par réduction

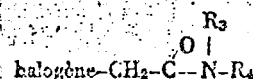
— 8 —

en R_4 . L'étape de réduction de la liaison amide ou des liaisons amides de cette forme du procédé est conduite avec de l'hydrogène sous pression, à une température élevée, en présence d'un catalyseur métallique tel que le chromite de cuivre, ou avec des agents réducteurs chimiques tels que l'hydrure de lithium-aluminium. La réduction est appliquée à tous les produits intermédiaires amides discutés précédemment. Dans le cas particulier de l'hydrogénation catalytique, les groupes amines peuvent être formés à partir des groupes nitro, oximino ou nitrile, à basse température, et à basse pression, en présence

d'un réactif ester tel que $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5$, qui réagit avec l'amine pour former l'amide au cours de la période où l'on cherche à atteindre la température élevée et la pression élevée qui conviennent à la réduction de l'amide. En addition à la méthode décrite précédemment pour la préparation du produit intermédiaire monoamide :

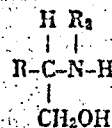


et analogue, on peut utiliser le composé :

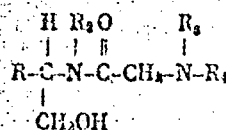


préparé à partir du composé halogène CH_3C -halogène en y ajoutant avec précaution une mole de

$\text{H}-\text{N}-\text{R}_4$ (plus un accepteur d'acide) qui est chauffé avec le composé :

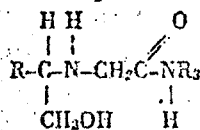


Les substituants amines peuvent être inversés pour donner :



en utilisant les amines dans l'ordre inverse. Dans l'une ou l'autre séquence d'utilisation des amines, les deux réactions peuvent être conduites successivement dans la même solution sans isolement. Lors-

qu'on utilise cette réaction pour préparer un produit intermédiaire amide tel que :



ou son isomère, on peut introduire très commodément en particulier un troisième substituant sur l'azote basique par un agent alkylant tel que R₂-halogène ou un agent acylant alkanoylé tel que alkyl—O

C—Cl. Dans ce dernier cas, les deux groupes amides sont réduits ensemble subseqüemment. Les produits intermédiaires amides appropriés peuvent être préparés par réaction d'un halogénure d'alkyle avec un sel métallique d'une diamide.

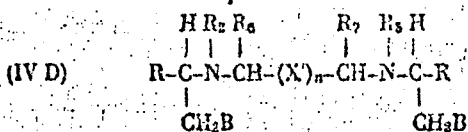
Le procédé comporte également la séquence suivant laquelle deux moles de :



sont condensées dans des conditions de réduction avec :



ou l'acétal de III E pour former :



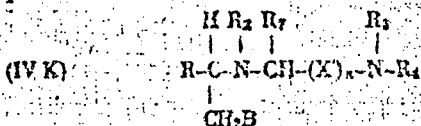
Dans cette séquence n est égal à 0 ou 1. Le procédé comporte également la séquence suivant laquelle 1 mole de :



est condensée dans des conditions réductrices avec 1 mole de :



pour former :



Dans cette séquence, n est égal à 1 ou 2. Dans les deux séquences précédentes, R₆ et R₇, lorsqu'ils sont

présents, sont identiques ou différents et sont des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieurs, et X' est un groupe méthylène non substitué ou à substitution alkyle inférieure. Dans le procédé, le composé de formule III D peut être préparé *in situ* par réduction du composé oximino correspondant :



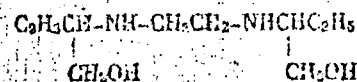
ou par réduction du composé nitro correspondant :



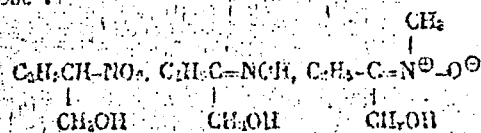
ou par réduction du composé hydroxylamino correspondant :



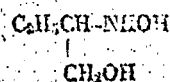
Un exemple de ce qui précède est la condensation réductrice d'une amine telle que le 2-aminobutanol avec un composé dicarbonylé ou son acétal ou son cétal tel que le glyoxal, le diméthylacétal de l'acéto-cétaldéhyde. La condensation réductrice peut être conduite en utilisant de l'hydrogène sous une pression modérée avec un catalyseur métallique tel que le palladium sur support de charbon de bois, utilisant une température légèrement élevée si nécessaire pour obtenir une fixation adéquate de l'hydrogène. La réduction chimique peut également être réalisée commodément par des réactifs tels que l'hydruure de lithium-aluminium dans du tétrahydrofurane, ou le borohydrure de sodium dans un milieu aqueux. Si on le désire, un réactif mono- ou di-aldéhyde, peut être généré dans la réaction par réduction d'un chlorure d'acide. Les mêmes conditions peuvent être employées pour introduire les substituants azotés dans les diamines telles que :



Le réactif amine peut être généré par réduction dans la solution de réaction en utilisant par exemple le composé :

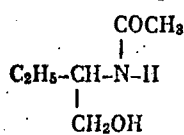


ou

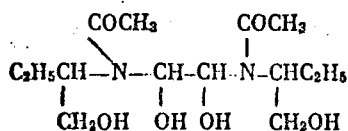


[967 M]

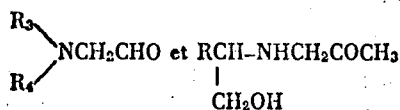
à la place du réactif amine. Le réactif amine peut également être une amide telle que :



Si le réactif est un dialdéhyde tel que le glyoxal, la réaction se déroule en passant par le produit intermédiaire :

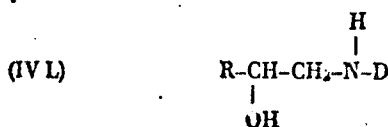


Ce mode de réalisation du procédé peut encore être conduit commodément en utilisant les aminoaldéhydes et les aminocétones tels que :

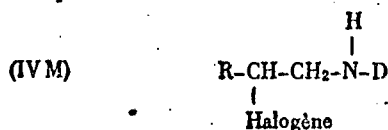


avec une amine appropriée. Les acétals et les cétals de ces substances peuvent également être employés.

Le procédé comporte le cas dans lequel un composé de formule :



est traité par un réactif approprié pour former le composé :



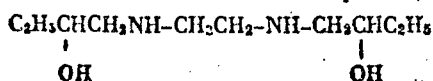
et le dérivé halogéné est ensuite traité par une base pour former :



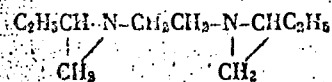
et le produit de formule IVM est traité par un acide ou par une base pour former :



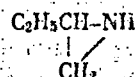
Le procédé peut être conduit en passant par divers produits intermédiaires éthylèneimines. Par exemple le produit :



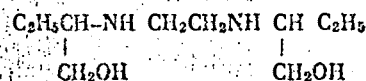
est converti en composé chloré par du chlorure de thionyle ou par des réactifs similaires, et traité par une base pour former le composé :



Ce dernier peut également être formé à partir de :



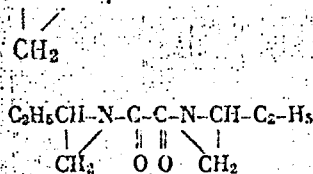
et de $\text{Cl-CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ ou analogue. Le traitement par un acide ou par une base de la bis-éthylèneimine forme alors le composé :



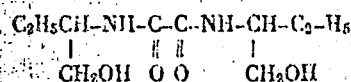
Une variante consiste à faire réagir un chlorure d'acide tel que le chlorure d'oxalyle Cl-C-C-Cl



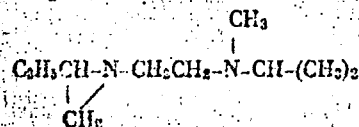
avec le $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH-NH}$ pour former le composé :



qui est ensuite converti en :



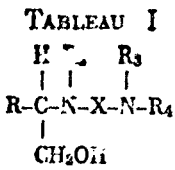
que l'on réduit catalytiquement ou chimiquement (comme discuté précédemment) en alkylènediamine. Il est clair que d'autres groupes peuvent être utilisés à la place du chlore dans les conditions que l'on vient de citer. De même, il est évident que l'on peut conduire le procédé avec un produit intermédiaire asymétrique tel que :



Une autre possibilité est illustrée par la séquence suivante :

(Voir formule page 11)

En vue de former le groupe hydroxyméthylène désiré dans les hydroxydiamines de la présente invention, on peut utiliser les composés correspondants dans lesquels le groupe CH_2OH est formé par réduction catalytique ou chimique des composés corres-

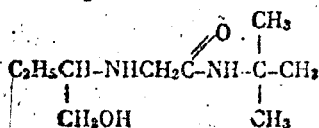


Exemple n°	X	R	R ₁	R ₂	R ₄
1.....	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
2, 14.....	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
3.....	-CH ₂ CH ₂ -	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array} $	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \backslash \quad / \\ -\text{CH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
5.....	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array} $
6.....	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
7.....	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array} $
9.....	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2- \end{array} $	-C ₂ H ₅	H	H	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
10.....	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
11.....	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $
12, 13.....	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array} $

57

substitué tel que $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHNHCH}_2\text{CN}$ peut être mis
 CH_2OH

à réagir avec le t-butanol et analogue dans l'acide sulfurique concentré pour former :



Cette dernière amide est ensuite réduite de façon décrite précédemment.

Les exemples qui suivent illustrent la préparation et la formation des nouveaux composés thérapeutiques de la présente invention, et les composés ainsi préparés sont groupés dans le tableau I ci-avant.

Exemple 1. — *N*-[*N'*-(α -méthyl- β -hydroxyéthyl)- β -aminoéthyl]- β -méthyl- β -aminoéthanol. — On chauffe au reflux pendant une heure un mélange de 37,7 g (0,50 mole) de 2-amino-1-propanol et 12,4 g (0,125 mole) de dichlorure d'éthylène. Au mélange refroidi, on ajoute une solution de 30 g (0,55 mole) de méthoxyde de sodium dans 75 cm³ de méthanol, et le chlorure de sodium précipité est séparé par filtration. La distillation donne 11 g (49 % de la quantité théorique) d'une huile visqueuse jaune : point d'ébullition 150-170 °C/0,2 mm. Ce produit se cristallise dans le récipient et est recristallisé dans l'éthanol (6,8 cm³/g) pour donner 2,6 g de base *méso* sous la forme de cristaux blancs ayant un point de fusion de 137-145 °C.

La cristallisation fractionnée du filtrat donne une quantité supplémentaire de produit dans lequel prédomine la base *méso*, la base *dl* ne se cristallisant pas facilement. L'addition de HCl éthanolique au filtrat suivie d'une cristallisation fractionnée dans du méthanol donne 2 g de *dl* dichlorhydrate sous la forme de cristaux blancs ayant un point de fusion de 184-186,5 °C.

La base *méso* est convertie en son dichlorhydrate qui, après recristallisation dans du méthanol, pèse 3,5 g et a un point de fusion de 201,5-204,5 °C.

Exemple 2. — *N*-[*N'*-(α -éthyl- β -hydroxyéthyl)- β -aminoéthyl]- β -éthyl- β -aminoéthanol. — A 227 g (2,55 moles) de 2-amino-1-butanol, on ajoute 100 g (1 mole) de dichlorure d'éthylène. Le mélange est chauffé au reflux et, au bout de quelques minutes, la réaction exothermique nécessite l'arrêt du chauffage extérieur. Au bout de dix minutes, le chauffage extérieur est remis en marche pendant vingt minutes supplémentaires. Le mélange chaud est alors versé dans un ballon, avec un lavage au méthanol et une addition de 300 cm³ de méthanol. On y ajoute avec précaution 84 g (2,1 moles) de soude dans 80 cm³ d'eau. Le chlorure de sodium précipité est séparé par filtration. L'excès de 2-amino-1-butanol distille sous la forme d'une huile jaune clair à 83-87 °C/13 mm. La résidu visqueux distille à 165-

170 °C/0,6 mm sous la forme d'une huile jaune clair qui tend à se solidifier dans le condenseur à air; rendement : 108 g (58 % de la quantité théorique).

La recristallisation par dissolution dans 80 cm³ d'éthanol chaud, addition de 150 cm³ environ d'éther de pétrole (point d'ébullition 90-100 °C) et refroidissement à 5 °C pendant une nuit, donne 64 g de cristaux blancs fondant à 123-132,5 °C. Après recristallisation dans 100 cm³ d'éthanol à 95 %, on obtient 35 g de cristaux blancs fondant à 134,5-136 °C et une seconde récolte de 10 g fondant à 132,5-134 °C. (Rendement total 45 g, 22 % de la quantité théorique) qui est la base *méso*. Son dichlorhydrate fond à 202-203 °C.

A partir des filtrats éthanoliques, après addition de 130 cm³ d'acide chlorhydrique éthanolique 4N environ et refroidissement, on obtient 55 g de cristaux blancs fondant à 176,5-178 °C et une seconde récolte de 10 g fondant à 171,5-174,5 °C. C'est le racémate *dl* dichlorhydrate.

Exemple 3. — *N*-[*N'*-(α -isopropyl- β -hydroxyéthyl)- β -aminoéthyl]- β -isopropyl- β -aminoéthanol. — Une solution de 40 g (0,22 mole) de chlorhydrate de *dl*-valinate d'éthyle dans 100 cm³ de pyridine est traitée sous agitation et refroidissement par addition goutte à goutte d'une solution de 13,91 g (0,11 mole) de chlorure d'oxalyle dans 100 cm³ d'éther anhydre pendant une période de quarante-cinq minutes. On y ajoute une quantité suffisante d'acide chlorhydrique 1N pour amener le pH à 5 et on extrait cette solution à plusieurs reprises par de l'éther. L'extrait éthéré, après concentration, donne une gomme qui se cristallise dans 50 cm³ d'éthanol quand on ajoute 100 cm³ d'eau et qu'on refroidit à 0 °C. Le produit (29 g) est un solide cristallin blanc ayant un point de fusion de 44-48 °C.

L'oxamide précédente (17,2 g, 0,05 mole) dissoute dans 250 cm³ d'éther est ajoutée goutte à goutte à une solution de 10 g (0,26 mole) d'hydruure de lithium-aluminium dans 500 cm³ d'éther, puis chauffée au reflux pendant une période de deux heures. L'addition d'acétate d'éthyle suivie de 200 cm³ de soude 10N, donne une solution claire. La couche d'éther est séparée et combinée à deux autres extraits éthers. Après concentration des extraits éthers, et addition d'acide chlorhydrique éthanolique et d'acétone, on obtient 7,2 g du sel dichlorhydrate sous la forme de cristaux blancs (rendement : 47 %); point de fusion 216-224 °C. La recristallisation dans l'éthanol et l'eau donne 6,6 g d'aiguilles blanches ayant un point de fusion de 231,5-233,5 °C.

Exemple 4. — Chlorhydrate de chlorure de β -isopropylaminoéthyle. — On refroidit une solution de 48,5 g (0,47 mole) de β -isopropyl-aminoéthanol dans 100 cm³ de chloroforme et on y ajoute, goutte à goutte, une solution de 59 cm³ (0,82 mole) de chlorure de thionyle dans 600 cm³ de chloro-

forme, pendant quarante minutes, sous agitation vigoureuse, avec maintien de la température de réaction au-dessous de 10 °C. Après un repos d'une heure à 5 °C, on laisse le mélange revenir à la température ambiante pendant trois heures. La plus grande quantité de chloroforme est distillée, 50 cm³ d'éthanol sont ajoutés et distillés, laissant un résidu visqueux noir qui se solidifie au repos, pendant une nuit. Le résidu est dissous dans 200 cm³ d'éthanol bouillant, traité par 5 g environ de Norite. Le filtrat rouge est concentré à 80 cm³, et 180 cm³ d'acétone sont ajoutés. Après refroidissement à 0 °C, les cristaux résultants sont filtrés et séchés dans un four sous vide pour donner un produit blanc pesant 59 g (rendement 80 %) et fondant à 179,5-188 °C (corrigé).

Exemple 5. — *N*-[*N'*-(isopropyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol. — Un mélange de 15,8 g (0,1 mole) de chlorhydrate de chlorure de bêta-isopropylaminoéthyle et de 35,6 g (0,4 mole) de 2-aminobutanol est chauffé au reflux pendant quatre heures. L'huile visqueuse refroidie est traitée par 100 cm³ de NaOH 10N, et la couche organique est extraite par du benzène. On procède à plusieurs extractions supplémentaires au benzène et les extraits combinés sont séchés sur du Na₂CO₃ anhydre, puis concentrés et le résidu est distillé. La première fraction recueillie consiste en 2-amino-butanol ayant un point d'ébullition de 80-85 °C/15 mm. Une distillation plus poussée donne 11 g (rendement 63 %) de produit sous la forme d'une huile jaune clair ayant un point d'ébullition de 85-86 °C/0,005 mm.

Exemple 6. — *N*-méthyl-*N'*-[*N'*-méthyl-*N'*-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol. — A 16,5 g (0,36 mole) d'acide formique à 98 %, on ajoute 10 g (0,048 mole) de *N*-[*N'*-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol, par portions, avec refroidissement. 9 g (0,105 mole) de formaldéhyde à 35-37 % sont ajoutés et le mélange est chauffé au bain-marie, avec une grande effervescence due au dégagement de l'anhydride carbonique durant la première heure. Le chauffage au reflux se poursuit pendant sept heures supplémentaires. La solution est refroidie et traitée par 15 cm³ de HCl concentré et l'excès de formaldéhyde et d'acide formique est séparé par évaporation au bain-marie. La gomme résultante est traitée par du NaOH à 25 % et la couche organique est extraite par du benzène. Les extraits combinés sont séchés sur du Na₂CO₃ anhydre, puis concentrés, laissant un résidu huileux qui, après distillation sous vide poussé, donne 7,4 g (67 %) de produit sous la forme d'une huile incolore ayant un point d'ébullition de 132-134 °C/0,01 mm.

Exemple 7. — *N*-éthyl-*N'*-[*N'*-(isopropyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol. — Un mélange de 25 g (0,21 mole) de 2-éthylamino-1-butanol et de 11,1 g (0,07 mole) de chlorhydrate de chlorure de bêta-isopropylaminoéthyle est chauffé à

180 °C. Au bout de vingt minutes de chauffage, une réaction violente a lieu et la solution vire au rouge foncé. Le mélange est chauffé au reflux pendant dix-huit heures supplémentaires, après quoi, le liquide visqueux refroidi est traité par 30 cm³ environ de NaOH 10N. L'huile insoluble est extraite par du benzène, et cette extraction est suivie de plusieurs extractions successives de la couche aqueuse par du benzène. Les extraits combinés sont séchés sur du Na₂CO₃ anhydre. La solution benzénique est concentrée et le résidu est distillé sous pression réduite pour éliminer l'excès de 2-éthyl-amino-1-butanol; point d'ébullition 75-85 °C/15 mm. Une distillation plus poussée à 0,03 mm donne 7 g de produit désiré sous la forme d'un liquide jaune pâle ayant un point d'ébullition de 82-83 °C.

Exemple 8. — *N*-[1-(hydroxyméthyl)propyl]-alpha-[1-(hydroxyméthyl)-propylamino]-propionamide. — 178,2 g (2 moles) de 2-amino-1-butanol sont dissous dans 100 cm³ de benzène et placés dans un ballon à trois tubulures équipés d'un entonnoir à compte-goutte, d'un condenseur et d'un agitateur magnétique. Une solution de 25 g (0,2 mole) de chlorure d'alpha-chloropropionyle dans 50 cm³ de benzène est ajoutée goutte à goutte sous refroidissement et agitation, et il se dégage des fumées blanches. La solution est chauffée pendant une heure pour permettre au benzène de s'échapper à travers le condenseur à air. L'huile jaune visqueuse résultante est traitée par une solution méthanolique de KOH (0,4 mole). Le produit blanc (KCl) qui précipite, est séparé par filtration. Le filtrat est concentré pour éliminer le méthanol et le résidu est distillé sous pression réduite pour éliminer l'excès de 2-aminobutanol; point d'ébullition 80-85 °C/15 mm. Le résidu restant dans le ballon de distillation est utilisé à l'exemple 9 pour préparer le *N*-[*N'*-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-méthyl-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

Exemple 9. — *N*-[*N'*-(alpha-éthyl-bêta-hydroxy-éthyl)-bêta-méthyl-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol. — 15,2 g (0,1 mole) d'hydrure de lithium-aluminium sont ajoutés à 700 cm³ de tétrahydrofurane sec dans un ballon à trois tubulures, équipé d'un condenseur, d'un agitateur mécanique et d'un entonnoir à compte-goutte, et la suspension est chauffée au reflux sous agitation pendant une heure. Une solution de 46 g environ (0,2 mole) de *N*-[1-(hydroxyméthyl)propyl]-alpha-[1-(hydroxyméthyl)-propylamino]-propionamide dans 250 cm³ de tétrahydrofurane sec est ajoutée lentement à la suspension d'hydrure de lithium-aluminium. A la fin de l'addition, le mélange est chauffé au reflux pendant seize heures supplémentaires. L'excès d'hydrure de lithium-aluminium est décomposé par des additions successives de 15 cm³ d'eau, de 11 cm³ de NaOH à 20 %, et de 50 cm³ d'eau. Le précipité blanc est séparé par filtration et le filtrat est concen-

tré par distillation à la pression atmosphérique. Le résidu est distillé sous pression réduite donnant 30 g de produit ayant un point d'ébullition de 149 °C/0,01-0,02 mm.

Exemple 10. — *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxy-éthyl)-*gamma*-aminopropyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-amino-éthanol. — 20,2 g (0,1 mole) de 1,3-dibromopropane sont mélangés à 44,57 g (0,5 mole) de 2-amino-1-butanol et dès que l'on chauffe légèrement, une réaction violente a lieu. Des fumées blanches denses sont libérées et la solution incolore vire au rouge foncé. La solution est chauffée pendant deux heures supplémentaires puis refroidie pour donner un liquide visqueux. Le mélange est neutralisé par traitement par un excès de NaOH 10N et la base insoluble est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les extraits à l'acétate d'éthyle combinés sont séchés sur du Na₂CO₃ anhydre. L'extrait est concentré et le résidu résultant est distillé sous une pression de 15 mm, pour éliminer l'excès de 2-amino-1-butanol; point d'ébullition 80-85 °C. Par distillation plus poussée du résidu, on recueille une huile visqueuse jaune bouillant à 130-170 °C/0,68 mm. L'huile est dissoute dans l'éthanol et de l'acide HCl éthanolique est ajouté jusqu'à l'obtention d'un pH de 1. L'addition d'acétone à la solution acide provoque la précipitation de 9,4 g d'un sel dichlorhydrate qui, après recristallisation dans un mélange à 1 : 4 d'éthanol-acétone, donne 8,8 g de cristaux blancs ayant un point de fusion de 139-142 °C auxquels on attribue la configuration *méso*. La concentration de la liqueur-mère acide donne un sel dichlorhydrate gommeux, à bas point de fusion, qui ne peut pas être purifié. Le sel dichlorhydrate est converti en base correspondante par traitement par un excès d'alcali aqueux. Une huile jaune (1,7 g) est isolée par distillation et présente un point d'ébullition de 150-170 °C/0,3 mm. Ce produit est probablement le racémate *dl*.

Exemple 11. — *N*-(*bêta*-hydroxyéthyl)-*N'*[*N'*-(*bêta*-hydroxyéthyl)-*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol. — A 4,68 g (0,02 mole) de *dl* *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol dissous dans 25 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 2,95 cm³ (5 g, 0,04 mole) d'éthylène bromhydrine. Le mélange est chauffé au reflux pendant quatre heures et au bout de ce temps, un test quantitatif pour doser le brome ionique indique que la réaction est complète. Le mélange est concentré sous pression réduite en une huile visqueuse.

Exemple 12. — *N*-éthyl-*N*-[*N'*-éthyl-*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol. — Un mélange de 33 g (0,28 mole) de 2-éthylamino-1-butanol et 13,2 g (0,07 mole) de dibromure d'éthylène est chauffé au reflux pendant deux heures avec une réaction initiale violente. Au mélange refroidi, on ajoute 30 cm³ de

NaOH 10N et la couche d'huile résultante est extraite par du benzène. Après séchage sur du Na₂CO₃ anhydre, le benzène et l'excès de 2-éthylamino-1-butanol sont chassés par distillation et le résidu (12 g) distille à 90-130 °C/0,02 mm.

Par redistillation, le produit est obtenu à 125-140 °C/0,07 mm.

Exemple 13. — *N*-éthyl-*N*-[*N'*-éthyl-*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol. — Une autre méthode de préparation du produit de l'exemple 12 consiste à traiter le *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol par un excès d'anhydride acétique pour obtenir le dérivé *N,N',O,O'*-tétraacétylé. Par réduction de ce produit intermédiaire par l'hydrure de lithium-aluminium comme aux exemples 3 et 9, on obtient le dérivé *N,N'*-diéthylé désiré, les fonctions *O*-acétylé étant éliminées pendant la réaction.

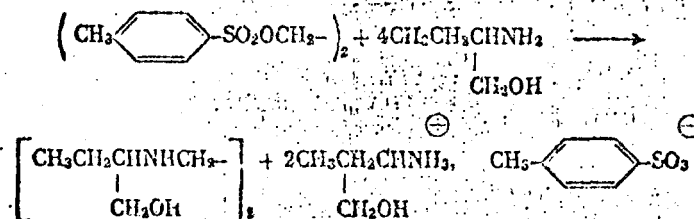
Exemple 14. — *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol. — A 6 g (0,03 mole) de glyoxal aqueux à 30 %, on ajoute 9,2 g de 2-aminobutanol (avec dégagement thermique modéré) et 30 cm³ d'éthanol absolu. Un total de 3,7 g (0,1 mole) de borohydrure de sodium est ajouté par portions pendant dix minutes. Le mélange réactionnel, à la fin de la réaction violente, est chauffé pendant trente minutes. Après addition d'eau, et extraction par du chloroforme, l'isomère *méso* ayant un point de fusion de 132-134 °C est isolé par refroidissement. L'isomère *dl* est isolé sous la forme de sel dichlorhydrate ayant un point de fusion de 176-178 °C par acidification du filtrat par du HCl éthanolique.

Exemple 15. — Un mélange de 30 parties de *dl* dichlorhydrate de *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol, de 15 parties d'amidon et de 1 partie de stéarate de magnésium est mélangé intimement et passé au tamis de 0,25 mm d'ouverture de maille. La poudre résultante est mise en comprimés dans une machine automatique pour donner des comprimés blancs ramurés de 500 mg.

Exemple 16. — *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*bêta*-hydroxyéthyl)-*bêta*-aminoéthyl]-*bêta*-éthyl-*bêta*-aminoéthanol.

(Voir formule, page suivante)

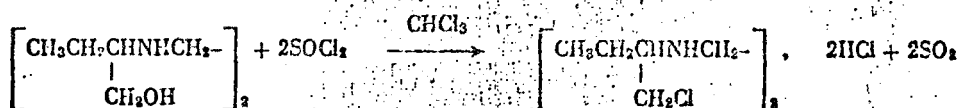
Un mélange de 25 g (0,068 mole) de ditosyl-glycol et 24,24 g (0,272 mole) de 2-aminobutanol est chauffé au reflux pendant dix-huit heures donnant une huile rouge visqueuse. Les isomères *dl* (dichlorhydrate), point de fusion 176,5-178°) et *méso* (base, point de fusion 132,5-134°) du 2,2'-(éthylène-diamino)-di-1-butanol sont isolés du mélange réactionnel refroidi par un procédé similaire à celui décrit précédemment.



Exemple 17. — *N*-[*N*-(*alpha*-*ethyl-beta*-hydroxy-*ethyl*)-*beta*-aminoethyl]-*beta*-*ethyl-beta*-

aminoethanol.

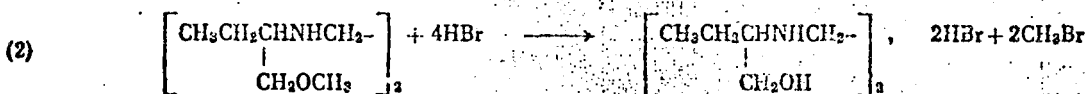
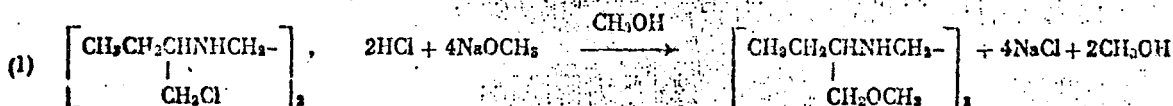
A. 2,2'-(*ethylenediimino*)*di-1*-chlorobutane :



Une solution de 100 g (0,49 mole) de 2,2'-(*ethylenediimino*)-*di-1*-butanol *dl* dissous dans 250 cm³ de chloroforme est ajoutée goutte à goutte sous refroidissement et agitation à 260 cm³ (3,7 moles) de chlorure de thionyle pendant une période de vingt minutes. La solution rouge orangé est chauffée au reflux pendant trois heures au bain-marie, après quoi la solution est concentrée sous la pression de l'aspirateur. La gomme résultante est traitée par du benzène

et après concentration, des cristaux jaunes précipitent. De l'eau (39 cm³) est ajoutée au filtrat pour décomposer l'excès de chlorure de thionyle, et il précipite une quantité supplémentaire de produit. La bouillie est dissoute dans du *n*-propanol, et la solution est refroidie, donnant 147,4 g (96 %) de produit brut. La recristallisation dans l'alcool *n*-propylique donne des cristaux blancs ayant un point de fusion de 235° (déc.).

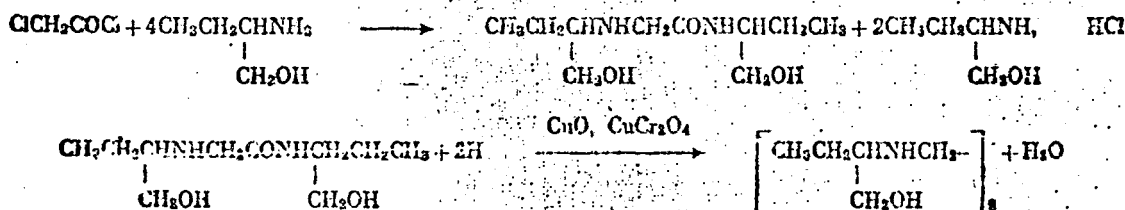
B.



On ajoute 1,59 g (0,03 mole) de méthylate de sodium à une solution de 1,57 g (0,005 mole) de 2,2'-(*ethylenediimino*)-*di-1*-chlorobutane dissous dans 75 cm³ de méthanol absolu, et le mélange est chauffé au reflux pendant quinze minutes. La portion insoluble est séparée par filtration et le filtrat est dilué à 100 cm³ et chauffé au reflux pendant vingt heures supplémentaires pour donner le 2,2'-(*ethylenediimino*)-*di-1*-méthoxybutane *dl* désiré.

La moitié du mélange réactionnel, obtenu de façon décrite précédemment, est chauffée au reflux avec 10 cm³ (0,19 mole) d'acide bromhydrique à 48 % pendant vingt heures pour donner le *dl* 2,2'-(*ethylenediimino*)-*di-1*-butanol (dichlorhydrate, point de fusion 176,5-178°).

Exemple 18. — *N*-[*N*-(*alpha*-*ethyl-beta*-hydroxy-*ethyl*)-*beta*-aminoethyl]-*beta*-*ethyl-beta*-aminoethanol :

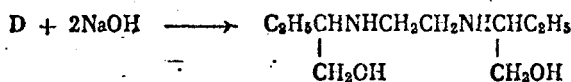
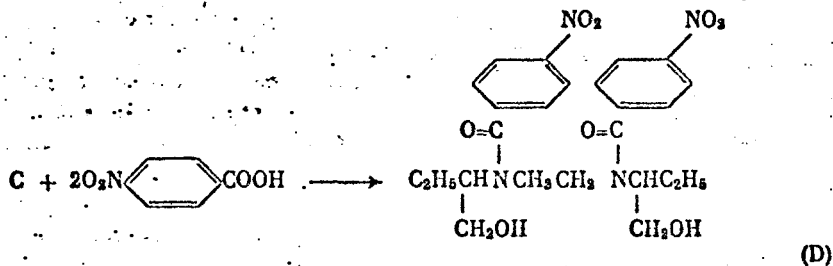
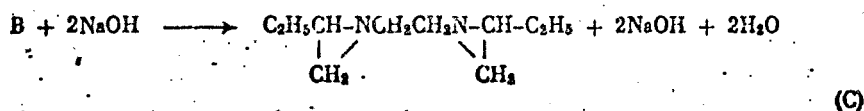
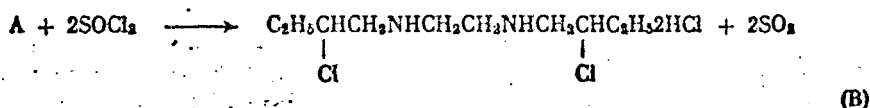
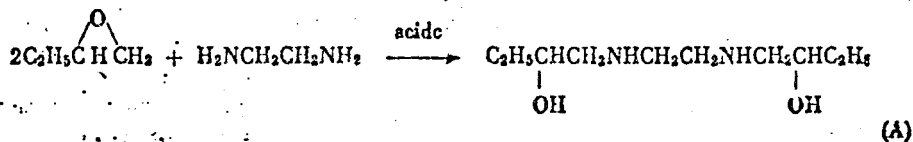


Une solution de 11,3 g (0,1 mole) de chlorure d'*alpha*-chloracétyle dans 50 cm³ de benzène est ajoutée goutte à goutte, sous refroidissement et agitation, à une solution de 71,2 g (0,8 mole) de 2-amino-butanol dans 25 cm³ de benzène. La solution jaune pâle est chauffée au reflux pendant une demi-heure et l'huile visqueuse résultante est neutralisée par traitement

par du KOH. Le précipité de KCl est séparé par filtration, et le solvant et l'excès de 2-amino-butanol sont éliminés par distillation. Le résidu, l'aminoamide, est dissous dans 50 cm³ de dioxane et réduit à 245°, sous 245 kg/cm² de H₂, pendant trois heures et demie, utilisant 3,3 g de CuO, CuCr₂O₄ comme catalyseur pour donner le 2,2'-(*ethylenediimino*)-*di-*

1-butanol désiré (base *méso*, point de fusion 132,5-134°; dichlorhydrate *dl*, point de fusion 176,5-178°).

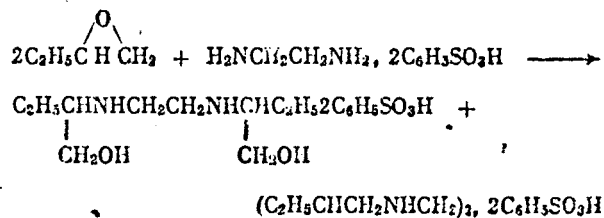
Exemple 19. — *N*.[*N'*-(α -éthyl- β -hydroxy-éthyl)- β -aminoéthyl]- β -éthyl- β -aminoéthanol :



Un mélange de 3,3 cm³ (3 g, 0,05 mole) d'éthylène-diamine et de 7,2 g (0,10 mole) 1,2-époxy-butane avec une trace d'une résine échangeuse d'ions acide est chauffé au reflux pendant quatre heures et une petite quantité de solide blanc se forme dans le ballon. Après refroidissement, le mélange se solidifie et est dissous dans 40 cm³ de méthanol bouillant. La résine est séparée par filtration et le méthanol est chassé par distillation. Au résidu solide, on ajoute 35 cm³ de chloroforme et 15 cm³ (24 g, 0,2 mole) de chlorure de thionyle et l'on obtient une réaction violente. L'excès de chlorure de thionyle et le chloroforme sont éliminés par distillation d'abord à la pression atmosphérique, ensuite sous une pression de 20 mm. Le résidu donne des solides blancs dans un mélange de méthanol-n-propanol-acétone. A 3,3 g (0,01 mole) de ce produit brut, on ajoute 7 cm³ (0,07 mole) de soude 10N. L'huile brune qui se sépare est extraite par 10 cm³ de benzène. Le benzène est chassé et le résidu est dissous dans 30 cm³ de dioxane. A cette solution, on ajoute 4 g (0,024 mole) d'acide p-nitrobenzoïque et la solution est chauffée au reflux pendant deux heures, et laissée au repos à la température ambiante pendant une nuit. La solution est ensuite chauffée au reflux avec 3,5 cm³ (0,035 mole) de soude 10N pendant trois heures avec dépôt de solide. A partir de la solution de dioxane, après élimination du p-nitro-benzoate de sodium, les isomères *méso* (base, point de fusion 132,5-134 °C) et *dl* (dichlorhydrate, point de fusion

176,5-178 °C) du 2,2'-(éthylènediimino)-di-1-butanol peuvent être isolés de façon décrite précédemment.

Exemple 20. — *N*.[*N'*-(α -éthyl- β -hydroxyéthyl)- β -aminoéthyl]- β -éthyl- β -aminoéthanol.



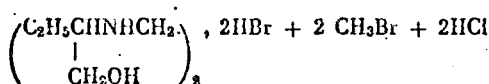
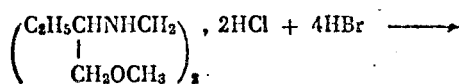
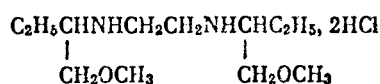
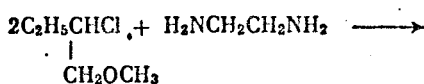
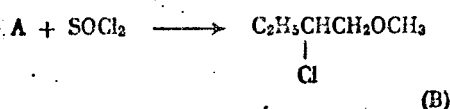
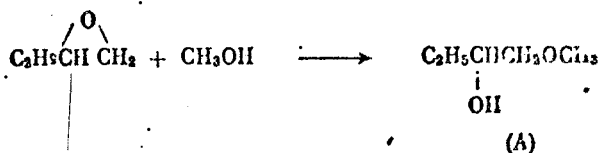
A 4,4 g (0,02 mole) de sel de l'éthylènediamine et de l'acide dibenzènesulfonique dissous dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 2,9 g (0,04 mole) de 1,2-époxy-butane. Le mélange est chauffé au reflux pendant quatre heures environ. La pyridine est ensuite éliminée sous pression réduite, et à partir du résidu solide, par neutralisation par un alcali, extraction par du butanol et chromatographie, les produits isomères [*dl* et *méso* 2,2'-(éthylènediimino)-di-1-butanol et *dl* et *méso* 1,1'-(éthylènediimino)-di-2-butanol] peuvent être séparés.

Alternativement, le mélange peut être traité comme à l'exemple 20 par conversion en un mélange d'halogénures par du chlorure de thionyle, par cyclisation en dérivé bis-butylèneimine et par ouverture de cycle pour donner les isomères 2,2'-(éthylènediimino)-di-1-butanol désirés.

[967 M]

— 18 —

Exemple 21. — *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*beta*-hydroxy-éthyl)-*beta*-aminoéthyl]-*beta*-éthyl-*beta*-amino-éthanol :



A 72 g (1 mole) de 1,2-époxy-butane dans 80 cm³ de méthanol absolu, on ajoute 5 g (0,09 mole) de méthoxyde de sodium. La solution est chauffée au reflux pendant vingt heures et pendant ce temps la température de vapeur s'élève de 57° à 67°. Dès l'addition de CO₂ solide, un précipité blanc se

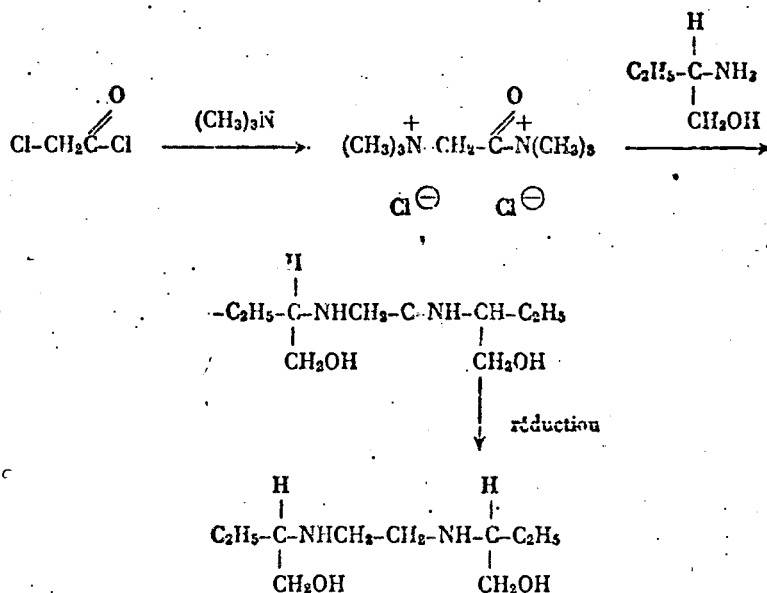
forme et est séparé par filtration. Par distillation du filtrat, le 1-méthoxy-2-butanol distille à 135-139° sous la forme d'un liquide incolore.

A 63 g (0,603 mole) de ce méthoxy-alcool dans 25 cm³ de benzène, on ajoute 72 cm³ (1 mole) de chlorure de thionyle sous agitation et refroidissement dans un bain de glace. Le mélange est porté à la température ambiante pendant quarante minutes puis chauffé au reflux pendant une heure. Après avoir chassé par distillation le benzène et l'excès de chlorure de thionyle, on soumet le résidu à une distillation éclair sous pression réduite. Par redistillation sous 1 atmosphère une fraction de cœur de distillation de 17,9 g d'huile incolore est obtenue à 115-128°.

A 12,3 g (0,10 mole) de ce chlorométhoxybutane dans 20 cm³ d'éthanol, on ajoute 13,9 cm³ (0,1 mole) de triéthylamine et 3,3 cm³ (0,05 mole) d'éthylène-diamine. Une réaction se produit dès qu'on mélange ces réactifs, avec formation d'un certain dépôt de solide. Le mélange est chauffé au reflux pendant trois heures pour compléter la réaction.

Une portion de ce mélange réactionnel est chauffée pendant deux heures avec de l'acide sulfurique aqueux à 70 % et à partir de ce mélange, par le procédé d'isolement discuté précédemment, les isomères *méso* (base, point de fusion 132,5-134°) et *dl* (dichlorhydrate, point de fusion 176,5-178°) du 2,2'-(éthylène-diimino)-di-1-butanol peuvent être obtenus.

Exemple 22. — *N*-[*N'*-(*alpha*-éthyl-*beta*-hydroxy-éthyl)-*beta*-aminoéthyl]-*beta*-éthyl-*beta*-amino-éthanol :



A. 113 g de chlorure de chloracétyle dans 50 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane sont mis à réagir avec 13 g (un excès de 10 %) de triméthylamine gazeuse que

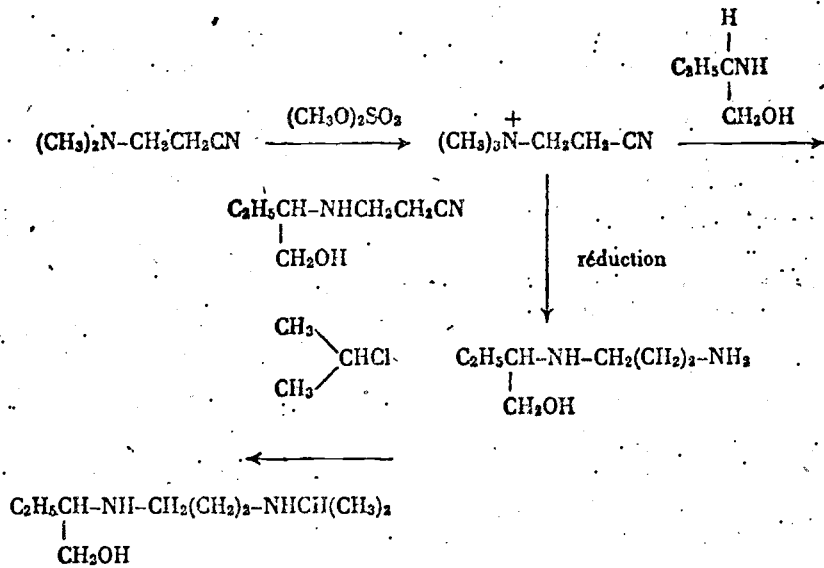
l'on envoie dans la solution. A la fin du dégagement thermique, le mélange réactionnel est chauffé à 50° et 17,8 g de 2-amino-butanol sont ajoutés.

Après la réaction initiale, le mélange est chauffé au reflux pendant une heure et les produits volatils sont chassés par distillation pour donner l'acide comme résidu. Ce résidu est utilisé directement dans la réaction en 2,2'-(éthylènediimino)-di-1-butanol.

B. Cette réaction peut être conduite en utilisant

la triméthylamine ou la triéthylamine principalement comme accepteur d'acide pour la réaction des groupes halogénures mais dans l'un ou l'autre cas, probablement la réaction progresse partiellement en passant par l'intermédiaire quaternaire.

Exemple 23. — 2-[(3-isopropylamino-n-propyl)amino]-1-butanol :

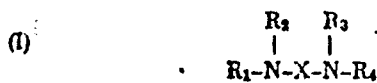


A 9,8 g de bêta-diméthylaminopropionitrile dans 50 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute 6,3 g de sulfate de diméthyle. Après un chauffage d'une demi-heure, à 80°, 17,3 g de 2-aminobutanol sont ajoutés et la température est portée au point d'ébullition. Après une heure de chauffage au reflux, le mélange réactionnel est soumis à une réduction catalytique et ensuite mis à réagir au point d'ébullition pendant une heure avec 7,9 g de 2-chloropropane. Le produit est isolé par la méthode décrite précédemment; point d'ébullition 85-86°/0,005 mm.

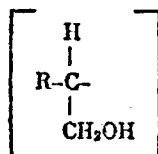
RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet :

1° A titre de médicaments et plus particulièrement comme agents de lutte contre la tuberculose les hydroxydiamines de formule suivante ainsi que leurs sels d'addition non toxiques;



dans laquelle R₁ est le groupe



dans lequel R est un groupe alkyle inférieur; R₂ et R₃ sont identiques ou différents et représentent des

atomes d'hydrogène, ou des groupes alkyle inférieurs ou hydroxyalkyle inférieurs; R₄ est un groupe alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur; X est un groupe alkylène non substitué ou à substitution alkyle inférieur, ayant deux ou trois atomes de carbone, l'un au moins de ces atomes de carbone formant un groupe méthylène dans la chaîne.

2° Les compositions pharmaceutiques contenant un composé selon 1°.

3° Les compositions pharmaceutiques et plus spécialement les comprimés, capsules et granulés contenant un composé selon 1° à absorber par voie orale selon une dose quotidienne de 0,6 à 30 g et de préférence de 1,25 à 10 g.

4° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(alpha-méthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-méthyl-bêta-aminoéthanol.

5° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

6° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(alpha-isopropyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-isopropyl-bêta-aminoéthanol.

7° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(isopropyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

8° A titre de médicament et plus spécialement

comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-méthyl-N-[N'-méthyl-N'-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

9° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-éthyl-N-[N'-(isopropyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

10° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-méthyl-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

11° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-gamma-amino-propyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

12° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-(bêta-hydroxyéthyl)-N-[N'-(bêta-hydroxyéthyl)-N'-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

13° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-éthyl-N-[N'-éthyl-N'-(alpha-éthyl-bêta-hydroxyéthyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

14° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(sec.-butyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

15° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(tert.-butyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

16° A titre de médicament et plus spécialement comme agent de lutte contre la tuberculose, le N-[N'-(tert.-amyl)-bêta-aminoéthyl]-bêta-éthyl-bêta-aminoéthanol.

Société dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNE, André ARMENGAUD & G. HOUSSARD