Eur. J. Med. Chem. **23** (1988) 495—500
© Elsevier, Paris

Article original

Synthèse et activités myocardiques d'(α-amino aryl méthyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1 et de leurs analogues cyliques oxazépiniques

Pierre CHEVALLET[1], Zidane ATMANI[1], Pierre FULCRAND[1], Abdelhamid ZAID[1], Jean CASTEL[1], Henri ORZALESI[1], Christian MASSE[2] et Antoine SASSINE[2]

[1]*Laboratoire de Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, av. Charles-Flahault, 34060 Montpellier Cédex, et* [2]*Laboratoire de Physiologie I, U.E.R. de Médecine, 34000 Montpellier, France*

(Reçu le 16 octobre 1987, accepté le 15 avril 1988)

Résumé — Les auteurs décrivent la synthèse d'(α-amino aryl méthyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1 et d'analogues hétérocycliques, aryl-5 triméthyl-1,9,9 oxa-3 aza-4 bicyclo[4.2.1.]nonane substitués sur le noyau aromatique. Ces composés sont obtenus à partir d'acides aryl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxyliques. Certains d'entre eux, **5c**, **9c** et **10c**, présentent des effets intéressants sur des tissus cardiaques isolés; effet inotrope positif concomitant pour le dérivé **5c** à un allongement de la durée de la période réfractaire.

Summary — **Synthesis and myocardial activities of 3-(α-amino aryl methyl)-1,2,2-trimethyl-cyclopentane-1-methanol and of their oxazepine cyclic analogues.** *The synthesis of 3-(α-amino aryl methyl)-1,2,2-trimethyl-cyclopentane-1-methanol and of heterocyclic analogues 5-aryl-1,9,9-trimethyl-3-oxa-4-azabicyclo[4.2.1.]nonane, substituted in the aromatic ring, is described. These derivatives are obtained from 3-aryl-1,2,2-trimethyl-cyclopentane carboxylic acids. Some of them,* ***5c***, ***9c*** *and* ***10c***, *exhibit interesting effects on isolated cardiac tissues; a positive inotropic effect accompanied by a lengthening of the effective refractory period duration for compound* ***5c***.

5-aryl-1,9,9-trimethyl-3-oxa-4-aza bicyclo [4.2.1.] nonane / hexahydro-1,2-oxazepines / amino-alcohols / heptaminol / cardiotonic / antiarrhythmic

Introduction

Le chlorhydrate de l'heptaminol [1, 2] ou amino-6 méthyl-2 heptanol-2 est présenté depuis de très nombreuses années comme accroissant les performances mécaniques du myocarde. Ses indications thérapeutiques variées ont fait de lui un produit très utilisé. L'heptaminol étant un ε-amino-alcool aliphatique de structure flexible, il nous a paru intéressant de comparer ses propriétés à celles d'une série d'ε-amino-alcools ayant une structure rigide. Notre choix s'est porté sur des composés dérivant du camphre qui, administré par voie hypodermique, a longtemps été prescrit pour combattre l'atonie du myocarde.

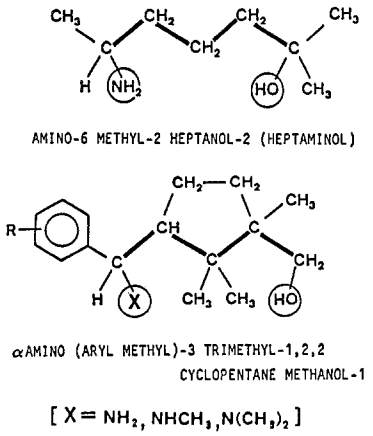


Fig. 1. Comparaison de la structure de l'heptaminol et du squelette de la série étudiée.

Pour cela, nous avons essayé de transformer en amino-alcools, par l'intermédiaire des oximes-esters, une série d'acides aroyl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxyliques **1** précédemment synthétisés au laboratoire. Deux groupes de dérivés à structure aryl cyclopentanique ont été obtenus: les ε-amino-alcools et leurs analogues oxazépiniques.

Une étude de l'action de chacun de ces composés sur les performances mécaniques, la fréquence et la période réfractaire effective de préparations myocardiques isolées de lapins a alors été effectuée, comparativement à l'heptaminol.

Chimie

Le premier schéma réactionnel général que nous ayons suivi correspond au Schéma 1. Les acides **1** ont été obtenus

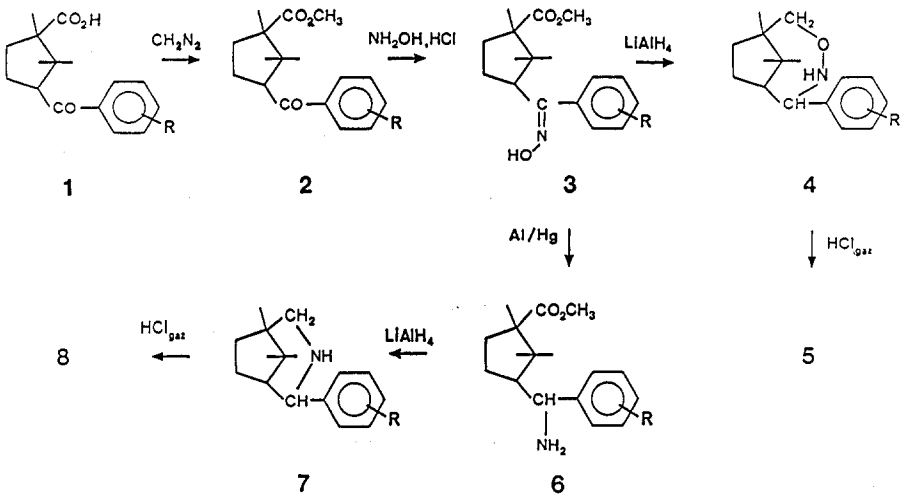


Schéma 1. Synthèse des dérivés oxazépiniques et pipéridiniques.

soit en faisant réagir l'anhydride camphorique-dl sur divers noyaux aromatiques selon la méthode de Friedel et Crafts [3, 4] soit, dans le cas du dérivé benzoylé, par action de l'organo-zincique mixte du bromo-benzène sur le chlorure d'acide du mono ester camphorique selon la méthode de Blaise [5].

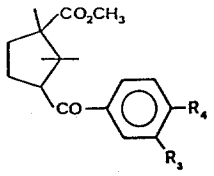
Les esters **2** ont été synthétisés par diazométhylation avec un rendement supérieur à 90% et les oximes **3** par action du chlorhydrate d'hydroxylamine. En réduisant simultanément la fonction oxime et la fonction ester des composés **3** à l'aide d'hydrure de lithium aluminium, nous n'avons pas obtenu, dans les conditions opératoires utilisées, les amino-alcools escomptés, mais des dérivés hétérocycliques **4** de la famille des hexahydro oxazepines-1,2. En faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans une solution éthérée de ces différentes molécules, nous avons obtenu par précipitation les chlorhydrates respectifs d'aryl-5 triméthyl-1,9,9 oxa-3 aza-4 bicyclo[4.2.1]nonane **5**.

En réduisant dans un premier temps la fonction oxime du composé **3** à l'aide d'amalgame d'aluminium ou par hydrogénation catalytique, puis la fonction ester restante par l'hydrure de lithium aluminium, nous avons encore une fois obtenu, non pas l'amino-alcool cherché mais un produit hétérocyclique **7c** de la famille des piperidines et son chlorhydrate **8c**. Ce composé est à rapprocher des composés cyclisés obtenus par Mehta et Brooks [6] et Baltzly *et al.* [7] à partir d'amino-alcools provenant de l'anhydride camphorique.

Dans les conditions opératoires utilisées, les amines primaires de la série envisagée étant difficiles à obtenir, nous avons cherché à synthétiser des composés possédant une amine secondaire ou une amine tertiaire afin d'éviter les cyclisations.

Les amino-alcools *N*-monométhylés et *N,N*-diméthylés ont pu être préparés selon les méthodes développées ci-dessous.

Tableau I. Aroyl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylates de méthyle.

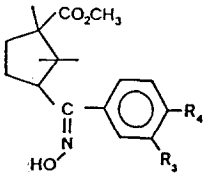


N°	R_4	R_3	FORMULE BRUTE	P.M.	SOLVANT DE RECRISTALLISATION	P.F.
2a	H	H	$C_{17}H_{22}O_3$	274,40	-	Liquide
2b	CH_3	H	$C_{18}H_{24}O_3$	288,42	Ether de pétrole	74°C
2c	CH_3O	H	$C_{18}H_{24}O_4$	304,42	Ether de pétrole	76°C
2d	CH_3	CH_3	$C_{19}H_{26}O_3$	302,44	Ether de pétrole	62°C
2e	C_2H_5	H	$C_{19}H_{26}O_3$	302,44	Ether de pétrole	74°C
2f	C_2H_5O	H	$C_{19}H_{26}O_4$	318,44	Ether de pétrole	68°C
2g	CH_3O	CH_3O	$C_{19}H_{26}O_5$	334,44	Cyclohexane	94°C
2h	$-(CH_2)_4-$		$C_{21}H_{28}O_3$	328,49	-	Liquide
2i	$-(CH_2)_3-$		$C_{20}H_{26}O_3$	314,47	Ethanol / Eau	62°C
2j	CH_3S	H	$C_{18}H_{24}O_3S$	320,48	Ether de pétrole	76°C
2k	CH_3O	Cl	$C_{18}H_{23}ClO_4$	338,86	Cyclohexane	110°c
2l	C_6H_5-O	H	$C_{23}H_{26}O_4$	366,49	-	Liquide

N-*Méthyl amino-alcool*

On acyle dans un premier temps la fonction amine de l'amino-ester **6** par action du chloroformiate de benzyle. Puis on monométhyle l'amine avec de l'iodure de méthyle en présence d'hydrure de sodium dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF). On débloque alors l'amine monométhylée par hydrogénolyse catalytique puis on réduit l'ester en fonction alcool avec de l'hydrure de lithium aluminium. En faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans une solution éthérée de cet amino-alcool, on obtient le chlorhydrate **9**.

Tableau II. (α-Hydroxyimino aryl méthyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylates de méthyle.



N°	R_4	R_3	FORMULE BRUTE	PM	SOLVANTS DE RECRISTALLISATION	P.F.	RENDEMENT
3a	H	H	$C_{17}H_{23}NO_3$	289,41	Benzène/Ether de pétrole	149°C	40 %
3b	CH_3	H	$C_{18}H_{25}NO_3$	303,43	Benzène	164°C	60 %
3c	CH_3O	H	$C_{18}H_{25}NO_4$	319,43	Méthanol / Eau	160°C	77 %
3d	CH_3	CH_3	$C_{19}H_{27}NO_3$	317,45	Benzène/Ether de pétrole	153°C	63 %
3e	C_2H_5	H	$C_{19}H_{27}NO_3$	317,45	Cyclohexane	138°C	76 %
3f	C_2H_5O	H	$C_{19}H_{27}NO_4$	333,45	Benzène/Ether de pétrole	128°C	81 %
3g	CH_3O	CH_3O	$C_{19}H_{27}NO_5$	349,45	Benzène/Ether de pétrole	120°C	71 %
3h	$-(CH_2)_4-$		$C_{21}H_{29}NO_3$	343,47	Benzène/Ether de pétrole	152°C	76 %
3i	$-(CH_2)_3-$		$C_{20}H_{27}NO_3$	329,44	Benzène	193°C	68 %
3j	CH_3S	H	$C_{19}H_{25}NO_3S$	335,49	Benzène	132°C	87 %
3k	CH_3O	Cl	$C_{18}H_{24}ClNO_4$	353,87	Benzène/Ether de pétrole	146°C	86 %
3l	C_6H_5O	H	$C_{23}H_{27}NO_4$	381,50	Benzène/Ether de pétrole	147°C	72 %

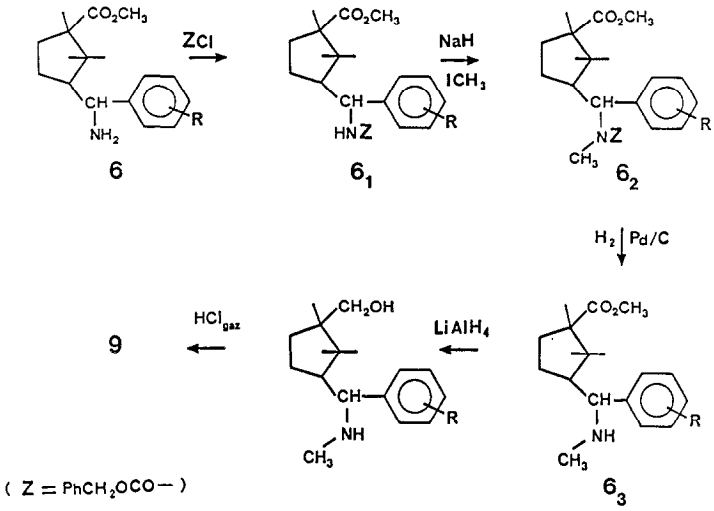


Schéma 2. Synthèse du chlorhydrate d'(α-méthyl amino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1.

N,N-*Diméthyl amino-alcool*

L'amino-ester **6** est *N,N*-diméthylé dans le méthanol par le formaldéhyde en présence de méthylate de sodium [8]. La fonction ester est alors réduite en fonction alcool par l'hydrure de lithium aluminium. Comme précédemment, on obtient le chlorhydrate **10**, en faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans une solution éthérée de l'amino-alcool obtenu.

Résultats et Discussion

Les effets des (α-amino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1 (*N*-monométhylés et *N,N*-diméthylés), des 12 composés oxazépiniques **5a** à **5l**, et de l'heptaminol, ont été étudiés sur des préparations myocardiques isolées de lapin. Les mesures des forces de contraction, des fréquences et des périodes réfractaires effectives, ont été effectuées aux temps 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15,

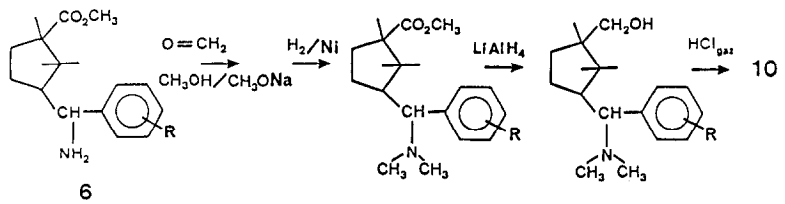


Schéma 3. Synthèse du chlorhydrate d'(α-diméthylamino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1.

Tableau III. Chlorhydrate d'aryl-5 triméthyl-1,9,9 oxa-3 aza-4 bicyclo[4.2.1]nonane.

N°	R_4	R_3	FORMULE BRUTE	PM	SOLVANT DE CRISTALLISATION	PF°	RDT	SOLVANT	NOYAU CAMPHORIQUE						NOYAU AROMATIQUE	
									CH_3	CH_3	CH_3	CH_2-CH_2-CH	-CH_2O -	-CH-	PROTONS DES SUBSTITUANTS	PROTONS AROMATIQUES
5a	H-	H -	$C_{16}H_{26}NOCl$	283,84	Acétone	**	25 %	1*	s(3H) 0,90	s(3H) 1,00	s(3H) 1,34	m(5H) 1,80 à 2,50	s(2H) 3,70	s(1H) 5,16	- -	m(5H) 7,30 à 7,90
5b	CH_3	H -	$C_{17}H_{28}NOCl$	297,87	Ethanol/ Acétate d'éthyle	**	27 %	1*	s(3H) 0,88	s(3H) 0,98	s(3H) 1,38	m(5H) 1,70 à 2,75	s(2H) 3,65	s(1H) 5,10	CH_3 s(3H) 2,32	m(4H) 7,18 à 7,78
5c	CH_3O	H -	$C_{17}H_{28}NO_2Cl$	313,86	"	**	28 %	1*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,98	s(3H) 1,35	m(5H) 1,50 à 2,60	s(2H) 3,65	s(1H) 5,10	CH_3O s(3H) 3,80	m(4H) 6,80 à 7,90
								2*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,90	s(3H) 1,33	m(5H) 1,50 à 2,40	2 x d(2H) 3,20 à 3,75	s(1H) 5,15	CH_3O s(3H) 3,83	m(4H) 6,90 à 7,90
5d	CH_3	CH_3	$C_{18}H_{30}NOCl$	311,90	"	**	50 %	2*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,90	s(3H) 1,33	m(5H) 1,50 à 2,40	2 x d(2H) 3,20 à 3,90	s(1H) 5,10	2 x CH_3 s(6H) 2,25	m(3H) 7,10 à 7,65
5e	C_2H_5	H -	$C_{18}H_{30}NOCl$	311,90	Acétone	**	25 %	1*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,98	s(3H) 1,35	m(5H) 1,60 à 2,35	s(2H) 3,70	s(1H) 5,05	CH_3 t(3H) 1,22 CH_2 q(2H) 2,66 J = 8 Hz	m(4H) 7,20 à 7,80
5f	C_2H_5O	H -	$C_{18}H_{30}NO_2Cl$	327,90	Ethanol/ Acétate d'éthyle	**	20 %	1*	s(3H) 0,88	s(3H) 0,96	s(3H) 1,32	m(5H) 1,50 à 2,60	s(2H) 3,63	s(1H) 4,98	CH_3 t(3H) 1,40 CH_2O q(2H) 4,06 J = 8 Hz	m(4H) 6,80 à 7,90
5g	CH_3O	CH_3O	$C_{18}H_{30}NO_3Cl$	343,89	"	**	20 %	2*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,90	s(3H) 1,30	m(5H) 1,60 à 1,90	2 x d (2H) 3,20 à 3,80	s(1H) 5,10	2 x CH_3O 3,80 et 2 x s (6H) 3,86	m(3H) 6,90 à 7,50
5h	-$(CH_2)_4$-		$C_{20}H_{32}NOCl$	337,93	Acétone	**	40 %	1*	s(3H) 0,90	s(3H) 1,00	s(3H) 1,32	m(5H) 1,70 à 2,80	s(2H) 3,70	s(1H) 5,00	-$(CH_2)_4$- m(8H) 1,70 à 2,80	m(3H) 7,10 à 7,60
5i	-$(CH_2)_3$-		$C_{19}H_{30}NOCl$	323,91	Ethanol/ Acétate d'éthyle	**	35 %	1*	s(3H) 0,92	s(3H) 1,00	s(3H) 1,32	m(5H) 1,70 à 3,40	s(2H) 3,70	s(1H) 5,10	-$(CH_2)_3$- m(6H) 1,70 à 3,10	m(3H) 7,20 à 7,70
5j	CH_3S	H-	$C_{17}H_{28}NOSCl$	329,93	"	**	33 %	2*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,90	s(3H) 1,34	m(5H) 1,50 à 2,40	2 x d (2H) 3,10 à 3,70	s(1H) 5,20	CH_3S s(3H) 2,50	m(4H) 7,20 à 7,90
5k	CH_3O	Cl-	$C_{17}H_{27}NO_2Cl_2$	348,31	Acétone	**	25 %	2*	s(3H) 0,90	s(3H) 0,90	s(3H) 1,34	m(5H) 1,50 à 2,40	2 x d (2H) 3,00 à 3,70	s(1H) 5,12	CH_3O s(3H) 3,92	m(3H) 7,30 à 8,00
5l	C_6H_5O	H-	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	375,94	Butanol/ Acétate d'éthyle	**	32 %	1*	s(3H) 0,93	s(3H) 1,03	s(3H) 1,32	m(5H) 1,80 à 2,60	s(2H) 3,62	s(1H) 5,05	-	m(9H) 6,80 à 7,90

1*$CDCl_3$.
2*DMSO-d_6.
**Sublimation et décomposition entre 140 et 200°C.

Tableau IV. Pourcentage de variation de la force de contraction à la concentration 10^{-5} M.

Produit	Effet maximum obtenu (%)	Aux temps *t* (min)	Effet après 30 min (%)
Heptaminol	+25	30	+25
5a	0	1 à 5	—23
5b	+13	15	+ 3
5c	+17	5 à 10	0
5d	+ 7	4	—33
5e	+ 8	2 à 4	—67
5f	+ 2	1	—53
5g	0	1 à 5	— 7
5h	+10	10	0
5i	+12	5 à 20	+ 5
5j	0	1 à 4	—25
5k	+ 7	1 à 5	0
5l	+ 5	3	0
9c	+25	30	+25
10c	+43	30	+43

Tableau V. Pourcentage de variation de la fréquence à la concentration 10^{-5} M.

Produit	Effet maximum obtenu (%)	Aux temps *t* (min)	Effet après 30 min (%)
Heptaminol	0	1 à 15	— 6
5a	0	1 à 30	0
5b	+13	10 à 30	+13
5c	+12	15 à 30	+12
5d	0	1 à 4	—25
5e	+ 4	3 à 5	—63
5f	+ 5	1 à 4	0
5g	— 3	1 à 30	— 3
5h	0	1 à 30	0
5i	0	1 à 30	0
5j	0	1 à 4	— 7
5k	+ 7	1 à 10	0
5l	+ 5	20 à 30	5
9c	0	1 à 30	0
10c	4	30	4

20 et 30 min. Les résultats regroupés dans les Tableaux IV, V et VI, qui représentent une valeur moyenne calculée à partir de trois expériences pour chaque paramètre, sont exprimés en pourcentage de variation par rapport à la valeur contrôle initiale.

Les molécules les plus intéressantes d'un point de vue thérapeutique sont celles qui augmentent de façon significative la force de contraction du muscle cardiaque sans modifier notablement la fréquence cardiaque. C'est le cas des produits **5b**, **5c**, **5h**, **5i**, **9c** et **10c**. Le composé **5c**, qui augmente la période réfractaire, présente les qualités d'un éventuel médicament anti-arythmique, d'autant plus intéressant qu'il est en même temps inotrope positif contrairement à la quasi-totalité des anti-arythmiques actuellement connus.

Tableau VI. Pourcentage de variation de la période réfractaire effective à la concentration 10^{-5} M.

Produit	Effet maximum obtenu (%)	Aux temps *t* (min)	Effet après 30 min (%)
Heptaminol	+ 6	30	+ 6
5a	0	5 à 30	0
5b	0	5 à 30	0
5c	+26	10 à 30	+26
5d	+35	30	+35
5e	+50	30	+50
5f	+48	30	+48
5g	+19	10	+ 5
5h	—	—	—
5i	0	5 à 30	0
5j	+ 6	15 à 30	+ 6
5k	+ 7	5 à 30	+ 7
5l	— 6	5 à 30	— 6
9c	— 9	5	— 9
10c	0	5	—10

Les composés **9c** et **10c**, qui diminuent légèrement la période réfractaire mais qui sont fortement inotropes positifs, pourraient être étudiés plus avant comme analeptiques cardiovasculaires.

Par contre, les composés **5b**, **5h** et **5i**, qui n'ont pas d'action sur la période réfractaire, sont trop faiblement inotropes positifs pour susciter des recherches complémentaires.

Il est à noter que les dérivés les plus cardiotoniques sont ceux qui ont la structure la plus proche de celle de l'heptaminol.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc Köfler et ne sont pas corrigés. Les microanalyses (C, H, N) effectuées au service de Microanalyse du CNRS de Solaize (69360) et de Vernaison (69390) ont donné des résultats conformes aux normes habituelles (±0,4% de la théorie).

Les structures des composés normaux ont été confirmées par leur spectre infrarouge (appareil Perkin—Elmer modèle 457) réalisé à l'état solide (pastilles de KBr) et leur spectre de résonance magnétique nucléaire ^{1}H (appareil Varian modèle A 60) enregistré avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence (S = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm *(δ)*.

Aroyl-4 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate de méthyle **2**
On fait barboter, avec les précautions usuelles, dans un ballon à long col contenant 0,06 mol d'acide dissous dans 40 ml d'éther, le diazométhane obtenu par action de 60 ml d'une solution de potasse à 50% sur 200 ml d'éther contenant 0,15 mol de nitrosométhylurée. Après évaporation de l'éther, le produit, lorsqu'il n'est pas liquide, est recristallisé (voir Tableau I) avec d'excellents rendements supérieurs à 90%.

(α-Hydroxyimino aryl méthyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate de méthyle **3**
On porte à reflux entre 3 et 4 h 0,008 mol d'ester **2**, 2,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 2,5 ml de pyridine dissous dans 25 ml d'éthanol anhydre. Après évaporation de l'alcool, on ajoute 25 ml d'eau et on extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée par une solution

d'acide chlorhydrique diluée puis séchée sur Na_2SO_4. On évapore l'éther et on recristallise le composé résiduel (voir Tableau II).

Chlorhydrate d'aryl-5 triméthyl-1,9,9 oxa-3 aza-4 bicyclo[4.2.1.]nonane **5**
On ajoute goutte à goutte avec une ampoule à brome, 0,015 mol d'oxime ester **3** dissous dans 200 ml d'éther anhydre, à une suspension de 3,4 g d'hydrure de lithium aluminium dans 200 ml d'éther anhydre. On porte le mélange à reflux, sous agitation magnétique, pendant 24 h. On détruit alors l'excès d'hydrure de lithium aluminium à l'aide d'acétate d'éthyle, puis on ajoute de l'eau. La phase éthérée est séchée et concentrée. En faisant barboter de l'acide chlorhydrique anhydre, on obtient un précipité de chlorhydrate d'hexahydro oxazépine **5**, que l'on purifie par recristallisation (voir Tableau III).

(α-Amino p*-méthoxy benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate de méthyle* ***6c***
Une solution hydro-alcoolique de 9,6 g (0,03 mol) d'oxime ester **3c** est agitée pendant 2 jours avec 10 g d'aluminium amalgamés par 100 ml d'une solution à 5% de chlorure mercurique. La solution filtrée, concentrée, est extraite à l'éther. La phase éthérée séchée est évaporée. On obtient après recristallisation dans l'éther de pétrole 4,3 g (Rdt: 47%) d'amino ester **6c** ayant un point de fusion de 74°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): $\delta = 0{,}92$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}20$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}40$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}40$—2,80 (m, 5H, CH_2—CH_2—CH); $\delta = 3{,}70$ (s, 3H, CH_3—CO_2); $\delta = 3{,}80$ (s, 3H, CH_3O); $\delta = 3{,}80$ (s, 1H, CH—Ph); $\delta = 6{,}70$—7,50 (m, 4H, 4H arom.).

Chlorhydrate de (méthoxy-4 benzyl)-4 triméthyl-1,8,8 aza-3 bicyclo-[3.2.1.]octane ***8c***
En traitant 5 g (0,016 mol) d'amino ester **6c** par 1 g d'hydrure de lithium aluminium dans des conditions identiques à celles de l'oxime-ester **3c**. On obtient après recristallisation dans un mélange éthanol/acétate d'éthyle, un dérivé (qui fond avec décomposition à une température supérieure à 200°C) avec un rendement de 86%.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) mélange de deux isomères: endo* et exo: endo: [$\delta = 0{,}48$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 0{,}85$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 0{,}95$ (s, 3H, CH_3); exo: $\delta = 0{,}85$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 0{,}85$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}25$ (s, 3H, CH_3)]; $\delta = 1{,}00$—3,30 (m, 7H, CH_2—CH_2—CH, CH_2—N); $\delta = 3{,}80$ (s, 3H, CH_3O); $\delta = 3{,}80$ (s, 3H, CH_3O); $\delta = 6{,}80$—7,80 (m, 4H, 4H arom.). Groupe phényle endo et exo par rapport au pont gem-diméthylé.

Chlorhydrate d'(α-méthylamino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1 ***9c***
*[α-(*N*-Benzylcarbonylamino)* p*-méthoxy benzyl]-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate de méthyle* ***6***$_1$. A une solution de 5 g (0,017 mol) de chlorhydrate (α-amino *p*-méthoxy benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate de méthyle (amino-ester **6c**) dans 60 ml d'eau, on ajoute 3,1 g (0,037 mol) de sodium et on refroidit le mélange à 0°C. On ajoute alors goutte à goutte sous agitation, 3,3 g (0,02 mol) de chlorure de benzyloxy carbonyle en 10 min, puis on agite à 20°C pendant 30 min au bout desquelles se forme un précipité blanc que l'on extrait à l'éther. La phase éthérée lavée au bicarbonate de sodium est séchée puis évaporée. On obtient une substance huileuse qui cristallise dans l'éther de pétrole. Rdt: 97%. Point de fusion: 103°C.
*[α-(*N*-Benzyloxycarbonyl* N*-méthyl amino) méthoxy-4 benzyl]-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate-1 de méthyle* ***6***$_2$. On solubilise 4 g (0,008 mol) d'[α-(*N*-benzyloxycarbonyl amino) *p*-méthoxy benzyl]-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate de méthyle **6**$_1$ dans 40 ml de *N,N*-diméthylformamide. On additionne par petites portions, 0,24 g de NaH à 80% et, après dégagement d'hydrogène, l'iodure de méthyle en excès. Après 3 h d'agitation, on dilue la solution avec 400 ml d'eau glacée et on sépare l'huile formée. Après séchage, Rdt: 77%.
(α-Méthylamino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylate-1 de méthyle ***6***$_3$. On agite sous légère pression d'hydrogène pendant 1,5 h, 3,5 g (0,005 mol) de **6**$_2$, 0,4 g de palladium sur charbon à 10% dans 50 ml de méthanol anhydre. Le catalyseur est éliminé par filtration, le méthanol par évaporation. On recristallise le composé dans l'éther de pétrole. Rdt: 86%. Point de fusion: 102°C.
Chlorhydrate d'(α-méthylamino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1 ***9c***. On ajoute 1,4 g (0,004 mol) du composé **6**$_3$, en solution dans 100 ml d'éther anhydre, à une suspension de 0,6 g (0,0175 mol) d'hydrure de lithium aluminium dans 50 ml d'éther. Le mélange est porté à reflux pendant 24 h. On obtient en procédant comme pour les dérivés **5**, après recristallisation dans un mélange éthanol/acétate d'éthyle, des cristaux qui fondent avec décomposition à plus de 200°C. Rdt: 84%.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): $\delta = 0{,}85$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}00$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}30$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}35$—3,50 (m, 5H, CH_2—CH_2—CH); $\delta = 2{,}25$ (d, 3H, CH_3—N); $\delta = 3{,}20$—3,80 (2×d, 2H, CH_2O); $\delta = 3{,}85$ (s, 3H, CH_3O); $\delta = 4{,}30$ (s, 1H, CH—Ph); $\delta = 6{,}90$—7,80 (m, 4H, 4H arom.).

Chlorhydrate d'(α-diméthylamino méthoxy-4 benzyl)-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane méthanol-1 ***10c***
A une solution de 1,4 g (0,0047 mol) d'amino ester **6c** dans 10 ml de méthanol anhydre, on ajoute 400 mg de méthylate de sodium et 4 ml de formaldéhyde (à 36,5%). Cette solution est agitée 12 h à température ambiante, puis hydrogénée pendant 6 h à 70°C, sous une pression de 80 atm. en présence de 1,5 g de nickel Raney. On filtre le catalyseur et on évapore le solvant. Le résidu est réduit comme le composé précédent. En faisant barboter de l'acide chlorhydrique anhydre dans une solution éthérée de ce produit, on obtient un chlorhydrate qui, après recristallisation dans un mélange éthanol/acétate d'éthyle, fond avec décomposition vers 200°C. Rdt: 75%.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): $\delta = 0{,}70$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}00$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}25$ (s, 3H, CH_3); $\delta = 1{,}30$—3,50 (m, 5H, CH_2—CH_2—CH); $\delta = 2{,}50$ (d, 6H, 2CH_3—N); $\delta = 3{,}20$—3,40 (2d, 2H, CH_2O); $\delta = 3{,}90$ (s, 3H, CH_3O); $\delta = 4{,}45$ (s, 1H, CH—Ph); $\delta = 6.90$—7,80 (m, 4H, 4H arom.).

Pharmacologie

Le cœur est rapidement prélevé sur un lapin non-anesthésié et saigné par section des carotides. L'oreillette droite, l'oreillette gauche ou un lambeau de ventricule droit est disséqué puis monté dans un bain à organe isolé, sur un dispositif comprenant deux électrodes de stimulation en platine. Le liquide nutritif de survie à la composition suivante (exprimée en mM): NaCl: 145,5; KCl: 5,6; $CaCl_2$: 2,5; glucose: 10 et Tris-hydroxyméthyl-amino-méthane: 5. Le pH est ajusté à 7,45 à l'aide de HCl concentré. Ce liquide est saturé en oxygène et maintenu à 30°C. Une période de stabilisation de 3 h est observée avant le début de l'expérience.

Les stimulations sont délivrées par un stimulateur à paramètres variables Hugo Sachs Electronic (Braun). Les performances mécaniques sont évaluées à l'aide d'un microdynamomètre quasi isométrique à jauge de contrainte MDI 5 Ugo Basile Milano, Italie, couplé avec un oscilloscope Tektronix 564B.

La période réfractaire effective est mesurée par la méthode de l'extra-stimulus programmé. Sur un cycle de base imposé par des stimuli S1, un stimulus S2, de même caractéristique que S1 (durée 3 ms; intensité = seuil×2) est introduit tous les 8 battements S1 avec un délai décroissant entre S1 et S2. La période réfractaire effective est égale à la durée du premier intervalle S1—S2 pour lequel le stimulus S2 n'est pas suivi par une réponse R2.

Références

1 Loubatieres A. (1949) *C. R. Séances Soc. Biol. Ses Fil.* 43, 155
2 Loubatieres A. (1953) *Montpellier Med.* 55, 362
3 Chevallet P. & Orzalesi H. (1984) *Bull. Soc. Chim.* 5—6, 217
4 Chevallet P. & Orzalesi H. (1985) *Bull. Soc. Chim.* 5, 947
5 Blaise M. E. E. (1911) *Bull. Soc. Chim.* I, XXVI
6 Mehta N. M. & Brooks R. E. (1962) *J. Org. Chem.* 27, 1266
7 Baltzly R., Mehta N. B., Russell P. B., Brooks R. E., Grivsky E. M. & Steinberg A. M. (1962) *J. Org. Chem.* 27, 213
8 Teitel S. & Brossi A. (1970) *J. Med. Chem.* 13, 333

*Un des méthyles du pont gem-diméthylé se trouve dans le cône de blindage du noyau aromatique pour l'isomère endo. Celui-ci correspond donc au composé qui a le déplacement chimique le plus faible pour l'un des pics des méthyles.