

Synthèse et étude pharmacologique de quelques aminolactones et aminotétrahydrofuranes adamantaniques

GB Foscolos¹, G Fytas¹, N Kolocouris¹, A Vamvakidès²

¹Université d'Athènes, Laboratoire de Pharmacie Chimique, 104, rue Solonos, Athènes 106 80;

²Laboratoire Chropi, 62, Bd de Pirée, Phaliron, Le Pirée, Grèce

(Reçu le 12 juin 1989; accepté le 18 juin 1990)

Résumé — Cet article décrit la synthèse des aminolactones adamantaniques AdAL **6** et PhAdAL **16** et des dérivés aminotétrahydrofuraniques analogues AdAE **9** et PhAdAE **19**. Leur activité convulsivante a été étudiée chez la souris; elle a été plus faible que celle des aminolactones ou des aminotétrahydrofuranes possédant un phényle à la place du squelette adamantanique. Les études de l'antagonisme de l'action convulsivante de ces dérivés, par des agonistes GABAergiques ou glycinergiques, révéleraient le développement simultané d'activités centrales dopaminergiques, antiGABAergiques (pour les AdAE et PhAdAE) et antiglycinergiques (pour les AdAL et PhAdAL). Ces propriétés pourraient être intéressantes dans le traitement des stades avancés de la maladie de Parkinson.

Summary — **Synthesis and pharmacological study of some adamantane aminolactones and aminotetrahydrofurans.** This paper describes the synthesis of adamantane aminolactones (AdAL **6** and PhAdAL **16**) and their tetrahydrofuran analogues (AdAE **9** and PhAdAE **19**). Their convulsant activity was studied in mice. It was found to be weaker than that of the aminolactones or aminotetrahydrofurans, which have a phenyl group in place of the adamantane ring. Studies on the antagonism of the convulsant action of these derivatives, by GABAergic or glycinergic agonists appear to show the simultaneous development of dopaminergic, antiGABAergic (for the AdAE and PhAdAE) and antiglycinergic (for the AdAL and PhAdAL) central activities. These properties could be interesting in the treatment of the late stages of the Parkinson's disease.

adamantane α -aminomethyl- γ -butyrolactones and 3-aminomethyltetrahydrofurans / dopaminergic property / antiGABAergic property / antiglycinergic property

Il a été démontré récemment que les composés qui possédaient une activité antiGABAergique centrale pourraient stimuler les processus mnémoniques et constituer de ce fait des traitements potentiels de certaines maladies neurodégénératives (démence sénile du type Alzheimer, stades avancés de la maladie de Parkinson, etc) [1–3]. Ces composés présentent en général une activité convulsivante qui intervient comme un inconvénient dans leur éventuelle utilisation clinique dans les pathologies ci-dessus mentionnées. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les stimulants dopaminergiques centraux, les adamantanamines en particulier, possédaient des propriétés anticonvulsivantes [4–8].

Il était dès lors intéressant d'envisager la synthèse des molécules déployant simultanément des propriétés dopaminergiques et antiGABAergiques centrales. La composante dopaminergique de leur action centrale interviendrait en diminuant le pouvoir convulsivant de ces molécules tout en leur conférant des propriétés psychostimulantes. Les adamantanamines possèdent

une activité dopaminergique significative pour les adamantanealkanamines [9–11] et considérablement amplifiée pour la mémantine ou la *N-n*-propylamantadine [12].

De plus, comme il ressort de nos travaux antérieurs, les dérivés qui contiennent le squelette de l' α -aminométhyl- γ -butyrolactone (aminolactones) présentent principalement une action antiglycinergique tandis que les dérivés tétrahydrofuraniques correspondants (aminoéthers cycliques) présentent principalement une action antiGABAergique [13, 14].

Dans le présent travail nous décrivons la synthèse des aminolactones adamantaniques **6** (AdAL) et **16** (PhAdAL) et des aminoéthers cycliques **9** (AdAE) et **19** (PhAdAE), qui pourraient déployer une activité dopaminergique par le biais du squelette adamantanealkanamine qu'ils contiennent, ainsi que des propriétés antiglycinergiques pour les composés **6** et **16** et antiGABAergiques pour les composés **9** et **19** (schéma 1). Pour leur étude pharmacologique nous avons pris comme modèle les convulsions provoquées

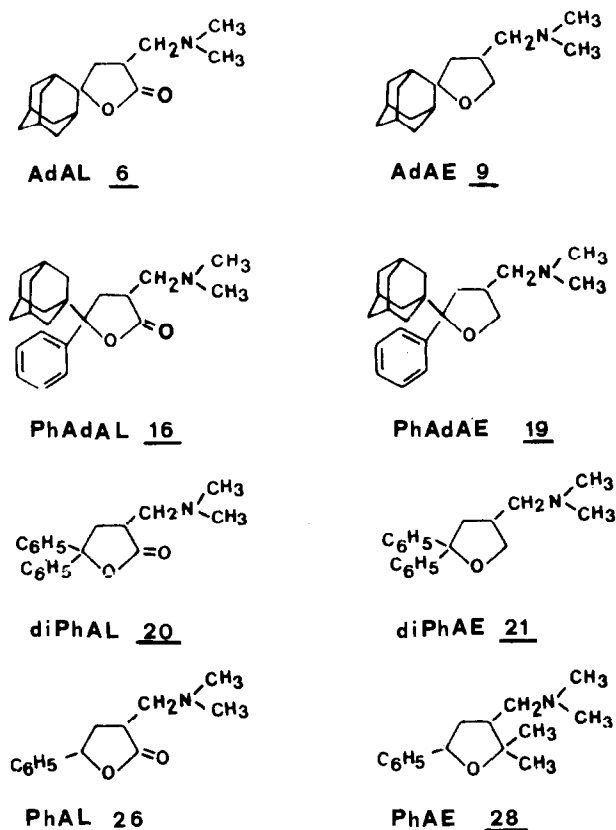


Schéma 1.

par ces dérivés. Nous avons comparé le pouvoir convulsivant de ces molécules à celui des aminolactones **26** (PhAL) et **20** (diPhAL) et des aminoéthers cycliques **28** (PhAE) et **21** (diPhAE) (schéma 1). De plus, nous avons comparé l'effet d'un agoniste GABAergique, le *N*-linoléyl-GABA [15], ou d'un agoniste glycinergique, la *N*-linoléyl-glycine [16], sur les convulsions provoquées chez la souris par chacun de ces dérivés.

Chimie

La synthèse de l'aminospirolactone adamantanique AdAL **6** et du dérivé tétrahydrofuranique correspondant AdAE **9** figure au schéma 2.

Ainsi la réaction du bromure de 3-(bromomagnésio)prop-2-ynyloxymagnésium [17, 18] avec l'adamantan-2-one **1** fournit le 2-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-adamantan-2-ol **2**, qui est soumis à une hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine selon Adams pour donner le 2-(3-hydroxypropyl)adaman-

tan-2-ol **3**. L'oxydation du diol **3** selon Jones [19] conduit à la spiro lactone adamantanique **4** avec d'excellents rendements. Il faut ajouter que la synthèse des γ -lactones avec la simple série de réactions précédentes n'a pas été citée jusqu'à présent et que la spiro lactone adamantanique **4** a été synthétisée avec des méthodes relativement compliquées [20, 21]. La carboxylation de la lactone **4** avec le carbonate de méthyle et de magnésium (MMC) au sein du DMF [22-25] donne l'acide γ -lactone- α -carboxylique **5**. L'application de la réaction de Mannich [26, 27] sur l'acide lactonique **5** fournit l'aminolactone **6** avec formation simultanée d'une quantité d' α -méthylène- γ -lactone **7** [28, 29].

La réduction de l'aminolactone **6** avec LiAlH_4 et la cyclisation de l'aminodiol **8** intermédiaire en présence d'acide *p*-toluènesulfonique [30, 31] conduit finalement au dérivé aminotétrahydrofuranique **9**.

La synthèse de l'aminolactone PhAdAL **16** et de son dérivé aminotétrahydrofuranique correspondant PhAdAE **19** figure dans le schéma 3.

Comme matière première pour la synthèse de la PhAdAL **16** nous avons utilisé l'1-adamantylphényl-cétone **11** qui à son tour a été synthétisée par action du chlorure de l'1-adamantanecarbonyl **10** sur le diphénylcadmium [32, 33]. En utilisant une série de réactions analogue à celle de la synthèse de l'AdAL et du AdAE, nous avons transformé la cétone **11** en aminolactone PhAdAL **16** et en dérivé tétrahydrofuranique PhAdAE **19**. Il faut cependant ajouter que l'aminolactone PhAdAL **16** sous forme de base est instable, raison pour laquelle il se forme un taux considérable

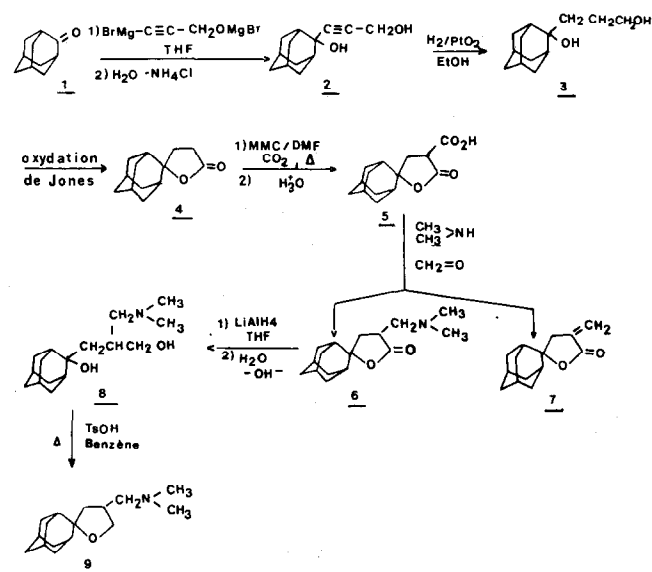


Schéma 2.

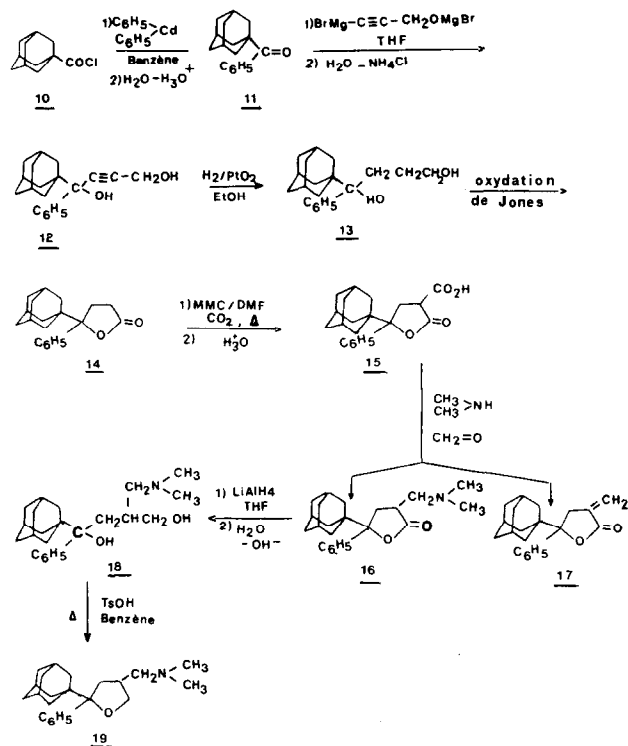


Schéma 3.

d' α -méthylène- γ -lactone **17**. Par contre cette aminolactone **16** est stable sous forme de chlorhydrate.

La chromatographie du PhAdAE **19** et les spectres RMN ^1H des PhAdAL **16** et PhAdAE **19** n'a pas révélé la présence de diastéréoisomères. Étant donné que la position préférable pour les groupements adamantyle et diméthylaminométhyle est la pseudo-équatoriale, les groupements précédents doivent avoir une configuration *cis*, c'est-à-dire qu'il s'agit du diastéréoisomère 5 β -(1-adamantyl)-3 β -(diméthylaminométhyl)-5 α -phényle des dérivés **16** et **19**.

La préparation de l'aminolactone diPhAL **20** et du dérivé tétrahydrofurannique diPhAE **21** a déjà été décrite dans une de nos publications antérieures [31].

Pour la synthèse de la PhAl **26** et du PhAE **28** nous avons utilisé comme matière première la dihydro-5-phénylfuran-2(3H)-one **23** [34-36] (schéma 4). La synthèse de cette lactone a été réalisée par réduction de l'acide γ -oxobenzènebutanoïque **22** avec le NaBH_4 [35]. La transformation de la γ -lactone **23** en PhAL **26** a été effectuée selon 2 méthodes. Suivant la première méthode, la lactone **23** est carboxylée à l'aide de MMC et l'acide carboxylique **24** formé conduit selon Mannich à la PhAL **26**. Suivant la deuxième méthode la lactone **23** est soumise à une formylation avec le

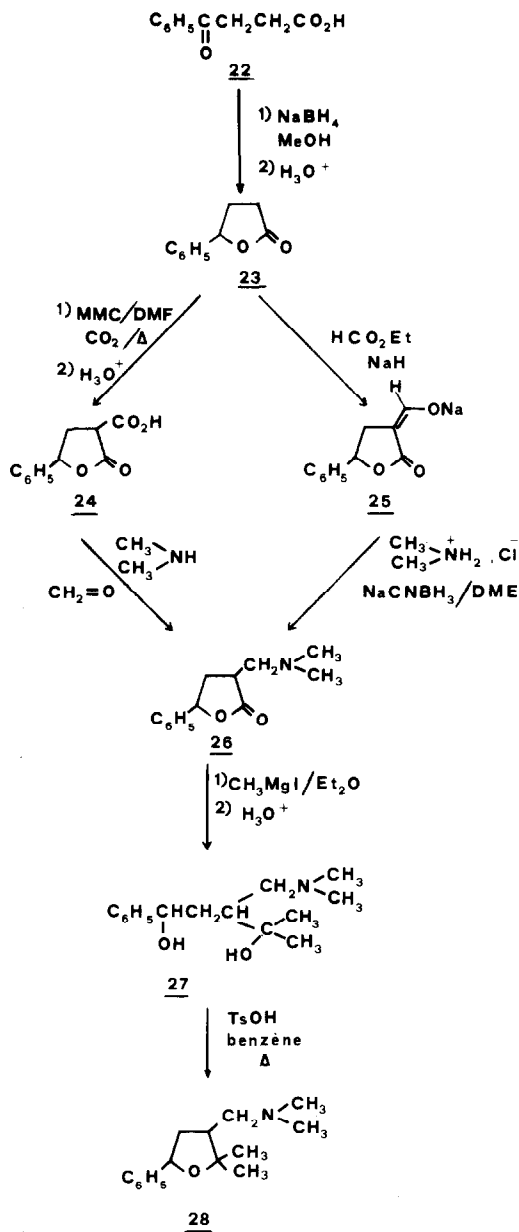


Schéma 4.

formiate d'éthyle en présence d'hydruide de sodium; le dérivé sodé de la dihydro-3-(hydroxyméthylène)-5-phénylfuran-2(3H)-one **25** qui se forme est transformé en PhAL **26** par une amination réductive avec le cyanoborohydruide de sodium et le chlorhydrate de diméthylamine [37]. Dans le spectre RMN ^1H de la PhAL **26** le proton du C_5 du cycle furannique se présente sous forme de 2 quadruplets centrés à δ 5.47

et 5.72 ppm. Il en résulte qu'il s'agit d'un mélange de dihydro-3 β -(diméthylaminométhyl)-5 β et 5 α -phénylfuran-2(3H)-ones (diastéréoisomères 3,5-*cis* et 3,5-*trans*) en proportion environ 12/5 comme il ressort par les intégrations. Enfin, l'action d'un excès d'iodure de méthyle et de magnésium sur la PhAL **26** fournit l'aminodiol **27** qui est cyclisé en PhAE **28** en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. Comme il était attendu le spectre RMN ^1H pour le PhAE **28** montre qu'il s'agit d'un mélange de diastéréoisomères 3,5-*cis* et 3,5-*trans* (2 doublets pour les deux groupements méthyles du C₂ et un doublet pour le groupement diméthylamino).

Résultats

Le pouvoir convulsivant de l'AdAL et de l'AdAE (convulsions d'intensité 3 à partir de 200 mg/kg, ip) est 2 fois moins fort que celui des PhAL et PhAE (convulsions d'intensité 3 à partir de 100 mg/kg, ip). De même, les PhAdAL et PhAdAE (convulsions d'intensité 3 à partir de 400–500 mg/kg, ip) sont 2 fois moins convulsivants que les diPhAL et diPhAE (convulsions d'intensité 3 à partir de 200–300 mg/kg, ip). L'apparition de convulsions d'intensité 3 est en général suivie, au bout de 2–5 min, par le décès des souris par insuffisance respiratoire.

Dans la seconde expérience (tableau I) la *N*-linoléyl-glycine n'a pas d'effet sur la L₁ (latence des premières convulsions) de l'AdAL ou du AdAE, mais atténue significativement l'intensité de leurs convulsions. Le *N*-linoléyl-GABA diminue aussi l'intensité des convulsions de l'AdAL ou du AdAE, ne modifie pas la L₁ de l'AdAL et diminue celle du AdAE. Par ailleurs, la *N*-linoléyl-glycine augmente la L₁ du PhAE et le *N*-linoléyl-GABA celle de la PhAL, mais n'ont pas d'effet significatif sur l'intensité des convulsions provoquées par la PhAL ou le PhAE.

Discussion

L'action dopaminergique de l'amantadine s'exercerait d'une manière assez complexe [38] et serait de moindre ampleur par rapport à celle de la mémantine, de la *N*-*n*-propylamantadine ou des adamantanealkanamines [9, 12]. Pour la mémantine et la *N*-*n*-propylamantadine il y aurait une bonne corrélation entre l'augmentation de la vitesse de renouvellement (turnover) de la dopamine cérébrale d'une part et la stimulation de l'activité motrice ou l'antagonisme des convulsions d'autre part [5, 12].

L'utilisation de modèles expérimentaux basés sur le turnover de la dopamine cérébrale ou sur la stimulation de l'activité motrice, pour mettre en évidence les propriétés dopaminergiques des AdAL **6**, PhAdAL

Tableau I. Étude des convulsions provoquées par l'AdAL, l'AdAE, la PhAL et le PhAE, administrés à la dose de 200 mg/kg (ip) chez des souris ayant reçu, 90 min auparavant, du GABA-linoléamide (GL) à la dose de 200 mg/kg ip (groupes AdAL 200 + GL 200, AdAE 200 + GL 200, PhAL 200 + GL 200, PhAE 200 + GL 200), ou du linoléamide de glycine (LG) à la dose de 150 mg/kg ip (groupes AdAL 200 + LG 150, AdAE 200 + LG 150, PhAL 200 + LG 150, PhAE 200 + LG 150), ou du Tween-80 (5%) qui a servi à la dispersion du GL et de la LG (groupes AdAL 200, AdAE 200, PhAL 200, PhAE 200). Moyenne $\pm$ écart-type de la moyenne.

	Latence des premières convulsions (en min) (L ₁)	Intensité moyenne des convulsions
AdAL 200 (8)	3,7 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,2
AdAL 200 + GL 200 (8)	3,7 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2 ¹
AdAL 200 + LG 150 (8)	3,3 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,2 ¹
AdAE 200 (8)	2,9 $\pm$ 0,1	3,00 $\pm$ 0,0
AdAE 200 + GL 200 (8)	2,4 $\pm$ 0,2 ²	2,6 $\pm$ 0,16 ²
AdAE 200 + LG 150 (5)	3,0 $\pm$ 0,15	2,5 $\pm$ 0,16 ³
PhAL 200 (7)	1,9 $\pm$ 0,07	3,00 $\pm$ 0,0
PhAL 200 + GL 200 (6)	2,5 $\pm$ 0,3	3,00 $\pm$ 0,0
PhAL 200 + LG 150 (6)	2,5 $\pm$ 0,2 ⁴	3,00 $\pm$ 0,0
PhAE 200 (6)	2,2 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,2
PhAE 200 + GL 200 (6)	3,0 $\pm$ 0,1 ⁵	2,5 $\pm$ 0,2
PhAE 200 + LG 150 (6)	2,6 $\pm$ 0,1	2,8 $\pm$ 0,2

¹P < 0,01. Test *t* de Student par rapport au groupe AdAL 200; ²P < 0,05; ³P < 0,01. Test *t* de Student par rapport au groupe AdAE 200; ⁴P < 0,05. Test *t* de Student par rapport au groupe PhAL 200; ⁵P < 0,05. test *t* de Student par rapport au groupe PhAE 200. Les chiffres entre parenthèses dans le tableau désignent le nombre de souris utilisées.

16, AdAE **9** et PhAdAE **19**, n'était pas envisageable, car la partie aminolactone ou aminoéther cyclique de ces molécules présente les mêmes effets que leur partie adamantanealkanamine. L'activité antiréserpinique, la stimulation de l'activité motrice à des doses subconvulsivantes (ou précédant les convulsions) et les stéréotypies chez le rat (à des degrés différents selon la molécule envisagée) sont des propriétés communes à toutes les molécules d'aminolactones ou d'aminoséthers cycliques que nous avons testées jusqu'à présent, qui exerceraient une activité anti-GABAergique [13, 39]. Une tentative de détermination de la fraction d'activité due à chacune des 2 parties de la molécule des dérivés **6**, **16**, **9**, et **19** se heurterait à des problèmes de différence de biodisponibilité des dérivés adamantaniques par rapport aux dérivés non adamantaniques, ainsi qu'aux incertitudes entourant le mécanisme d'action des adamantanealkanamines [38].

Par contre, l'étude de l'évolution du pouvoir convulsivant des dérivés adamantaniques, par rapport aux dérivés non adamantaniques, était avantageuse, en ce sens que l'activité dopaminomimétique de la partie adamantanealkanamine serait antagoniste des convulsions telles qu'elles découlent de l'activité antiGABAergique de la partie aminolactone ou aminoéther cyclique de ces molécules [4].

L'étude du tableau I est une tentative de mise en évidence des propriétés dopaminomimétiques de la partie adamantanique des **6**, **16**, **9**, **19**, synergiques de la stimulation dopaminergique découlant de l'activité antiGABAergique ou antiglycinergique de ces molécules [13, 39, 40].

La dose de 200 mg/kg (ip) que nous avons utilisée pour tous les dérivés (adamantaniques ou non) pour cette étude se situe à la limite de la possibilité de déclenchement de convulsions d'intensité 3 pour les dérivés adamantaniques **6** et **9**. Cette limite étant de 100 mg/kg (ip) pour les dérivés non adamantaniques **26** et **28** nous obtenons des convulsions beaucoup plus intenses avec ces derniers à la dose de 200 mg/kg (ip).

On pourrait supposer que cette différence d'intensité découle du surplus de molécules **26** et **28** injectées (6–15% en plus en raison de la différence de poids moléculaire par rapport aux **6** et **9**) ou de leur meilleure biodisponibilité. L'action de la *N*-linoléylglycine et du *N*-linoléyl-GABA sur la L_1 de tous ces dérivés montre (tableau I) que la diminution du pouvoir convulsivant des **6** et **9** par rapport aux **26** et **28**, résulterait de différences qualitatives et non quantitatives. La *N*-linoléylglycine et le *N*-linoléyl-GABA augmentent la L_1 des convulsions des **26** et **28**, tandis que, malgré la supposée plus faible quantité de molécules de **6** et **9** dans le cerveau des souris, ils n'ont pas d'effet sur la L_1 des convulsions de ces derniers. Cette absence d'effet et le fait que le *N*-linoléyl-GABA précipite même l'apparition des convulsions du **9**, militeraient en faveur de différences qualitatives entre les **26** et **28** d'une part et **6** et **9** d'autre part, lesquelles, à la lumière des données dont nous disposons actuellement [7, 8, 40, 41], résideraient dans les propriétés dopaminomimétiques de la partie adamantanique des **6** et **9**. Toutefois cette interprétation est inévitablement teintée de la part de spéculation inhérente aux problèmes qui s'attachent au mécanisme d'action des adamantanamines et on ne saurait exclure la participation, dans les effets observés avec les **6**, **9**, **16** et **19**, de processus autres que dopaminergiques (noradrénergiques, sérotoninergiques, etc) [38], dont l'exploration dépasserait le cadre de ce travail.

L'efficacité des *N*-linoléylglycine et *N*-linoléyl-GABA dans l'antagonisme de l'intensité des convulsions des **6** et **9** et l'absence d'effet sur celle des **26** et **28** ne révélerait pas non plus de facteurs quantitatifs, puisque les *N*-linoléylglycine et *N*-linoléyl-GABA sont de ce point de vue inefficaces même à l'égard de

faibles doses (80–150 mg/kg, ip) d'aminolactones et d'aminoéthers cycliques non adamantaniques et qu'il faut utiliser des doses très fortes de *N*-linoléylglycine ou *N*-linoléyl-GABA pour atténuer l'intensité de ces convulsions [13, résultats non publiés]. Nous discuterons ce point ultérieurement.

L'insertion du squelette adamantanique à celui des aminolactones ou des aminoéthers cycliques (tétrahydro-3-furanéméthanamines) pourrait aussi, pour des raisons d'encombrement stérique, déboucher sur une diminution de leur pouvoir convulsivant.

Nous avons déjà cité [13, 14] que dans les molécules des α -aminométhyl- γ -lactones l'espacement court entre l'azote et l'oxygène carbonyle serait responsable de l'apparition de l'activité antiglycinergique, tandis que l'espacement long entre l'azote et l'oxygène furanique serait responsable de l'apparition de l'activité antiGABAergique. Ainsi cette diminution du pouvoir convulsivant pourrait être attribuée au fait que le squelette adamantanique encombrant interférerait au niveau des espacements N-O. Mais une telle éventualité se traduirait par la disparition de l'activité convulsivante de l'AdAE puisque le squelette adamantanique interférerait surtout au niveau de l'espacement N-O long [14]. Or, l'AdAE est au moins aussi convulsivant que l'AdAL (habituellement les aminoéthers cycliques sont moins convulsivants que les aminolactones, l'écart d'activité étant plus important chez le rat que chez la souris).

Les résultats du tableau I suggèrent que la diminution de l'activité convulsivante des AdAL et AdAE serait due à la stimulation des systèmes dopaminergiques centraux par le squelette adamantanepropanamine de ces molécules. Cette stimulation dopaminergique se traduirait par des effets anticonvulsivants [4, 5] qui s'opposeraient aux convulsions provenant de l'activité antiGABAergique et antiglycinergique de ces molécules [13, 14]. L'antagonisme de l'action convulsivante des AdAL, AdAE, PhAL et PhAE par le *N*-linoléyl-GABA ou la *N*-linoléylglycine fournit des renseignements intéressants sur la manière dont cet effet anticonvulsivant d'origine dopaminergique central s'y exercerait. On constate que le *N*-linoléyl-GABA n'augmente pas la L_1 de l'AdAL et précipite même les convulsions de l'AdAE. Or le *N*-linoléyl-GABA augmente la L_1 de la picrotoxine, du pentétra-zole (PTZ) [42], de la diPhAL [13] et du PhAE (tableau I). Par ailleurs, la *N*-linoléylglycine ne modifie pas la L_1 de l'AdAL ou du AdAE, tandis qu'il augmente celle de la strychnine [16], du PTZ [42], de la diPhAL [13] et de la PhAL (tableau I). Tous ces résultats montreraient que l'absence d'effet des *N*-linoléyl-GABA et *N*-linoléylglycine sur la L_1 des AdAL et AdAE et la diminution de la L_1 de AdAE par le *N*-linoléyl-GABA seraient dues à l'effet dépresseur du *N*-linoléyl-GABA ou de la *N*-linoléylglycine sur les systèmes dopaminergiques centraux, par le biais

de récepteurs GABAergiques ou glycinergiques situés sur ces systèmes [40, 43–46], qui annulerait la stimulation des neurones dopaminergiques induite par la partie adamantanealkanamine des molécules de l'AdAL ou AdAE. Cet effet ferait que les valeurs de L_1 des groupes AdAL ou AdAE sous *N*-linoléyl-GABA ou *N*-linoléyl-glycine tendraient vers celles des PhAL et PhAE sous *N*-linoléyl-GABA ou *N*-linoléyl-glycine (tableau I). La diminution de la L_1 du groupe *N*-linoléyl-GABA 200 + AdAE par rapport à celle du AdAE montrerait, à l'instar de résultats expérimentaux obtenus sur des protocoles différents [7, 8], que les dérivés GABAergiques peuvent diminuer leur efficacité anticonvulsivante en inhibant les systèmes dopaminergiques centraux en particulier au niveau striatal et limbique [7, 40, 41].

Par contre, les *N*-linoléyl-GABA et *N*-linoléyl-glycine diminuent l'intensité des convulsions induites par l'AdAL ou l'AdAE mais ne modifient pas celles de la PhAL, du PhAE ou celle d'une dose convulsivante faible (80 mg/kg, ip) de la diPhAL [13]. Seules de fortes doses de *N*-linoléyl-GABA (supérieures à 400 mg/kg, ip) ou des doses toxiques de *N*-linoléyl-glycine (supérieures à 300 mg/kg, ip) atténuent l'intensité des convulsions des PhAL, PhAE, diPhAL ou diPhAE chez la souris et le rat (résultats non publiés). L'apparition d'une activité antagoniste vis-à-vis de la sévérité des aspects moteurs des convulsions induites par l'AdAL ou l'AdAE, à partir de 200 mg/kg en ip pour le *N*-linoléyl-GABA ou de 150 mg/kg de *N*-linoléyl-glycine, releverait d'une synergie des effets GABAergiques ou glycinergiques du *N*-linoléyl-GABA ou de la *N*-linoléyl-glycine d'une part et dopaminergiques du squelette adamantanepropanamine des molécules AdAL ou AdAE d'autre part, au sein de la *substantia nigra* (SN) [8, 47]. Les résultats expérimentaux (comportementaux, électrophysiologiques, biochimiques) [15, 16, 42, 44, 48, 49] obtenus par administration ip de *N*-linoléyl-GABA ou de *N*-linoléyl-glycine montreraient une inhibition de la voie GABAergique striatonigrale, ce qui limiterait leur propre impact sur la SN et diminuerait leur effet sur l'intensité des convulsions [50, 51]. Nous avons récemment souligné l'importance de la répartition des récepteurs GABAergiques et glycinergiques cérébraux dans l'expression de cet effet [42]. Dans ce contexte la libération dendritique de dopamine au sein de la SN ne serait pas inhibée (dans le cas du *N*-linoléyl-GABA elle serait même augmentée [44]). L'effet dopaminergique de la partie adamantanepropanamine des molécules d'AdAL ou AdAE s'exercerait librement en stimulant la libération de GABA [47] et, en améliorant ainsi le bilan d'action du *N*-linoléyl-GABA ou de la *N*-linoléyl-glycine au sein de la SN, il diminuerait l'intensité des convulsions induites par l'AdAL ou l'AdAE [50, 51].

Conclusion

Les aminolactones et les aminotétrahydrofuranes adamantaniques que nous avons synthétisés posséderaient des propriétés dopaminomimétiques, par la partie adamantanealkanamine de leur molécule, anti-GABAergiques (pour les aminotétrahydrofuranes) et antiglycinergiques (pour les aminolactones) [13, 14]. Leur mécanisme d'action devrait être approfondi car ils pourraient constituer des traitements potentiels de certaines maladies neurodégénératives (stades avancés de la maladie de Parkinson, en particulier).

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion ont été pris à l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin–Elmer 177 sous forme de dispersions dans le Nujol. Les spectres RMN ^1H ont été réalisés sur un appareil Varian FT-80A en utilisant la TMS comme référence interne. Les microanalyses ont été réalisées au Service Central de Microanalyse du CNRS. Les résultats sont signalés par des symboles d'éléments et sont compris entre $\pm 0.4\%$ des valeurs théoriques.

2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)tricyclo[3.3.3.1^{3,7}]décan-2-ol 2

Dans une solution agitée de bromure d'éthyle et de magnésium, préparée à partir de 2,4 g (0,1 mol) de tournures de magnésium et de 12 g (0,11 mol) de bromure d'éthyle dans 100 ml de THF anhydre, on ajoute lentement, sous refroidissement et atmosphère d'azote une solution de 3,1 g (0,055 mol) d'alcool propargylique dans 20 ml de THF anhydre. Après agitation pendant 1 h à la température ambiante, on ajoute une solution de 3 g (0,02 mol) d'adamantan-2-one **1** dans 30 ml de THF anhydre. On chauffe le mélange pendant 3 h vers 50–60°C et agite pendant 24 h à la température ambiante. Après avoir hydrolysé le mélange avec une solution de NH_4Cl saturée, on sépare la couche organique et extrait la couche aqueuse avec un mélange éther–THF 1/1. On sèche les couches organiques unies sur Na_2SO_4 , évapore les solvants et recristallise le résidu dans un mélange éther-*n*-pentane. $F = 153^\circ\text{C}$, Rdt: 3,8 g (92%). IR: ν (OH) 3320–3120 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,40–2,38 (m, 14H, H adamantaniques), 2,78 (s large, 2H, 2 x OH), 4,31 (s, 2H, CH_2OH). Anal $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (C, H).

2-(3-Hydroxypropyl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décan-2-ol 3

Une solution de 5 g (0,024 mol) de diol **2** dans 100 ml d'éthanol absolu est hydrogénée en présence de 100 mg de PtO_2 et sous une pression de 45 psi. Après absorption de la quantité d'hydrogène calculée, on filtre le catalyseur et évapore le solvant. Le résidu huileux cristallise par refroidissement. Rdt: 5 g (quantitatif), $F = 121^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). IR: ν (OH) 3330–3170 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,32–2,34 (m, 18H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H adamantaniques), 2,52 (s large, 2H, 2 x OH), 3,63 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, CH_2OH). Anal $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (C, H).

Dihydrospiro[*furane-2(5H)*, 2'-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décan]-5-one 4 [20, 21]

Dans une solution de 2,7 g (13 mmol) de diol **3** dans 50 ml d'acétone on ajoute, lentement et sous agitation, 19,5 ml de réactif de Jones (1 mmol/ml) à 0°C. On agite pendant 1 h à la

température ambiante, puis détruit l'excès de réactif en ajoutant lentement et sous refroidissement de l'isopropanol. Après avoir séparé les sels par décantation, on évapore l'acétone et ajoute de l'eau dans le résidu. On filtre le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. Rdt: 2,4 g (90,5%), $F = 130\text{--}131^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). IR: ν (C=O) 1755 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,51–2,37 (m, 16H, H adamantaniques, H 3-furaniques), 2,46–2,71 (m, 2H, AA'BB', H 4-furaniques).

Acide dihydro-5-oxospiro[furane-2(3H), 2'-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-décane]-4-carboxylique 5

On chauffe à reflux un mélange de 7 g (0.034 mol) de γ -lactone **4** et de 100 ml d'une solution de carbonate de méthyle et de magnésium (MMC) dans le DMF avec barbotement de CO_2 anhydre. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans un grand volume d'eau et de glace et on acidifie jusqu'à pH nettement acide, en y ajoutant sous agitation et refroidissement une solution d'HCl à 10%. Après avoir extrait à l'éther le produit huileux qui se forme, on lave à l'eau les couches étherées, les sèche sur Na_2SO_4 et les évapore. On traite le résidu avec du benzène à chaud que l'on évapore par la suite sous pression réduite. L'opération est répétée plusieurs fois jusqu'à disparition de la bande OH au spectre IR. Le résidu cristallise dans un mélange éther-*n*-pentane. $F = 142^\circ\text{C}$ (déc). Rdt: 6,45 g (76%), IR: ν (C=O) 1760 cm^{-1} (γ -lactone), ν (C=O) 1730 cm^{-1} (carboxyle). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,40–2,30 (m, 14H, H adamantaniques), 2,38–2,80 (m, 2H, H 3-furaniques), 3,75 (t, 1H, $J = 10\text{ Hz}$, H 4-furanique), 9,31 (s, 1H, CO_2H). Anal $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (C, H).

Dihydro-4-(diméthylaminométhyl)spiro[furane-2(5H), 2'-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-décane]-5-one 6

On traite pendant 10 min, sous refroidissement à 0°C , 5,7 g (2,3 mmol) d'acide **5** avec 21 ml d'une solution éthanolique saturée de diméthylamine, puis dans la solution obtenue on ajoute 13 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 36%. L'addition doit se faire très lentement et en refroidissant énergiquement. Après agitation pendant 1 h à 0°C et pendant 24 h vers 15°C , on verse le mélange réactionnel dans un grand volume d'eau et de glace. On extrait à l'éther, lave à l'eau froide les couches étherées unies et les sèche sur Na_2SO_4 . On obtient le chlorhydrate en y ajoutant une solution éthanolique saturée d'acide chlorhydrique gazeux. $F = 210^\circ\text{C}$ (éthanoléther). Rdt en chlorhydrate: 3,8 g (56%). IR (chlorhydrate): ν (NH^+) $2450\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$, ν (C=O) 1758 cm^{-1} . RMN ^1H (Chlorhydrate- CD_3OD) δ (ppm): 1,60–2,26 (m, 16H, H adamantaniques et H 3-furaniques), 2,75–3,05 (m, 1H, H 4-furanique), 2,98 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}^+$), 3,25–3,61 (m, 2H, CH_2NH^+). Anal $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (C, H, Cl, N). Après avoir filtré le chlorhydrate, on lave le filtrat à l'eau, le sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. On obtient 1,4 g (28%) de α -méthylène- γ -lactone **7** [28, 29], $F = 160\text{--}161^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). IR: ν (C=O) 1755 cm^{-1} , ν (C=C) 1660 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,25–2,20 (m, 14H, H adamantaniques), 2,80 (t, 2H, région X_2 , AMX_2 , $J_{\text{AX}} = J_{\text{MX}} \approx 3\text{ Hz}$, H 4-furaniques), 5,58 (t, 1H, région AM, AMX_2 , $J_{\text{AM}} = 0\text{ Hz}$, $J_{\text{MX}} = 3\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{CH}_2\text{H}_M$), 6,15 (t, 1H, région AM, AMX_2 , $J_{\text{AM}} = 0\text{ Hz}$, $J_{\text{MX}} = 3\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{CH}_2\text{H}_M$).

2-[3-Hydroxy-2-(diméthylaminométhyl)propyl]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-décane-2-ol 8

4 g (0,016 mol) d'acide **5** réagissent comme précédemment avec 15 ml d'une solution éthanolique de diméthylamine et 9 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 36%. Après traitement du mélange réactionnel, on évapore sous pression réduite jusqu'à petit volume la solution anhydre étherée du

produit de la réaction tout en évitant de chauffer et la dilue avec 30 ml de THF anhydre. On ajoute lentement et sous agitation la solution obtenue dans une suspension de 1,52 g (0,04 mol) de LiAlH_4 dans 100 ml de THF anhydre. On chauffe le mélange pendant 5 h à léger reflux, puis l'hydrolyse sous refroidissement en y ajoutant de l'eau, puis une solution de NaOH à 10%. On filtre les sels, les lave avec du THF et évapore le solvant. Après avoir ajouté de l'éther dans le résidu, on extrait la solution obtenue à l'HCl à 5%. On alcalinise les couches aqueuses unies avec Na_2CO_3 et les extrait à l'éther. On sèche sur Na_2SO_4 les couches étherées unies et évapore le solvant. On obtient 2 g (47%) d'un produit huileux qui cristallise à froid. $F = 86^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). IR: ν (OH) $3420\text{--}3060\text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,35–2,05 (m, 17H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$, H adamantaniques), 2,13–2,40 (m, 2H, CH_2N), 2,25 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 3,50 (d, 2H, $J = 6\text{ Hz}$, CH_2OH), 4,65 (s large, 2H, 2 x OH). Anal $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (C, H, N).

Dihydro-4-(diméthylaminométhyl)spiro[furane-2(3H), 2'-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-décane] 9

On porte à reflux pendant 5 h une solution de 1,6 g (6 mmol) d'aminodiol **8** et de 2,28 g (12 mmol) de monohydrate d'acide *p*-toluènesulfonique dans 100 ml de benzène anhydre. Un appareil Dean-Stark assure l'élimination de l'eau. On traite par la suite le mélange avec 150 ml de NaOH à 20%, sépare la couche benzénique, la lave à l'eau et la sèche. Après avoir évaporé le solvant, on obtient un résidu huileux que l'on chromatographie sur une colonne d'alumine neutre en utilisant un mélange éther-hexane 1/3 comme solvant. On obtient 1,4 g de produit liquide. Rdt: 94%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,20–1,95 (m, 14H, H adamantaniques), 2,02–2,45 (m, 5H, CH_2N , H 3,4-furaniques), 2,25 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 3,32–4,02 (dm, 2H, H 5-furaniques). Chlorhydrate. $F = 276^\circ\text{C}$ (déc) (éthanoléther). Anal $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ClNO}$ (C, H, Cl, N).

En utilisant des méthodes analogues nous avons synthétisé les composés **12–19** (schéma 3).

1-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-déc-1-yl)-1-phénylbut-2-yne-1,4-diol 12

$F = 140^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). Rdt: 97%. IR: ν (OH) $3340\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,25–2,03 (m, 15H, H adamantaniques), 2,21–2,75 (m, 2H, 2 x OH), 4,28 (s, 2H, CH_2OH), 7,13–7,58 (m, 5H, C_6H_5). Anal $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (C, H).

1-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-déc-1-yl)-1-phénylbutane-1,4-diol 13

$F = 119^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). Rdt: 99%. IR: ν (OH) $3490\text{--}3340\text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,13–2,37 (m, 19H, H adamantaniques, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,83 (s large, 2H, 2 x OH), 3,50 (t, 2H, $J \approx 6,5\text{ Hz}$, CH_2OH), 7,06–7,38 (m, 5H, C_6H_5). Anal $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (C, H).

5-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-déc-1-yl)-dihydro-5-phénylfuran-2(3H)-one 14

$F = 124\text{--}126^\circ\text{C}$ (éther-*n*-pentane). Rdt: 97%. IR: ν (C=O) 1760 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,20–2,05 (m, 15H, H adamantaniques), 2,20–2,83 (m complexe, 4H, H 3,4-furaniques), 7,31 (~s, 5H, C_6H_5). Anal $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (C, H).

Acide 5-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-déc-1-yl)-tétrahydro-2-oxo-5-phénylfurane-3-carboxylique 15

$F = 188^\circ\text{C}$ (déc) (éther-*n*-pentane). Rdt: 91%. IR: ν (C=O) 1765 cm^{-1} (γ -lactone), ν (C=O) 1727 cm^{-1} (carboxyle). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,12–2,05 (m, 15H, H adamantaniques), 2,60–3,85 (m complexe, 2H, H 4-furaniques), 4,92–5,35 (m, 1H, H 3-furanique), 7,20–7,36 (m, 5H, C_6H_5). Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (C, H).

5-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]déc-1-yl)-dihydro-3-(diméthylamino-méthyl)-5-phénylfuran-2(3H)-one 16

On la prépare en faisant réagir 3 g (8,8 mmol) d'acide **15** avec 8,1 ml d'une solution éthanolique saturée de diméthylamine et 5 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 36% comme pour le produit **6**. On agite pendant 30 min à 0°C, puis en travaillant rapidement on obtient le chlorhydrate de la base. F = 236°C (éthanol-éther). Rdt en chlorhydrate: 39%. IR (chlorhydrate): ν (NH⁺) 2560–2260 cm⁻¹, ν (C=O) 1760 cm⁻¹. RMN ¹H (chlorhydrate-CD₃OD) δ (ppm): 1,30–2,05 (m, 15H, H adamantaniques), 2,50–2,98 (m, 3H, H 3,4-furaniques), 2,87 (s, 6H, (CH₃)₂NH⁺), 3,19–3,55 (m, 2H, CH₂NH⁺) 7,25–7,45 (~ s, 5H, C₆H₅). Anal C₂₃H₃₂ClNO₂ (C, H, Cl, N).

5-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]déc-1-yl)-dihydro-3-méthylène-5-phénylfuran-2(3H)-one 17

F = 176–178°C (éthanol-*n*-pentane). Rdt: 56%. IR: ν (C=O) 1750 cm⁻¹, ν (C=C) 1660 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,20–2,07 (m, 15H, H adamantaniques), 3,27 (m sym, 2H, région XY, AMXY, $J_{XY} \approx 17$ Hz, $J_{AX} \approx J_{MX} = J_{AY} = J_{MY} \approx 2,5$ Hz, H 4-furaniques), 5,55 (t, 1H, région AM, $J_{AM} = 0$ Hz, $J_{MX} = J_{MY} = 2,5$ Hz, C=CH_AH_M), 6,12 (t, 1H, région AM, $J_{AM} = 0$ Hz, $J_{AX} = J_{AY} \approx 2,5$ Hz, C=CH_AH_M), 7,31 (~ s, 5H, C₆H₅). Anal C₂₁H₂₄O₂ (C, H).

1-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]déc-1-yl)-3-(diméthylaminométhyl)-1-phénylbutane-1,4-diol 18

F = 147°C (éther-*n*-pentane). Rdt: 34%. IR: ν (OH) 3400–3260 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,35–2,25 (m complexe, 20H, CH₂CHCH₂N, H adamantaniques), 1,96 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3,50 (d, 2H, $J \approx 6$ Hz, CH₂OH), 4,23 (s large, 2H, 2 x OH), 7,26 (s, 5H, C₆H₅). Anal C₂₃H₃₅NO₂ (C, H, N).

5-(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]déc-1-yl)-tétrahydro-N,N-diméthyl-5-phényl-3-furaneméthanimine 19

Produit liquide. Rdt: 58%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,16–1,70 (m, 15H, H adamantaniques), 1,82–2,42 (m, 5H, H 3,4-furaniques, CH₂N), 2,13 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3,30–3,95 (dm, 2H, H 2-furaniques), 7,12–7,40 (m, 5H, C₆H₅) chlorhydrate. F = 290–292°C (déc) (éthanol-éther). Anal C₂₃H₃₄ClNO (C, H, Cl, N).

Dihydro-5-phénylfuran-2(3H)-one 23 [35, 52]

Elle a été synthétisée par réduction de l'acide γ -oxobenzène butanoïque [53] par NaBH₄. Eb = 122–124°C/0,02 mm, F = 34–35°C Litt [35], F = 37–38°C.

Acide tétrahydro-2-oxo-5-phénylfurane-3-carboxylique 24

On le prépare à partir de la γ -lactone **23** suivant la même méthode utilisée pour la synthèse de l'acide **5**. F = 94–95°C (benzène-éther de pétrole). Rdt: 89%. IR: ν (C=O) 1778 cm⁻¹ (γ -lactone), 1710 cm⁻¹ (carboxyle). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,21–3,28 (m, 2H, H 4-furaniques), 3,17–4,04 (m, 1H, H 3-furanique), 5,29–5,73 (m, 1H, H 5-furanique), 7,33 (~ s, 5H, C₆H₅), 10,39 (s, 1H, CO₂H). Anal C₁₁H₁₀O₄ (C, H).

Dihydro-3-(diméthylaminométhyl)-5-phénylfuran-2(3H)-one 26

Méthode A. On la prépare à partir de l'acide lactonique **24** selon la même méthode utilisée pour la synthèse du produit **6**. F (chlorhydrate): 192–193°C (éthanol-éther). Rdt: 52%.

Méthode B. 4,8 g (0,11 mol) d'hydruure de sodium à 55% dans l'huile minérale sont mis en suspension dans 200 ml d'éther anhydre après lavage préalable dans l'hexane. On y ajoute lentement, sous agitation et atmosphère d'azote, un mélange de 16,3 g (0,1 mol) de γ -lactone **23**, de 7,5 g (0,1 mol)

de formiate d'éthyle fraîchement distillé, de 0,5 ml d'éthanol anhydre et de 50 ml d'éther anhydre de façon à maintenir une ébullition douce. On chauffe à reflux pendant 1 h puis agite le mélange pendant 24 h sous atmosphère d'azote. Après avoir filtré rapidement et sous atmosphère inerte le dérivé sodé **25** qui se forme, on le met en suspension dans 200 ml de diméthoxyéthane (DME) anhydre et y ajoute 16,3 g (0,2 mol) de chlorhydrate de diméthylamine et 6,3 g (0,1 mol) de cyanoborohydruure de sodium. On continue l'agitation pendant 24 h, toujours sous atmosphère inerte, puis évapore le solvant et ajoute dans le résidu sous refroidissement, de l'HCl à 18% jusqu'à pH nettement acide. On y ajoute de l'eau, extrait à l'éther et après avoir séparé la couche aqueuse, l'alcalinise avec du Na₂CO₃ solide. On extrait le produit huileux qui se forme à l'éther et lave les couches étherées unies à l'eau, les sèche sur Na₂SO₄ et les évapore. Le résidu huileux est transformé en chlorhydrate. F = 192–193°C (éthanol-éther). Rdt en chlorhydrate: 8,2 g (58%). IR (chlorhydrate): ν (NH⁺) 2680–2490 cm⁻¹, ν (C=O) 1770 cm⁻¹. RMN ¹H (chlorhydrate-DMSO-d₆) δ (ppm): 1,96–2,58 (m, 2H, H 4-furaniques), 2,78–3,0 (m, 1H, H 3-furanique), 2,80 (s, 6H, (CH₃)₂NH⁺), 3,22–3,78 (m, 2H, CH₂NH⁺), 5,38–5,80 (dq, 1H, H 5-furanique), 7,27–7,58 (m, 5H C₆H₅). Anal C₁₃H₁₈ClNO₂ (C, H, Cl, N).

4-Méthyl-3-(diméthylaminométhyl)-1-phénylpentane-1,4-diol 27

Dans une solution agitée d'iodure de méthyle et de magnésium préparée à partir de 2,7 g (0,11 mol) de tournures de magnésium et de 17 g (0,12 mol) d'iodure de méthyle dans 120 ml d'éther anhydre, on ajoute lentement une solution de 11 g (0,05 mol) d'aminolactone **26** de façon à maintenir une ébullition douce. On agite le mélange pendant 24 h puis l'hydrolyse avec une solution de NH₄Cl saturée. On sépare la couche organique et extrait la couche aqueuse par un mélange éther–THF 1/1. On sèche les couches organiques unies sur Na₂SO₄, les évapore et transforme le résidu huileux en chlorhydrate. F = 196–197°C (éthanol-éther). Rdt en chlorhydrate: 11,7 g (81%). IR: ν (OH): 3350–3100 cm⁻¹. RMN ¹H (chlorhydrate-DMSO-d₆) δ (ppm): 1,02 (s, 3H, CH₃), 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,22–1,76 (m, 2H, 2-H), 1,90–2,30 (m, 1H, 3-H), 2,82 (s, 6H, (CH₃)₂NH⁺), 3,0–3,62 (m, 2H, CH₂NH⁺), 4,60–4,83 (m, 1H, 1-H), 5,28 (s large, 1H, OH), 5,72 (s large, 1H, OH), 7,13–7,46 (m, 5H, C₆H₅), 8,67–9,44 (s large, 1H, NH⁺). Anal C₁₅H₂₆ClNO₂ (C, H, Cl, N).

Tétrahydro-N,N,2,2-tétraméthyl-5-phényl-3-furaneméthanimine 28

On la prépare en utilisant la même méthode utilisée pour la synthèse du dérivé **9**. Produit huileux. Rdt: 44%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,15–1,19 (d, 3H, 2-CH₃), 1,39–1,44 (d, 3H, 2-CH₃), 1,75–2,74 (m, 5H, CH₂N, H 3,4-furaniques), 2,18–2,22 (d, 6H, (CH₃)₂N), 4,75–5,10 (m, 1H, H 5-furanique), 7,0–7,4 (m, 5H, C₆H₅). Chlorhydrate F = 196–197°C (éthanol-éther). Anal C₁₅H₂₄ClNO (C, H, Cl, N).

Pharmacologie

Le produit à tester (chlorhydrate de PhAL ou de PhAE ou de diPhAL ou de diPhAE ou de AdAL ou de AdAE ou de PhAdAL ou de PhAdAE) a été administré à des souris mâles Balb-C (20–25 g) et à des doses croissantes (50–600 mg/kg, ip). Les chlorhydrates des PhAL, PhAE, diPhAE, AdAL, AdAE et PhAdAE sont solubles dans l'eau et ont été injectés sous un volume de 10 μ l/g de poids corporel. Les chlorhydrates des diPhAL et PhAdAL sont peu solubles et ont été dispersés

dans du Tween-80 (5%). Nous avons évalué la latence d'apparition des premières convulsions et leur intensité sur une échelle inspirée de celle de Iadarola et Gale [50]: 0, pas de convulsion; 1, activité tonique modérée; 2, activité tonique sévère; 3, activité tonique avec extension des membres.

Dans une autre expérience des souris mâles Balb-C (20–25 g) ont reçu du *N*-linoléyl-GABA (200 mg/kg, ip), ou de la *N*-linoléyl-glycine (150 mg/kg, ip), dispersés dans une solution aqueuse de Tween-80 (5%) sous un volume de 10 µl/g de poids corporel. Les souris témoins ont reçu 10 µl/g de poids corporel de Tween-80 (5%). 90 min après ces administrations, toutes les souris ont reçu une dose convulsive (200 mg/kg, ip) de chlorhydrate de l'AdAL ou de l'AdAE ou de PhAL ou enfin de PhAE. La L_1 et l'intensité des convulsions ont été évaluées comme précédemment.

Références

- Venault P, Prado De Carvalho L, Rossier J, Chapouthier G (1986) *Adv Biosci* 59, 387–390
- Venault P, Chapouthier G, Simiand J, Dodd RH, Rossier J (1987) *Brain Res Bull* 19, 365–370
- Lal H, Kumar B, Forster MJ (1988) *Fed Am Soc Exp Biol J* 2, 2707–2711
- Löscher W, Czuczwar SJ (1986) *Eur J Pharmacol* 128, 55–65
- Meldrum BS, Turski L, Schwarz M, Czuczwar SJ, Sonntag KH (1986) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 332, 93–97
- Mehta VL, Bhala S, Wafai ZA (1988) *Zhonghua Yaoli Xue* 9, 7–11
- Stach R, Kacz D (1977) *Epilepsia (NY)* 18, 417–423
- Czuczwar SJ (1981) *Pol J Pharmacol Pharm* 33, 25–35
- Chakrabarti JK, Foulis MJ, Hotten TM, Snizai SS, Todd A (1974) *J Med Chem* 17, 602–609
- Val'dman AV, Kozlovskaya MM, Germane S (1979) *Eksp Klin Farmakoter* 8, 143–154
- Mariani E, Schenone P, Bondavalli F, Lampa E, Marmo E (1980) *Farmaco Ed Sci* 35, 430–440
- Dunn JP, Henkell JG, Gianutsos G (1986) *J Pharm Pharmacol* 38, 353–356
- Vamvakidès A (1988) *Ann Pharm Fr* 46, 105–109
- Kolocouris N, Foscolos GB, Fytas G, Vamvakidès A (1989) *Ann Pharm Fr* 47, 126–134
- Kolocouris N, Foscolos GB, Papadopoulou-Daifotis Z, Vamvakidès A (1985) *Ann Pharm Fr* 43, 389–396
- Vamvakidès A (1986) *Ann Pharm Fr* 44, 145–155
- Gouge M (1951) *Ann Chim* 6, 648–704
- Frangin Y, Gaudemar M (1977) *J Organomet Chem* 142(1), 9–22
- Canonne P, Foscolos GB, Belanger D (1980) *J Org Chem* 45, 1828–1835
- Ehlinger E, Magnus P (1980) *J Am Chem Soc* 102, 5004–5011
- Van den Heuvel CJM, Steinberg H, De Boer TJ (1985) *Rec Trav Chim Pays-Bas* 104, 145–152
- Finkbeiner H (1965) *J Org Chem* 30, 3414–3419
- Finkbeiner H, Stiles M (1963) *J Am Chem Soc* 85, 616–622
- Martin J, Watts PC, Johnson F (1970) *J Chem Soc Chem Comm* 27
- Stiles M, Finkbeiner H (1959) *J Am Chem Soc* 81, 505–506
- Van Tamelen EE, Bach SR (1955) *J Am Chem Soc* 77, 4683–4684
- Van Tamelen EE, Bach SR (1958) *J Am Chem Soc* 80, 3079–3086
- Schlewer G, Stampf JL, Benezra C (1980) *J Med Chem* 23, 1031–1038
- Rücker G, Gajewski W (1985) *Eur J Med Chem* 20, 87–89
- Campaigne E, Ellis RL (1967) *J Org Chem* 32, 2372–2375
- Kolocouris N, Fytas G, Brunet C, Luyckx M (1985) *Ann Pharm Fr* 43, 257–264
- Stetter H, Rauscher E (1960) *Chem Ber* 93, 1161–1166
- Garoufalias S, Foscolos GB, Costakis E (1984) *Chim Chron* 13, 225–237
- Nystrom RF, Chaikin SW, Brown WG (1949) *J Am Chem Soc* 71, 3245–3246
- Pernot A, Willemart A (1953) *Bull Soc Chim Fr* 321–323
- Nozaki H, Kondo K, Nakanisi O, Sisido K (1963) *Tetrahedron* 19, 1617–1623
- Hutchinson CR (1974) *J Org Chem* 39, 1854–1858
- Bailey EV, Stone TW (1975) *Arch Int Pharmacodyn* 216, 246–262
- Kolocouris N, Costakis E, Vamvakidès A (1984) *Chim Chron* 13, 155–160
- Kelly PH, Moore KE (1978) *Neuropharmacology* 17, 169–174
- Turski L, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Ikonomidou-Turski C, Kleinrok Z, Turski WA (1988) *J Neurosci* 8, 4027–4037
- Vamvakidès A (1986) *J Pharmacol (Paris)* 17, 323–327
- Andèn NE, Stock G (1973) *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 279, 89–92
- Papadopoulou-Daifotis Z, Vamvakidès A, Spyraiki C (1985) *Neurosci Lett (suppl)* 22, S384; 9th Eur Neurosci Congr Oxford, 8–12 Sept 1985, Elsevier, NY
- Lloyd KG, De Montis G, Broekkamp CL, Thuret F, Worms P (1983) *Adv Biochem Psychopharmacol* 37, 137–148
- Lloyd KG, De Montis G, Javoy-Agid F, Beaumont K, Lowenthal A, Constantinidis J, Agid Y (1983) *Adv Biochem Psychopharmacol* 36, 233–238
- Reubi JC, Iversen LL, Jessell TM (1977) *Nature* 268, 652–654
- Vamvakidès A (1985) *Agressologie* 26, 591–594
- Yossifov T, Vanoros D, Papadopoulou-Daifotis Z, Bantoutova I, Ovtcharov R (1982) Balkan Pharmacological Seminar, October 14–17, 1982, Varna, Bulgaria. Abstr No 189, Bulg Pharmacol Soc, Sofia, Bulgaria
- Iadarola MJ, Gale K (1982) *Science* 218, 1237–1240
- Gale K (1985) *Fed Proc* 44, 2414–2424
- Julia M, Julia S, Bemont B (1960) *Bull Soc Chim Fr* 304–312
- Somerville LF, Allen CFH (1947) *Org Syn Col* vol II. John Wiley & Sons, NY, 81–83