(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 623 802**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **87 16436**

(51) Int Cl⁴ : C 07 C 87/457; C 07 D 295/04, 295/08; A 61 K 31/135, 31/495, 31/435.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 26 novembre 1987.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande** : BOPI « Brevets » n° 22 du 2 juin 1989.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

(71) **Demandeur(s)** : *LABORATOIRES LUCIEN, société anonyme.* — FR.

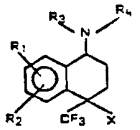
(72) **Inventeur(s)** : Jean-Pierre Begue ; Micheline Charpentier-Morize ; Danièle Bonnet-Delpon ; Huguette Gilbert-Semon.

(73) **Titulaire(s)** :

(74) **Mandataire(s)** : Daniel Ramey, Cabinet M. Sabatier.

(54) Dérivés d'amino-4 trifluorométhyl-1 tétralines. Leur préparation et leur application en thérapeutique.

(57) Dérivés d'amino-4-trifluorométhyl-1-tétraline de formule générale :



dans laquelle :

— X représente un noyau aromatique, notamment phényl, naphtyl, ou thienyl, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_8 ou trifluorométhyl,

— R_1 représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy un groupe alcoxy en C_1 à C_8, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7 ou encore un groupe méthylène-dioxy, occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7,

— R_2 représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C_1 à C_8, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7, et

— R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyl ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_n, n étant 2 ou plus, éventuellement halogéné, hydroxylé ou aminé, ou bien R_3 et R_4, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un hétérocycle saturé, éventuellement substitué, à cinq ou six atomes dont un ou deux sont des hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre.

Médicament.

FR 2 623 802 - A1

2623802

DERIVES D'AMINO-4 TRIFLUOROMETHYL-1 TETRALINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention concerne des dérivés d'amino-4 trifluorométhyl-1 tétralines, leurs procédés de préparation et leur application en thérapeutique.

On a déjà décrit des aminotétralines ayant une activité antidépressive, il en est ainsi par exemble dans les demandes de brevet européen n° 30081 et 28901.

Ces composés activement étudiés ne semblent pas présenter les effets secondaires indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire, d'autres antidépresseurs tels que les tricycliques.

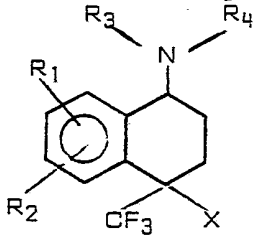
La demanderesse a maintenant trouvé des aminotétralines, et leurs sels d'addition d'acides, possédant un groupe trifluorométhyl sur un carbone alicyclique à la place d'un atome d'hydrogène et présentant des activités antidépressives et analgésiques.

L'introduction d'un groupe trifluorométhyl dans une molécule augmente sa lipophilie et renforce ou crée des activités pharmacologiques en facilitant la pénétration cellulaire et le franchissement de la barrière hématoencéphalique.

Or les techniques connues de trifluorométhylation d'un carbone aliphatique présentent encore de grandes difficultés.

La demanderesse a maintenant mis au point de nouveaux procédés de préparation de tétralines trifluorométhylées utiles notamment pour la synthèse d'aminotétralines trifluorométhylées.

La présente invention a en conséquence pour objet les dérivés des amino-4 trifluorométhyl-1 tétralines répondant à la formule générale :



(I)

dans laquelle :

- X représente un noyau aromatique, notamment phényl. naphtyl, α ou β thiényl, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_8, ou trifluorométhyl;
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un

groupe alcoxy en C_1 à C_8, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7, ou encore un groupe méthylène-dioxy occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7 ;

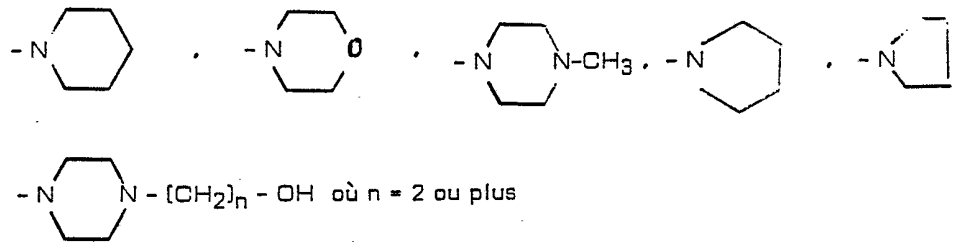
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C_1 à C_8, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7, et
- R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_n, n étant 2 ou plus, éventuellement halogéné, hydroxylé ou aminé, ou bien R_3 et R_4, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un hétérocycle saturé, éventuellement substitué, à cinq ou six atomes dont un ou deux sont des hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre.

Parmi les composés de formule I définis ci-dessus, une classe préférée de composés comprend les dérivés dans lesquels X est un noyau phényl pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_8, ou trifluorométhyl.

Les composés de formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant 1 à 2 atomes d'halogène semblent particulièrement avantageux.

Les composés de formule I possèdent une fonction amine sur le carbone numéro 4; selon la nature de R_3 et R_4 les composés de l'invention peuvent donc être des amines primaires, des amines secondaires ou des amines tertaires ; à titre d'exemples on peut citer :

- les amines primaires dans lesquelles R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène;
- les amines secondaires dans lèsquelles R_3 représente un atome d'hydrogène et R_4 représente un groupe méthyl ou un groupe de formule $-(CH_2)_n-OH$ dans laquelle n est 2 ou plus;
- les amines tertiaires dans lesquelles R_3 et R_4 représentent chacun un groupe méthyl ou bien R_3 et R_4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un groupe de formule



A titre d'halogène on préfère particulièrement le chlore et le fluor.

A titre d'exemples non limitatif de composés de formule I qui sont utiles selon la présente invention on peut citer les dérivés suivants et leurs chlorhydrates, qui figurent dans les tableaux qui suivent.

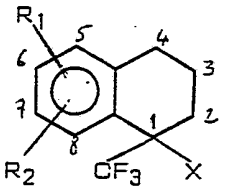
Les synthèses décrites ci-après conduisent à un mélange de deux diastéréoisomères a et b racémique que l'on peut séparer par des procédés classiques de chromatographie ou de cristallisation fractionnée, et chaque diastéréoisomère est susceptible d'être dédoublé en deux isomères optiques.

Tous ces composés entrent dans le cadre de la présente invention.

Les composés de formule I peuvent former des sels qui font également partie de l'invention. Les sels formés de manière classique comprennent les sels d'addition d'acide que l'on forme avec divers acides minéraux et organiques par exemple les halohydrates, le sulfate, le nitrate, le tartrate, le mandelate, l'acétate, le succinate, le benzenesulfonate.

Les composés de la présente invention peuvent être préparés par les divers procédés définis ci-après.

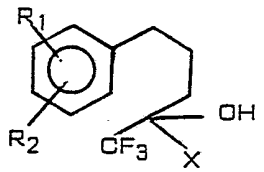
Les composés de formule I peuvent être préparés à partir des dérivés des aryl-1 trifluorométhyl-1 tétralines de formule suivante :



(II)

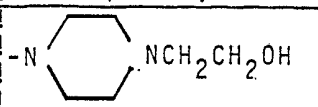
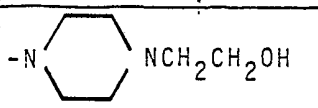
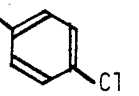
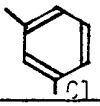
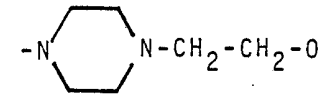
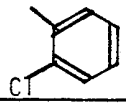
dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I.

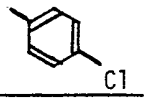
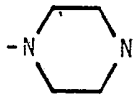
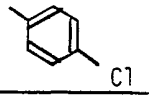
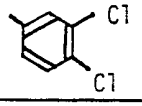
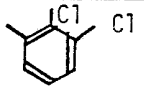
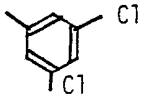
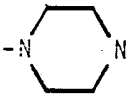
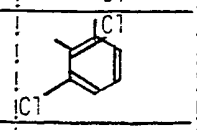
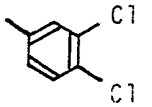
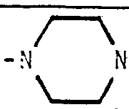
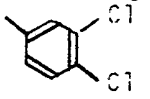
Les dérivés des aryl-1 trifluorométhyl-1 tétralines (II) peuvent le cas échéant être préparés par solvolyse des dérivés des aryl-5 trifluoro-1,1,1 pentane ol-2 correspondants (connus) de formule



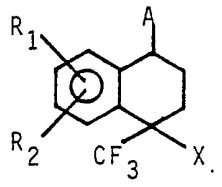
dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I.

Un premier procédé de préparation d'un composé de formule I consiste à

Composé N°	R_2	R_1	R_3	R_4	X
1	H	H			
2	H	H	$-CH_3$	$-CH_3$	
3	H	H	H	$-CH_3$	
4	H	H			
5	H	$-OCH_3$ en position 7	H	CH_3	
6	H	$-OCH_3$ en position 7			
7	H	methylene-dioxy en position 6et7	H	CH_3	
8	H	$-OCH_3$ en position 7	CH_3	CH_3	
9	H	Cl en position 7			

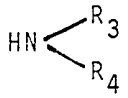
Composé N°	R_2	R_1	R_3	R_4	X
10	Cl en position 6	Cl en position 7	H	H	
11	H	$-OCH_3$ en position 7	H	CH_3	
12	H	H	H	$-CH_2-CH_2-OH$	
13	H	H			
14	H	H	H	CH_3	
15	H	$-OCH_3$ en position 7	H	$-CH_3$	
16	H	H	CH_3	$-CH_2-CH_2-OH$	
17	H	Cl en position 7			
18	Cl en position 6	OCH_3 en position 7	H	CH_3	
19	H	H			

halogéner un dérivé d'une aryl-1 trifluorométhyl-1 tétraline de formule II dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I, pour obtenir l'halogénure correspondant de formule



III

dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I et A représente un halogène, à faire réagir sur ce dernier une amine de formule



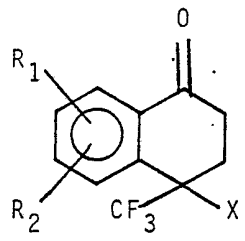
IV

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I, pour obtenir un mélange des deux diastéréoisomères du composé de formule I correspondant.

La réaction d'halogénation d'un dérivé d'une aryl-1 trifluorométhyl-1 tétraline (II) selon le présent procédé est avantageusement effectuée avec une halogénosuccinimide, au reflux de CCl_4 et en présence de péroxyde de benzoyle.

La réaction entre l'halogénure de formule III et l'amine de formule IV, selon le présent procédé est préférentiellement effectuée en solution toluénique pendant une durée supérieure à 24 heures et à température ambiante.

Les composés de formule I dans laquelle R_3 ou R_4, ou R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par un second procédé qui consiste à oxyder un dérivé de formule II pour obtenir la tétralone correspondante de formule



V

dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I, à faire réagir cette dernière avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 ou R_4, ou R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, pour obtenir un résidu azoté que

l'on réduit par un hydrure pour obtenir le composé de formule I correspondant, qui est une amine primaire (R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène) ou une amine secondaire (R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène).

Lorsque l'on fait réagir la tétralone (V) avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène, on obtient un résidu azoté qui est une imine , et l'on préfère pour réduire cette dernière, utiliser comme hydrure $LiAlH_4$, pour obtenir un composé de formule I qui est une amine secondaire.

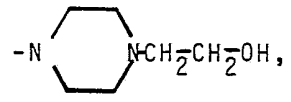
Lorsque l'on fait réagir la tétralone (V) avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, on obtient un résidu azoté qui est une oxime, et l'on préfère pour réduire cette dernière utiliser comme hydrure, $NaBH_4$, pour obtenir un composé de formule I qui est une amine primaire.

Les exemples et figures ci-après sont donnés à titre d'illustration des procédés de préparation des composés, selon la présente invention :

- la figure 1 représente la schéma réactionnel général selon le premier procédé de préparation des composés de formule I.
- la figure 2 représente le schéma réactionnel général selon le second procédé de préparation des composés de formule I dans laquelle R_3 ou R_4, ou R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène.

Exemple 1 : Préparation du composé n° 4 par l'intermédiaire de l'halogénure correspondant (fig. 1).

(R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène, X représente un noyau phényl et R_3 et R_4 pris ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un groupe de formule



dans la formule I).

On ajoute à une solution de 13,8g de trifluorométhyl-1-phényl-1, tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (5.10^{-2} mole), dans 150 ml de CCl_4, 750mg de peroxyde de benzoyle et 9,79g de N-Bromosuccinimide ($5,5.10^{-2}$ mole). Après 3 heures de reflux sous agitation magnétique, la solution refroidie est filtrée puis concentrée sous vide. Le résidu repris par du pentane, est rapidement filtré sur 25g de florisil. Après évaporation du solvant, on obtient 16,6g du bromure brut que l'on utilise tel quel ; le rendement de réaction d'halogénation est de 88%.

Ce bromure dissout dans 200 ml de toluène est laissé en contact avec 18g (3

équivalents) de pipérazine éthanol pendant six jours. Le mélange réactionnel est extrait trois fois avec de l'acide chlorhydrique à 20%. Les fractions acides rassemblées sont extraites à l'éther, filtrées sur papier et traitées avec NaOH à 20%. La base ainsi libérée est extraite par un mélange CH_2Cl_2-Et_2O; après plusieurs lavages à l'eau pour éliminer l'excès de pipérazine éthanol, la solution est séchée (Na_2SO_4), puis concentrée sous vide.

On obtient ainsi 14,2g d'un mélange 55/45 des deux diastéréoisomères 4a et 4b de l'amino-trifluorométhyl-tétraline N°4. Le rendement de la réaction est de 70%.

Pour séparer ces deux diastéréoisomères, les 14,2g de l'amino trifluorométhyl tétraline N°4 brute sont dissouts à chaud dans environ 200ml de pentane.

Après séparation d'une fraction insoluble, le diastéréoisomère 4a cristallise lentement.

On isole ainsi 6,1g du composé 4a pur. Après évaporation du solvant, les eaux-mères donnent 7,9g d'un mélange environ 20-80 des diastéréoisomères 4a et 4b. Ce mélange repris par l'éther est traité par une solution éthérée de gaz chlorhydrique. Les cristaux de chlorhydrate, ainsi formés, sont séparés à l'abri de l'humidité, et tirés sous vide dans un évaporateur rotatif pendant deux heures à 80°C. Par cristallisation dans l'éthanol absolu, on sépare 4,1g du chlorhydrate du diastéréoisomère 4b pur.

Il est également possible de séparer les deux diastéréoisomères 4a et 4b par flash-chromatographie (SiO_2 ; éluant : EtO_2-MeOH 99-1); le diastéréoisomère N°4a est élué le premier.

Caractérisation du diastéréoisomère N° 4a :

- point de fusion : F=125.5° (Et_2O-hexane)
- analyse :

formule brute $C_{23}H_{27}ON_2F_3$

Poids moléculaire 404

Tr% C:68.23 H:6.60 N:7.12

Calc % C:68.32 H:6.68 N:6.93

- RMN ($CDCl_3$) : δ(ppm)

^1H : 7.9-7.0 (m,9H,2 Ø) ; 3.90 (d. de d. J_A=11,8 Hz, J_B=5,6 Hz, N-CH); 3.58 (t,2H, CH_2OH) ; 2.6-2.0 (m, 14H,CH_2)

^{19}F : -66.7 (ref. $CFCl_3$)

^{13}C : 141.0, 139.5, 134.7 (arom. quaternaire)
129.6-126.7 (arom.)
128.3 (q,J=284.7 Hz,CF_3), 62.6, 59.4 (CH_2-CH_2-OH)
57.7 (C_4), 53.5, 47.8 ($4CH_2$), 31.6 (q,J=2.2 Hz, C_2) 15.9 (C_3)

Caractérisation du chlorhydrate du diastéréoisomère N° 4a :

- point de fusion F : 217.5°C (éthanol)
- analyse :

formule brute $C_{23}H_{29}Cl_2ON_2F_3$
- Poids moléculaire 477
Tr % : C : 57.90 H : 6.16 N : 5.86
Calc % : C : 57.86 H : 6.08 N : 5.87

Caractérisation du diastéréoisomère N° 4b :

- point de fusion : non cristallisé
- Analyse : identique à celle du composé 4a.
- RMN ($CDCl_3$) : δ (ppm)

^1H : 7.9-7.0 (m,9H, 2Ø), 3.77 (t,J_A=6.5 Hz, J_B=6.5 Hz, 1H,N-CH)
3.61 (t,2H,CH_2OH), 2.6-2.0 (m, 14H,CH_2)

^{19}F : -65.0 (ref $CFCl_3$)

^{13}C : 142.6, 139.4, 135.6 (arom. quat)
130.4-126.7 (arom.)
128.1 (q,J=285 Hz,CF_3), 61.2, 59.6 (CH_2-CH_2-OH)
57.8 (C_4), 53.6 (q, J=23 Hz, C_1), 53.7, 48.7 ($4CH_2$),
32.6 (q,J =2Hz, C_2), 17.9 (C_3)

Caractérisation du chlorhydrate du diastéréoisomère N°4b :

- point de fusion F : 201°C (EtOH)
- analyse :

formule brute $C_{23}H_{29}Cl_2N_2OF_3$
poids moléculaire : 477
Tr % C: 57.9 H: 6.16 N:5.86
Calc %: C:57.86 H:6.08 N:5.87

Exemple 2 :

Préparation du composé n° 5 par l'intermédiaire de la tétralone correspondante (fig. 2).

(R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène, X représente un groupe phényl, R_1 représente un groupe méthoxy en position 7 et R_4 représente un groupe méthyl, dans la formule I).

On porte au reflux pendant 2 heures 15,3g (5.10^2 mole) de trifluorométhyl-1-phényl-1-méthoxy-7tétrahydronaphtalène-1,2,3,4, dans 150ml d'acétonitrile et 150ml d'eau en présence de 12g de sulfate de cuivre et de 25g de péroxydisulfate de potassium. Après extraction par CH_2Cl_2, lavage à neutralité, la solution séchée est concentrée sous vide. Le résidu est filtré sur une colonne de gel de silice (pentane-Et_2O:9/1). Après évaporation du solvant, on isole 13,5g de la tétralone cristallisée. Le rendement de la réaction d'oxydation est de 85%.

On ajoute, en agitant, à une solution refroidie à -20°C de 8g ($2,5.10^{-2}$ mole) de cette tétralone dans 100ml de toluène, 7ml de monométhylamine, puis 2,34g ($1,25.10^{-2}$ mole) de $TiCl_4$. On laisse la réaction revenir à température ambiante. Après 17 heures, le mélange réactionnel est hydrolysé et extrait rapidement à l'éther. Après lavage à neutralité, la solution est séchée (Na_2SO_4), puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu est repris par 80ml de méthanol, auquel on ajoute peu à peu 906mg de $NaBH_4$. Après 90 minutes, le méthanol est en partie évaporé sous vide ; le résidu, repris par l'eau, est extrait à l'éther. Les produits neutres sont séparés par passage en milieu acide (HCl 10%). La base, libérée par la soude à 20% est extraite à l'éther. Après séchage (Na_2SO_4) la solution est concentrée sous vide. On obtient pur un seul des deux diastéréoisomères de l'amino-trifluorométhyl tétraline N°5, le diastéréoisomère N°5b.

Caractérisation du diastéréoisomère N°5b :

- point de fusion F : 115.9°C
- analyse :

formule brute $C_{19}H_{21}NF_3ClO$

poids moléculaire 371.5

Tr% C : 61.88 H : 5.79

Calc % C : 61.37 H : 5.69

- RMN ($CDCl_3$) : δ (ppm)

^1H : 7.1 (0), 3.7 (m,1H, N-CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.3 (s, 4H, CH_2)

^{19}F : - 66.0 (ref $CFCl_3$)

^{13}C :

158.2 (C_7), 142.1, 135.6, 133.3 (Arom. quat.)
131.2 à 127.1 (arom), 114.7 (C_8), 114.3 (C_6),
56.8 (C_4), 55.2 (OCH_3), 54.2 (q, J=23.7 Hz, C_1)
35.5 (CH_3), 31.4 (C_2), 23.9 (C_3)

Caractérisation du chlorhydrate du diastéréoisomère n° 5b :

- point de fusion F : 226.5°C (EtOH)
- Analyse :

formule brute : $C_{19}H_{21}NF_3ClO$
Poids moléculaire : 371,8
Tr % : C : 60.88 H : 5.79 N : 3.81
Calc %: 61.37 5.69 3.77

ETUDE TOXICO-PHARMACOLOGIQUE

L'étude pharmacologique des composés de l'invention a permis de mettre en évidence un effet analgésique et antidépresseur.

Les épreuves pharmacologiques réalisées ont été les suivantes :

I/ Toxicité aigue

La détermination de la mortalité chez la souris est observée à la suite de l'administration unique par voie orale de doses croissantes de composés à tester.

La DL_{100} pour tous les composés étudiés est supérieure ou égale à 400mg/kg, par exemple celle du composé 4a est égale à 800mg/kg.

La DL_0 et la DL_{100} des composés N° 1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sont rassemblées dans le tableau 1 suivant :

TABLEAU 1

Composé n°	Dose limite 0	Dose limite 100
1	800mg/kg	>800 mg/kg
2	200mg/kg	400 mg/kg
3	100mg/kg	400 mg/kg
4a	400mg/kg	800 mg/kg
4b	200mg/kg	800 mg/kg
5b	200mg/kg	>400 mg/kg

II/ Activité analgésique

1/ Test de la plaque chauffante chez la souris

Cet essai consiste à mesurer le temps d'apparition d'une réaction nociceptive au stimulus thermoalgique chez la souris.

L'animal est placé sur une plaque métallique portée à une température constante de 56°C. Il réagit par un lèchement des pattes antérieures en un temps variant de 4 à 12 secondes. Après administration d'un analgésique, le délai d'apparition du réflexe s'allonge : on obtient une élévation du seuil.

Le temps d'exposition maximale est limité à 30 secondes, pris comme laps de temps arbitraire signe d'une analgésie totale.

L'augmentation significative du délai d'apparition du réflexe chez les animaux ayant reçu per os une dose des composés N° 1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sous forme de chlorhydrate est marquée d'un (+) dans le tableau 2 suivant où la signification est précisée :

TABLEAU N° 2

Composé N°	Dose administrée	Voie	Augmentation significative du délai d'apparition du reflexe	Dégré de signification
1	100mg/kg	Per os	(+)	p < 0,05
2	30mg/kg	Per os	(+)	p < 0,05
3	20 mg/kg	Per os	non significatif	
4 a	70mg/kg	Per os	(+)	p < 0,001
4 b	30mg/kg	Per os	(+)	p < 0,01
5 b	30mg/kg	Per os	(+)	P < 0,05

Des deux diastéréoisomeres N° 4a et 4b le plus actif est le composé N° 4a et la toxicité de ces deux composés est faible, en particulier celle du composé N° 4a.

2/ Test des crampes abdominales chez la souris :

Cette étude, utilisée pour la sélection des analgésiques, consiste à rechercher une éventuelle protection vis à vis des crampes et/ou contorsions abdominales provoquées, chez la souris, par l'injection intrapéritonéale d'acide acétique.

La diminution significative du nombre de crampes chez les animaux ayant reçu per os une dose des composés n° 1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sous forme de chlorhydrate est marquée d'un (+) dans le tableau 3 suivant où la signification est précisée.

TABLEAU N° 3

Composé N°	Dose administrée	Voie	Diminution significative du nombre de crampes	Dégré de signification
1	100mg/kg	Per os	non significatif	
2	30mg/kg	Per os	non significatif	
3	20 mg/kg	Per os	non significatif	
4 a	70mg/kg	Per os	(+)	$p < 0,001$
4 b	30mg/kg	Per os	(+)	$p < 0,01$
5 b	30mg/kg	Per os	non significatif	

III/Activité antidépressive

1/ Test du déserpoir chez la souris

Un état dépressif peut être induit chez la souris en l'obligeant à nager dans un récipient cylindrique étroit d'où elle ne peut s'échapper. Après une période brève d'intense activité, la souris adopte une position immobile caractéristique, facilement identifiable.

Les antidépresseurs réduisent cette immobilité.

La réduction significative de l'immobilité chez les animaux ayant reçu per os une dose des composés N° 1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sous forme de chlorhydrate est marquée d'un (+) dans le tableau 4 suivant où la signification est précisée:

TABLEAU N° 4

Composé N°	Dose administrée	Voie	Réduction significative de l'immobilité	Dégré de signification
1	100mg/kg	PO	non significatif	
2	30mg/kg	PO	non significatif	
3	20 mg/kg	PO	+	p < 0,05
4 a	70mg/kg	PO	+	p < 0,01
4 a	64mg/kg	IP	+	p < 0,01
4b	30mg/kg	PO	non significatif	
4b	30mg/kg	IP	+	p < 0,05
5b	30mg/kg	PO	non significatif	

2/ Test de l'évasion chez la souris :

Ce test d'exploration chez la souris consiste à mesurer dans une enceinte particulière le temps après lequel apparaît la première exploration, et le nombre total d'explorations pendant la durée du test.

L'administration orale d'une dose comprise entre 20mg/kg et 100mg/kg des composés N°1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sous forme de chlorhydrate n'entraîne pas de modification du comportement chez les animeaux.

3/ Test de la planche à trous chez la souris et étude des réflexes

Cet essai consiste à rechercher une action sur le système nerveux central par l'étude, chez la souris, de l'exploration et de la réponse à différents réflexes: cornéen, auriculaire, redressement, traction et agrippement.

L'administration orale d'une dose comprise entre 20mg/kg et 100mg/kg des composés N°1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sous forme de chlorydrate n'entraîne aucune action sur le système nerveux central des animaux.

Par ailleurs, l'administration des composés n° 4a et 4b, qui présentent un effet antidépresseur significatif, n'entraîne pas de modification de l'activité motrice des animaux.

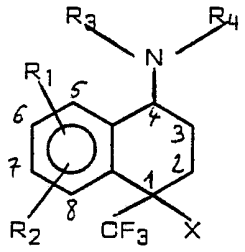
Les résultats des essais pharmacologiques relatés ci-dessus permettent d'envisager l'application thérapeutique des composés de l'invention et de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables notamment comme analgésiques et antidépresseurs.

L'invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule I ou son sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable associé à un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les médicaments peuvent être présentés par exemple sous forme de comprimés, d'ampoules injectables, de suppositoires ou de gélules à des doses variant de 10mg à 500mg par prise.

REVENDICATIONS

1/ Composés répondant à la formule générale



(I)

dans laquelle :

- X représente un noyau aromatique, notamment phényl, naphtyl, α ou β thienyl, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_8, ou trifluorométhyl,
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C_1 à C_8 occupant l'une des positions 5, 6 ou 7, ou encore un groupe méthylène-dioxy, occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7,
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un halogène , un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C_1 à C_8, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7, et
- R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyl ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_n, n étant 2 où plus, éventuellement halogéné, hydroxylé ou aminé, ou bien R_3 et R_4, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, forment un hétérocycle saturé, éventuellement substitué, à cinq ou six atomes dont un ou deux sont des hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre.

2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I, X représente un noyau phényl pouvant porter un ou deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_8, ou trifluorométhyl.

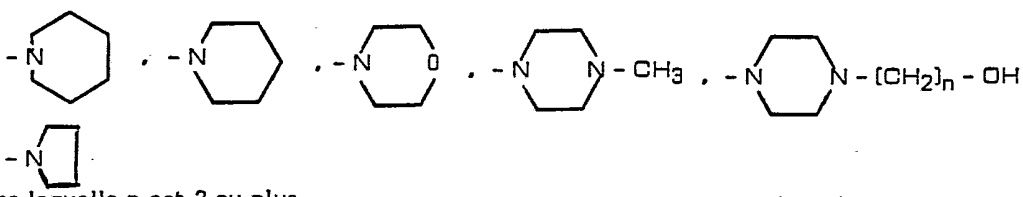
3/ Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que dans la formule I, X représente un noyau phényl portant un à deux atomes d'halogène.

4/ Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que dans la formule I, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

5/ Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que dans la formule I, R_3 représente un atome d'hydrogène et R_4 représente un

groupe méthyl ou un groupe de formule $-(CH_2)_n-OH$ dans laquelle n est 2 ou plus.

6/ Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que, dans la formule I, R_3 et R_4 représentent chacun un groupe méthyl ou R_3 et R_4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un groupe de formule

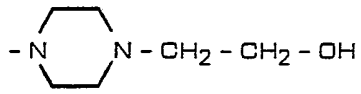


dans laquelle n est 2 ou plus.

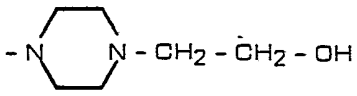
7/ Composés selon la revendication 1 répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor et R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

8/ Composés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor, R_1 représente un groupe méthoxy ou un atome de chlore, R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hudrogène et R_4 représente un groupe méthyl ou un groupe de formule $-CH_2-CH_2-OH$.

9/ Composés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor, R_1 représente un groupe méthoxy ou un atome de chlore, R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 et R_4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un groupe de formule

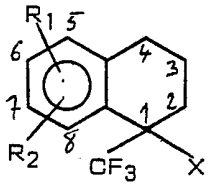


10/ Composés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor, R_1 représente un groupe méthylène-dioxy fixé en position 6 et 7, R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyl ou un groupe de formule $(CH_2)_n-OH$, ou bien R_3 et R_4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un groupe de formule:



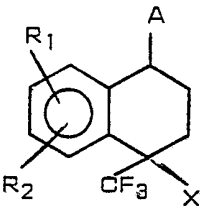
11/ Sels d'addition d'acide d'un composé conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

12/ Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on effectue une halogénation d'un dérivé d'une aryl-1 trifluorométhyl-1 tétraline de formule



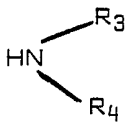
(II)

dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I, pour obtenir l'halgènure correspondant de formule



(III)

dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I et A représente un halogène, on fait réagir sur ce dernier une amine de formule

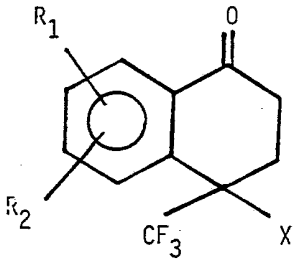


dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I, pour obtenir un mélange des deux diastéréoisomères du composé de formule I correspondant.

13/ Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'halogénation d'un dérivé d'une aryl-1 trifluorométhyl tétraline de formule II est effectuée par une halogénosuccinimide au reflux de CCl_4 en présence de peroxyde de benzoyle.

14/ Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'halogénure de formule III sur l'amine de formule IV en solution toluénique pendant une durée supérieure à 24 heures à température ambiante.

15/ Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule II pour obtenir la tétralone correspondante de formule



V

dans laquelle R_1, R_2 et X ont la même signification que dans la formule I, on fait réagir cette dernière avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène, pour obtenir l'imine correspondante que l'on réduit par un hydrure, notamment $LiAlH_4$, pour obtenir le composé de formule I correspondant qui est une amine secondaire.

16/ Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule II pour obtenir la tétralone correspondante de formule V, on fait réagir cette dernière avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, pour obtenir l'oxime correspondante que l'on réduit par un hydrure, notamment $NaBH_4$, pour obtenir le composé de formule I correspondant qui est une amine primaire.

17/ Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ainsi qu'un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

18/ Médicament contenant un composé conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement des algies.

19/ Médicament contenant un composé conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement des états dépressifs.

2623802

FIG. 1

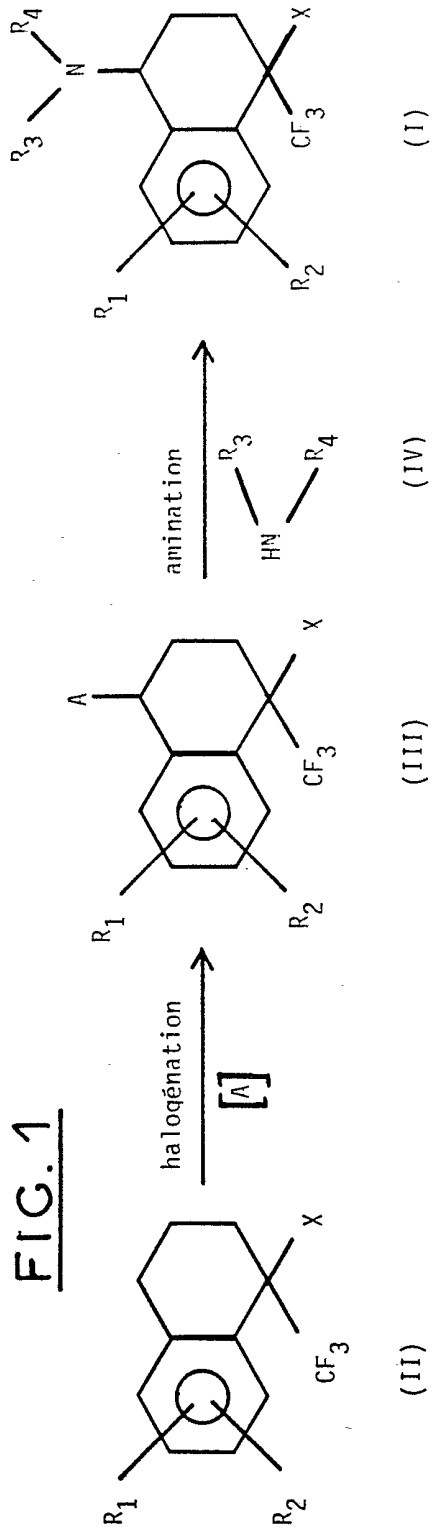


FIG. 2

