



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 649 994 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 249/08  
C 07 D 405/00  
C 07 C 109/10  
A 61 K 31/41

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 5409/81

⑦③ Titulaire(s):  
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

㉒ Date de dépôt: 21.08.1981

③⑦ Priorité(s): 22.08.1980 FR 80 18354

⑦④ Inventeur(s):  
Meier, Jean, La Varenne-Saint-Hilaire (FR)  
Clemence, François, Paris (FR)

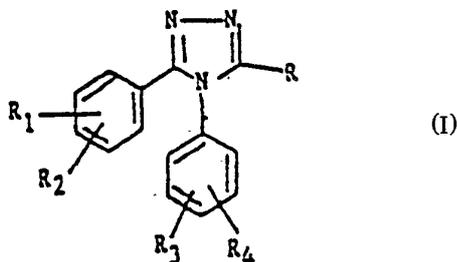
㉔ Brevet délivré le: 28.06.1985

⑦⑤ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 28.06.1985

⑤④ **Dérivés du 4H-1,2,4-triazole, procédés de préparation et compositions les renfermant.**

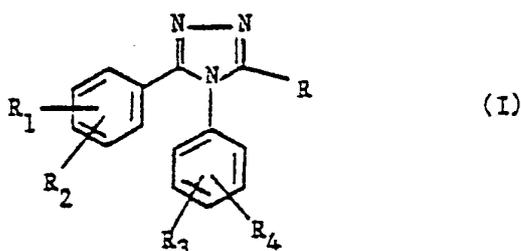
⑤⑦ On décrit les composés (I):



où  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont hydrogène, hydroxy, alcoyle (1-4c)  $O-alc_1$  (1-4 carbones),  $NH_2$ ,  $NHalc_2$  (1-4 carbones),  $Nalc_3 alc_3$  (1-4 carbones), halogène,  $CF_3$  ou  $NO_2$  ou  $R_1$  et  $R_2$  et/ou  $R_3$  et  $R_4$  forment un méthylènedioxy,  $R$  est hydrogène,  $alc_4$  (1-4 carbones),  $-CH_2 CO_2H$ ,  $-CH_2 CO_2 alc_5$  (1-4 carbones) et leurs sels avec les acides, ainsi que leur préparation et les compositions les renfermant. Ces composés et leurs sels ont une activité analgésique et peuvent être utilisés dans le traitement d'algies diverses.

## REVENDEICATIONS

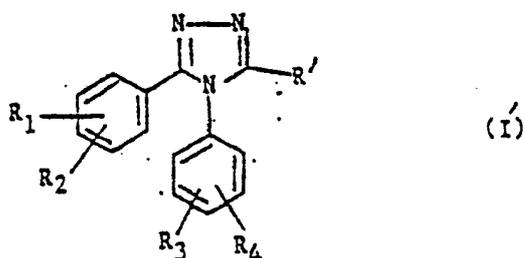
## 1. Composés de formule (I):



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, en position quelconque sur les noyaux benzéniques, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical

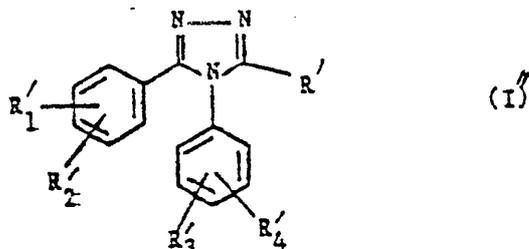
$\text{Oalc}_1$ ,  $\text{alc}_1$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHalc}_2$ ,  $\text{alc}_2$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $\text{N}^{\text{alc}'_3}$ ,  $\text{alc}_3$  et  $\text{alc}'_3$ , identiques ou différents, représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical  $\text{CF}_3$  ou un radical  $\text{NO}_2$ , ou  $R_1$  et  $R_2$  et/ou  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un radical méthylène dioxy,  $R$  représente un atome d'hydrogène, un radical  $\text{alc}_4$ ,  $\text{alc}_4$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{alc}_5$ ,  $\text{alc}_5$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I')



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme à la revendication 1,  $R'$  représente un radical  $\text{alc}_4$ ,  $\text{alc}_4$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{alc}_5$ ,  $\text{alc}_5$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

3. Composés selon la revendication 2, répondant à la formule (I'')



dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  et  $R'_4$ , identiques ou différents, en position quelconque sur les noyaux benzéniques, représentent les valeurs indiquées à la revendication 1 pour  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne pouvant toutefois représenter ensemble un atome d'hydrogène,  $R'$  est défini comme à la revendication 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels  $R$  ou  $R'$  représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  ou  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{alc}_5$  renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels  $R$  ou  $R'$  représente un radical éthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

6. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5, pour lesquels  $R_1$  ou  $R'_1$  représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

7. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6, pour lesquels  $R_2$  ou  $R'_2$  représente un radical  $\text{Oalc}_1$ , tel que défini à la revendication 1, en position quelconque sur le noyau benzénique, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 7, pour lesquels  $R_2$  ou  $R'_2$  représente un radical méthoxy en position 4, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

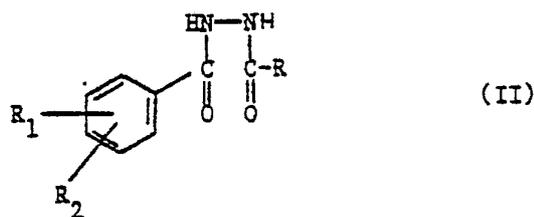
9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour lesquels  $R_3$  ou  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène et  $R_4$  ou  $R'_4$  représente un radical méthoxy, un atome de chlore, un radical  $\text{CF}_3$ , un radical méthyle ou un radical  $\text{NO}_2$ , en position quelconque sur le noyau benzénique, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

10. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, pour lesquels  $R_3$ , ou  $R'_3$  représente un radical méthoxy en position 4 et  $R_4$  ou  $R'_4$  en position quelconque, représente un radical méthoxy, un atome de chlore, un radical  $\text{CF}_3$ , un radical méthyle ou un radical  $\text{NO}_2$ , ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

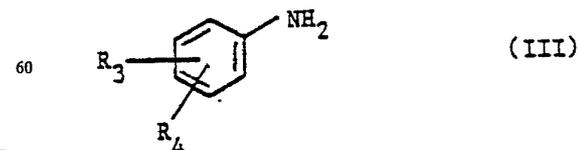
11. L'un des composés selon la revendication 1, de formule (I), dont les noms suivent:

- le 3,4-bis (4-méthoxyphényl)5-éthyl 4H-1,2,4-triazole,
- la 4,4'-(3-éthyl 4H-1,2,4-triazol 4,5-diyl)N,N,N',N'-tétraméthyl bis benzèneamine,
- la N,N-diméthyl 4-/5-éthyl 4-(4-méthoxyphényl)4H-1,2,4-triazol -3- yl/benzène amine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

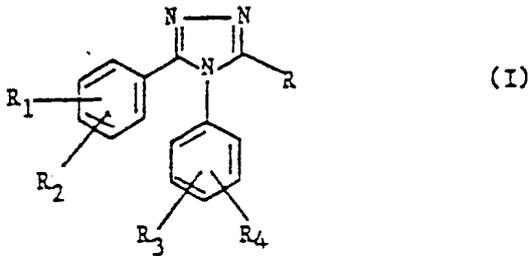
12. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II):



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R$  sont définis comme dans la revendication 1, à l'action d'un composé de formule (III):

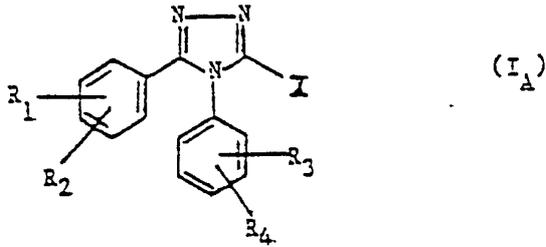


dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1, en présence d'un agent déshydratant, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant:

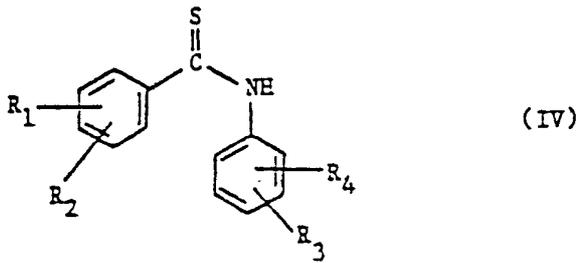


que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel.

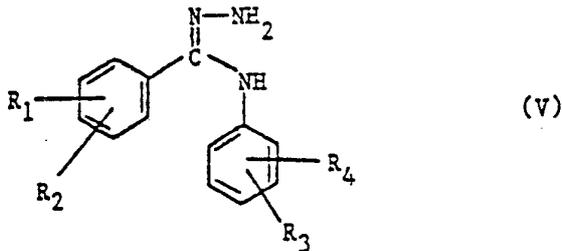
13. Procédé de préparation des composés de formule:



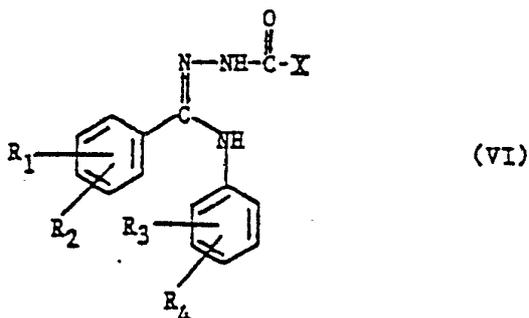
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme à la revendication 1 et X représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IV):



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme dans la revendication 1, à l'action de l'hydrazine, pour obtenir un composé de formule (V):

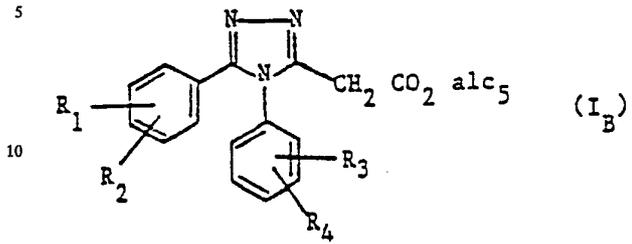


que l'on soumet à l'action d'un acide ou d'un dérivé fonctionnel d'acide XCO<sub>2</sub>H dans lequel X a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (VI):

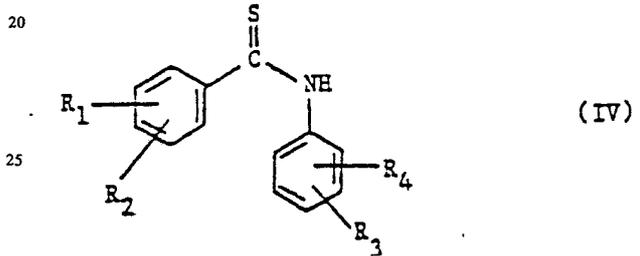


que l'on cyclise par chauffage et, si désiré, on soumet le composé de formule (I<sub>A</sub>) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

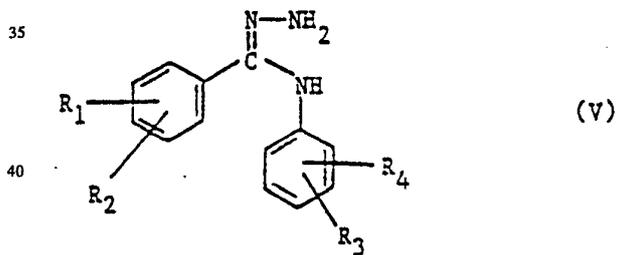
14. Procédé de préparation des composés de formule:



15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme à la revendication 1 et alc<sub>5</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IV):



30 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, sont définis comme dans la revendication 1, à l'action de l'hydrazine, pour obtenir un composé de formule (V):

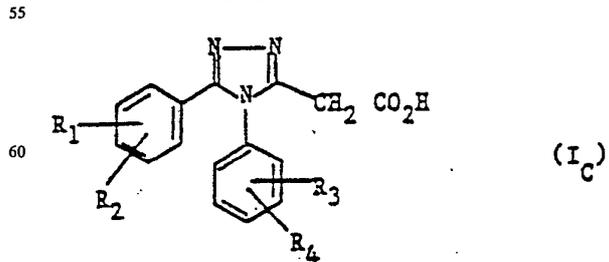


45 que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (VII)

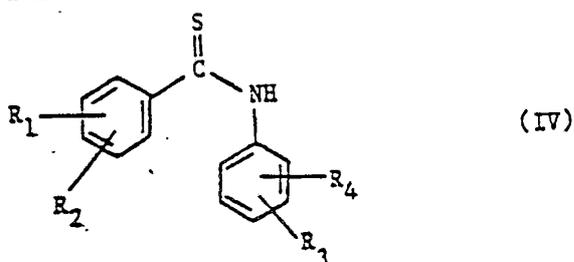


50 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alc<sub>5</sub> a la signification indiquée ci-dessus et, si désiré, on soumet le composé de formule I<sub>B</sub> ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

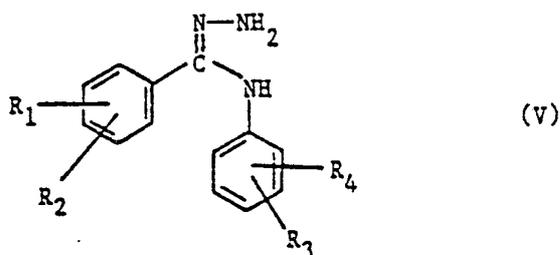
15. Procédé de préparation des composés de formule:



65 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IV):



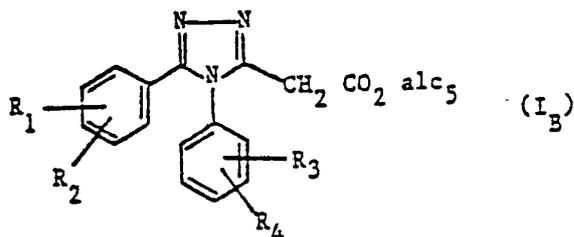
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1, à l'action de l'hydrazine, pour obtenir un composé de formule (V):



que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (VII)



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et  $\text{alc}_5$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, pour obtenir le composé de formule (I<sub>B</sub>):



que l'on soumet à l'action d'un agent d'hydrolyse acide et, si désiré, on soumet le composé de formule (I<sub>C</sub>) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

16. Composés de formule II définie à la revendication 12 dont les noms suivent:

- le 2-(1-oxopropyl)hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque,
- le 2-(1-oxobutyl)hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque,
- le 2-(1-oxo 2-méthylpropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxy benzoïque,
- le 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-chlorobenzoïque,
- le 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-méthylène dioxy benzoïque,
- le 2-(1-oxopropyl)hydrazide de l'acide 3,4-diméthoxy benzoïque,

pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 12.

17. 4-diméthylamino 4'-méthoxy thiobenzanilide, pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 13.

18. Médicament renfermant l'un des composés de formule I selon la revendication 1 ou un sel d'addition de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

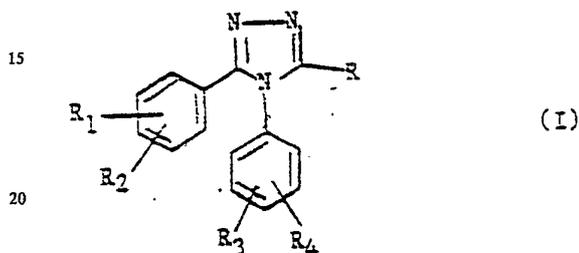
19. Médicament selon la revendication 18 renfermant l'un

des composés de formule I selon l'une des revendications 2 à 11 ou un sel d'addition de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

20. Médicament selon l'une des revendications 18 et 19, sous forme d'une composition pharmaceutique.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du 4H-1, 2,4-triazole, leurs procédés de préparation et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet les composés de formule (I):



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, en position quelconque sur les noyaux benzéniques, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $\text{Oalc}_1$ ,  $\text{alc}_1$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHalc}_2$ ,  $\text{alc}_2$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un

radical  $\text{N}^{\text{alc}'_3}$ ,  $\text{alc}_3$  et  $\text{alc}'_3$ , identiques ou différents, représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical  $\text{CF}_3$  ou un radical  $\text{NO}_2$ , ou  $R_1$  et  $R_2$  et/ou  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un radical méthylène dioxy, R représente un atome d'hydrogène, un radical  $\text{alc}_4$ ,  $\text{alc}_4$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{alc}_5$ ,  $\text{alc}_5$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

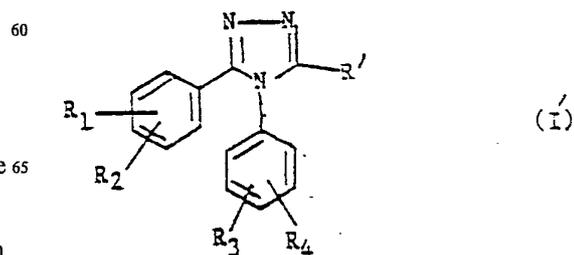
Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique, ou les acides organiques tels que les acides acétique propionique, maléique ou hémisuccinique.

Lorsque R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle ou n-butyle.

$\text{Alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$ ,  $\text{alc}_3$ ,  $\text{alc}'_3$ ,  $\text{alc}_4$  et  $\text{alc}_5$  représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle ou n-butyle.

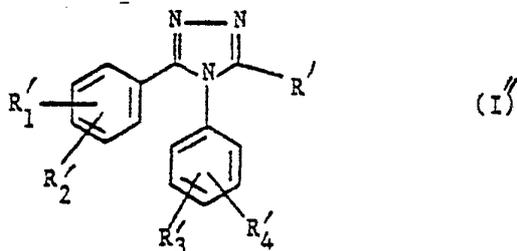
Lorsque  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent un atome d'halogène, il s'agit d'un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, et, de préférence, de chlore ou de brome.

Parmi les composés de formule (I), on retient particulièrement les composés répondant à la formule (I')



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment,  $R'$  représente un radical  $alc_4$ ,  $alc_4$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical  $-CH_2 CO_2H$ , ou  $-CH_2 CO_2 alc_5$ ,  $alc_5$  représentant un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Parmi les composés de formule (I'), on retient particulièrement, les composés répondant à la formule (I''):



dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  et  $R'_4$ , identiques ou différents, en position quelconque sur les noyaux benzéniques, représentent les valeurs indiquées précédemment pour  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , et  $R_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne pouvant toutefois représenter ensemble un atome d'hydrogène,  $R'$  est défini comme précédemment, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), (I') ou (I'') pour lesquels  $R$  ou  $R'$  représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical  $-CH_2 CO_2H$  ou  $-CH_2 CO_2 alc_5$ ,  $alc_5$  renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) (I') ou (I'') pour lesquels  $R$  ou  $R'$  représente un radical éthyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut encore citer les composés de formule (I), (I') ou (I'') pour lesquels  $R_1$ , ou  $R'_1$  représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels  $R_2$  ou  $R'_2$  représente un radical  $Oalc_1$  en position quelconque sur le noyau benzénique et, notamment un radical méthoxy en position 4, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides. On peut citer également les composés pour lesquels  $R_3$ , ou  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène et  $R_4$  ou  $R'_4$  un radical méthoxy, un atome de chlore, un radical  $CF_3$ , un radical méthyle ou un radical  $NO_2$ , en position quelconque sur le noyau benzénique, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, et tout spécialement les composés pour lesquels  $R_3$  ou  $R'_3$  représente un radical méthoxy en position 4 et  $R_4$  ou  $R'_4$  est défini comme ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale.

Comme composés préférés de l'invention, on peut citer les produits préparés aux exemples 1, 25 et 28.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, et ils présentent notamment une activité analgésique remarquable.

Ces propriétés justifient l'utilisation des produits de formule (I) ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, en thérapeutique.

L'invention a donc également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis précédemment, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a tout spécialement pour objet, à titre de médicament, les produits des exemples 1, 25 et 28, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, objets de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des migraines ainsi que dans le traitement des affections rhumatismales.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, les médicaments définis ci-dessus.

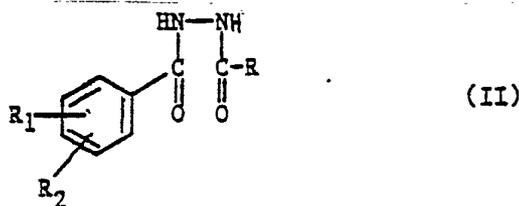
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale ou parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Chez l'adulte, elle peut, par exemple, varier entre 50 mg et 2 g de principe actif par jour, par voie orale.

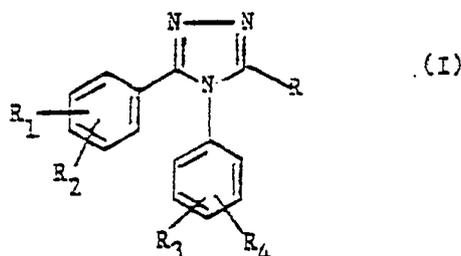
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), ainsi que de leurs sels caractérisés en ce que l'on soumet un composé de formule (II):



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R$  sont définis comme précédemment, à l'action d'un composé de formule (III):



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment, en présence d'un agent déshydratant, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant:

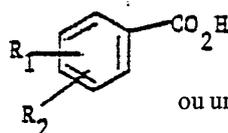


que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préférée, l'agent déshydratant est le trichlorure de phosphore ou l'anhydride phosphorique.

Les produits de formule (II) utilisés comme produits de départ sont des produits connus d'une façon générale, qui

peuvent être préparés selon le procédé décrit par HORWITZ et coll. dans J. Org. 19, 194-201 (1954), en faisant réagir un acide de formule

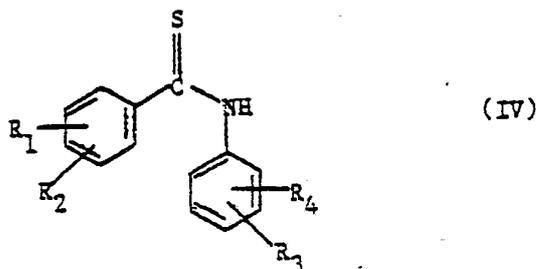


ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec

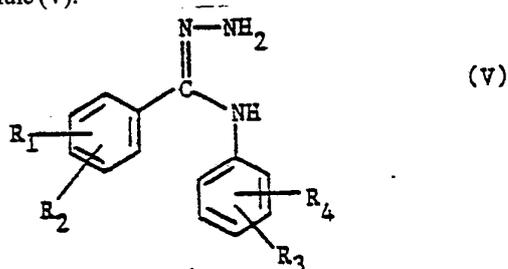
un composé de formule  $RCONHNH_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R$  conservant leur signification précédente.

Certains produits de formule (II) sont nouveaux comme par exemple le 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, le 2-(1-oxobutyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, le 2-(1-oxopentyl)hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, le 2-(1-oxo 2-méthylpropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxy benzoïque, le 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-chlorobenzoïque, le 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-méthylène dioxybenzoïque, et le 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque, et l'invention a donc pour objet ces produits à titre de produits industriels nouveaux, et plus particulièrement, à titre de produits intermédiaires nécessaires à la mise en œuvre du procédé de l'invention.

L'invention a également pour objet un autre procédé de préparation des composés (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IV):

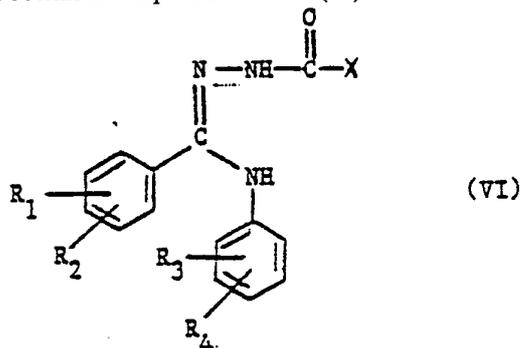


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment, à l'action de l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (V):



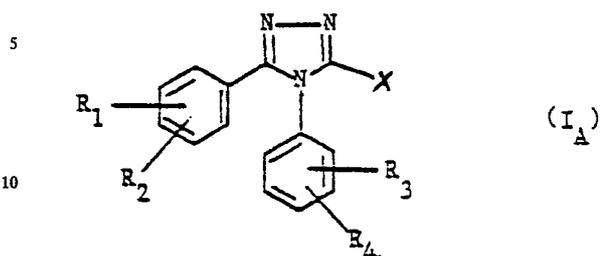
que l'on soumet

— soit à l'action d'un acide ou d'un dérivé fonctionnel d'acide  $XCO_2H$  dans lequel  $X$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, pour obtenir le composé de formule (VI):



6

que l'on cyclise par chauffage, pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>):

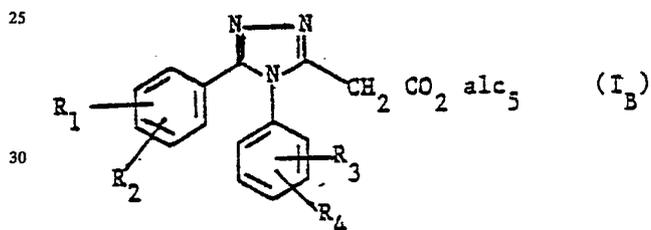


composé de formule (I<sub>A</sub>) que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel,

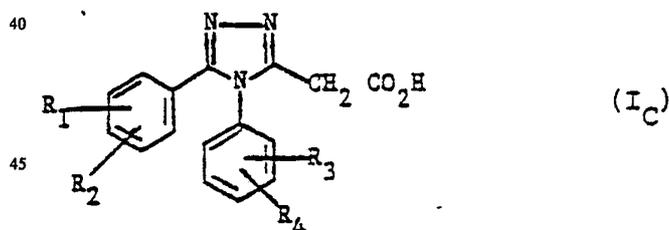
— soit à l'action d'un composé de formule (VII):



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et  $alc_5$  est défini comme précédemment, pour obtenir le composé de formule (I<sub>B</sub>):



composé de formule (I<sub>B</sub>) que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel, ou que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir le composé de formule (I<sub>C</sub>):



composé de formule (I<sub>C</sub>) que l'on soumet si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention

— le dérivé fonctionnel d'acide  $XCO_2H$  utilisé est un anhydride, un ester ou un halogénure d'acide, par exemple chlorure d'acide.

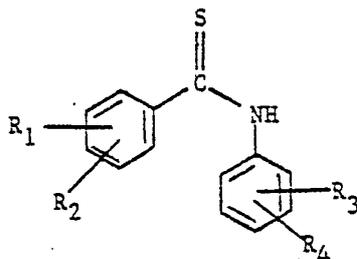
— Hal représente un atome de chlore,

— l'agent d'hydrolyse acide est l'acide chlorhydrique.

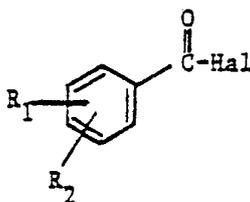
Il va de soi que l'on peut apporter aux substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , une fois un composé de formule I préparé, des variations évidentes pour un chimiste. On peut, par exemple, éthérifier ou estérifier un hydroxyle, cliver un groupement O alcoyle ou O acyle, pour obtenir un groupement hydroxyle, transformer le groupement  $NO_2$  en un groupement  $NH_2$  ou en un groupement  $N(\text{alcoyle})_2$ . Des exemples de telles modifications sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Parmi les produits intermédiaires obtenus lors de la mise en œuvre de procédé, sont nouveaux les composés de formules (V) et (VI).

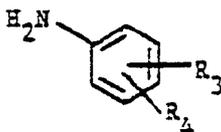
Les composés de formule (VI):



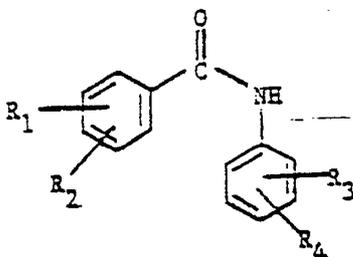
sont des composés qui peuvent être préparés selon le procédé indiqué dans Ann. Chem. 716, 209-211 (1968), pour préparer la 4-méthoxy 4'-nitrothiobenzanilide, en faisant réagir un composé de formule



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  conservent leur signification précédente et Hal représente un atome d'halogène, avec un composé de formule



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  conservent leur signification précédente, pour obtenir le composé de formule



que l'on soumet à l'action du pentasulfure de phosphore  $P_2S_5$  en présence d'une amine tertiaire, par exemple, la pyridine pour obtenir le composé de formule (IV) correspondant.

Parmi les composés de formule (IV), l'un d'entre eux est nouveau, à savoir le 4-diméthylamino 4'-méthoxy thiobenzanilide, et constitue à titre de produit pour la mise en œuvre du procédé de l'invention, l'une des objets de ladite invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### Exemple 1

##### 3,4-bis (4-méthoxyphényl) 5-éthyl 4H-1,2,4-triazole

On ajoute sous atmosphère inerte, goutte à goutte, en 50 minutes, une solution de 4,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore dans 50 cm<sup>3</sup> de o-dichlorobenzène à une solution renfermant 33,2 g d'anisidine dans 100 cm<sup>3</sup> de o-dichlorobenzène. On chauffe à 90 ~ 100 °C, maintient 15 minutes à cette température et ajoute 10 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque. On porte le mélange réactionnel à 200 °C et maintient au reflux du dichlorobenzène pendant 3 heures. On laisse refroidir. On verse sur de la glace, acidifie à l'aide de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, ajoute de l'eau et de l'éther. On agite, décante, lave à l'éther, traite au charbon

actif la solution aqueuse obtenue et filtre. On ajoute, goutte à goutte, une solution concentrée de soude. On filtre et sèche le précipité obtenu. On obtient ainsi 10,75 g du produit recherché fondant à 124-125 °C.

#### 5 Préparation 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque.

On mélange 20 g d'hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque (préparé selon le procédé décrit dans Beilstein 10-1 78), et 75 cm<sup>3</sup> d'anhydride propionique. On porte le mélange à 70 °C, et maintient 15 minutes à cette température. On chasse l'excès d'anhydride, reprend le résidu dans l'éther de pétrole (température d'ébullition 60°-80 °C), glace et filtre. On obtient ainsi 25,4 g de produit recherché fondant à 135 °C.

#### Exemple 2

##### Chlorhydrate de 3,4-bis (4-méthoxyphényl) 5-éthyl 4H-1,2,4-triazole

On dissout 5 g du produit préparé à l'exemple 1, dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol en présence de 2,9 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol 5,9N. On agite et ajoute de l'éther isopropylique. On maintient sous agitation pendant 24 heures, filtre, empâte par de l'éther isopropylique et sèche sous pression réduite. On recueille ainsi 4,4 g du produit recherché.

#### Exemple 3

##### 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-(2-méthylphényl) 4H-1,2,4-triazole

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 4,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore, 150 cm<sup>3</sup> d'o-dichlorobenzène, 28,8 cm<sup>3</sup> d'o-toluidine et 10 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque. On obtient 7,4 g de produit recherché fondant à 118 °C.

#### Exemple 4

##### 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 4H-1,2,4-triazole

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 43,11 g de m-trifluorométhylaniline, 150 cm<sup>3</sup> d'o-dichlorobenzène, 4,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, on obtient 6,65 g du produit recherché fondant à 140 °C.

#### Exemple 5

##### 4-(4-chlorophényl) 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 34,14 g de p-chloroaniline, 150 cm<sup>3</sup> d'o-dichlorobenzène, 4,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, on obtient 8,2 g de produit recherché fondant à 175-176 °C.

#### Exemple 6

##### 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole

On chauffe sous atmosphère inerte pendant 2 heures à 160 °C, 15 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, 22,5 g d'anhydride phosphorique et 200 cm<sup>3</sup> d'aniline. On distille sous pression réduite le maximum d'aniline. On reprend le résidu dans un mélange d'éther et d'eau ammoniacale. On sépare la phase aqueuse, lave la phase éthérée à l'eau. On sèche et amène à sec. On recristallise en chauffant dans un mélange de 600 cm<sup>3</sup> de cyclohexane et 150 cm<sup>3</sup> de benzène. On traite au charbon actif, filtre, évapore à environ 250 cm<sup>3</sup>. On laisse cristalliser et récupère ainsi 10 g du produit recherché fondant à 118 °C.

*Exemple 7**Chlorhydrate de 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole*

On dissout 5,1 g du produit préparé à l'exemple 6 dans 5,1 cm<sup>3</sup> d'éthanol; on ajoute 2,85 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol 6,4N, puis de l'éther isopropylique. On filtre, empâte plusieurs fois par de l'éther isopropylique et sèche. On recristallise le produit obtenu en le dissolvant dans 350 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On filtre pour éliminer l'insoluble puis évapore le tétrahydrofurane. On filtre pour éliminer l'insoluble puis évapore le tétrahydrofurane jusqu'à 75 cm<sup>3</sup>. On laisse refroidir et glace. On filtre, lave par du tétrahydrofurane et sèche. On recueille 3,3 g du produit recherché fondant avec décomposition vers 150 °C.

*Exemple 8**3-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 5-méthyl 4H-1,2,4-triazole*

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 26,3 cm<sup>3</sup> d'aniline, 150 cm<sup>3</sup> d'o-dichlorobenzène, 4,65 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de N-(4-méthoxybenzoyl) N'-(acétyl) hydrazine préparé selon le procédé décrit dans J. Org. 19 194-201 (1954), on obtient 7,1 g du produit recherché fondant à 140-141 °C.

*Exemple 9**3-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole*

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 28,2 cm<sup>3</sup> d'aniline, 150 cm<sup>3</sup> d'o-dichlorobenzène, 4,95 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de N-anisoyl N'-formylhydrazine préparé selon le procédé décrit dans Ann. 512 250 (1934), on obtient 7 g du produit recherché fondant à 139-140 °C.

*Exemple 10**3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-(4-nitrophényl) 4H-1,2,4-triazole**Stade A: 4-méthoxy N-(4-nitrophényl) benzène carbohydrazonamide*

On chauffe au reflux un mélange renfermant 10 g de 4-méthoxy 4'-nitrothiobenzanilide préparé selon le procédé dans Ann. Chem. 716 209-211 (1968), 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 15 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine. On laisse revenir à la température ambiante. On essore, lave à l'éthanol et sèche à 80 °C sous pression réduite. On obtient 7,9 g de produit recherché fondant à 104 °C.

*Stade B: 4-méthoxy N-(4-nitrophényl) N'-(1-oxopropyl) benzène carbohydrazonamide*

On ajoute lentement 0,65 cm<sup>3</sup> d'anhydride propionique dans une suspension renfermant 1,4 g du produit préparé au stade A, 14 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre et 0,4 cm<sup>3</sup> de pyridine. On agite pendant 30 minutes. On essore, lave au benzène et obtient 1,45 g du produit recherché fondant à 200 °C.

*Stade C: 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-(4-nitrophényl) 4H-1,2,4-triazole*

On chauffe à 250-300 °C, 1,2 g du produit préparé au stade B. On laisse refroidir, une fois le dégagement gazeux terminé. On lave à l'éthanol, essore et sèche le produit obtenu. On obtient 0,9 g de produit recherché fondant à 178 °C.

*Exemple 11**3,4-bis (4-méthoxyphényl) 5-propyl 4H-1,2,4-triazole*

On mélange une solution contenant 31,27 g d'anisidine dans 100 ml de dichlorobenzène et une solution renfermant 4,1 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore dans 50 ml de dichlorobenzène. On porte le mélange réactionnel à 100 °C en 5 minutes et le maintient à cette température pendant 15 minutes. On ajoute ensuite 10 g de 2-(1-oxobutyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, et porte à l'ébullition en 15 minutes. On

maintient 3 heures à l'ébullition, refroidit à 60 °C et verse sur la glace. On filtre, décante le filtrat, extrait la phase organique à l'acide chlorhydrique et à l'eau. On traite au charbon actif, filtre, puis ajoute de la lessive de soude jusqu'à pH 5. On filtre le précipité obtenu, le dissoit dans 190 ml de chlorure de méthylène, le sèche, filtre et chasse le solvant. On recueille ainsi 8,99 g du produit recherché brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient après séchage 7,45 g de produit recherché fondant à 125-126 °C.

*Préparation: 2-(1-oxobutyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque utilisé au départ de l'exemple 11*

On mélange 12,95 g d'hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque et 150 cm<sup>3</sup> de toluène. On ajoute 15,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine anhydre. On ajoute ensuite une solution renfermant 8,56 cm<sup>3</sup> de chlorure de butynyle dans 25 cm<sup>3</sup> de toluène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 16 heures à la température ambiante. On ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau, agite 2 heures, essore, lave à l'eau et sèche les cristaux obtenus. On obtient ainsi 15,85 g de produit recherché fondant à 130 °C.

*Exemple 12**3-éthyl 4-(3,4-diméthoxyphényl) 5-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole*

En opérant comme pour préparer le 3,4-bis (4-méthoxyphényl) 5-propyl 4H-1,2,4-triazole (voir exemple 11), à partir de 41 g de veratrilamine, 4,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque, on obtient 19,4 g de produit brut, que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle, puis dans le toluène pour obtenir le produit recherché fondant à 150 °C.

*Exemple 13**3,4-bis (4-méthoxyphényl) 5-butyl 4H-1,2,4-triazole*

En opérant comme à l'exemple 11, à partir de 29,52 g de p-anisidine, 3,85 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de 2-(1-oxopentyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque on obtient 7,77 g de produit brut, que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 4,74 g de produit recherché fondant à 94 °C.

*Préparation du 2-(1-oxopentyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque utilisé au départ de l'exemple 13.*

On introduit sous agitation 9,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de valéryle dans une solution renfermant 12,45 g d'hydrazide de l'acide 4-méthoxybenzoïque et 40 cm<sup>3</sup> de pyridine. On maintient le mélange réactionnel pendant 16 heures sous agitation, ajoute 2 g de glace et agite 15 minutes pour détruire l'excès de chlorure d'acide. On ajoute de l'eau, agite 30 minutes au bain de glace, filtre, empâte les cristaux et les sèche. On recueille 17,5 g du produit recherché fondant à 112 °C.

*Exemple 14**N,N-diméthyl 4-[3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazol-4-yl] benzenamine.*

On agite en présence d'hydrogène, 9,7 g de 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-(4-nitrophényl) 4H-1,2,4-triazole, 400 cm<sup>3</sup> de méthanol, et 50 cm<sup>3</sup> d'aldéhydeformique à 37% et 1,5 g d'oxyde de platine. On ajoute au bout d'un quart d'heure, 1,5 g d'oxyde de platine, puis une heure après 9,7 g de palladine à 9,8% sur charbon. On filtre, lave au méthanol et chasse le solvant sous pression réduite. On obtient 12,3 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant: chlorure de méthylène-méthanol 9-1). On récupère 8,8 g d'huile auxquels on ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On laisse au repos pendant 16 heures. On essore les cristaux obtenus, les laves et les sèche. On obtient 3,9 g de produit fondant à 136 °C.

*Exemple 15*

4-[3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazol-4-yl] benzamine.

On ajoute en une seule fois une solution renfermant 23 g de chlorure stanneux et 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré dans une solution renfermant 10 g de 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-(4-nitrophényl) 4H-1,2,4-triazole et 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On agite énergiquement pendant 2 heures. On filtre et lave à l'acide chlorhydrique N. On verse le précipité obtenu dans une solution aqueuse de soude 5N. On agite pendant 2 heures. On obtient des cristaux blancs que l'on filtre, lave et sèche à 110 °C sous pression réduite. On obtient ainsi 12,5 g de cristaux que l'on dissout dans le toluène bouillant. On filtre l'insoluble et glace le filtrat pendant 16 heures. On essore, sèche et obtient 3,8 g de cristaux fondant à 216 °C.

*Exemple 16*

5-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole-3-acétate d'éthyle.

On dissout 10 g de 4-méthoxy N-phényl benzène carbohydrazonamide (Synthesis, 360-1979) et 6,2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On refroidit à 0 °C, +5 °C et ajoute goutte à goutte une solution de 5,76 cm<sup>3</sup> de chloroformylacétate d'éthyle dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On filtre pour enlever le chlorhydrate de triéthylamine. On évapore le tétrahydrofurane à 40 °C sous pression réduite. On reprend le résidu dans 50 cm<sup>3</sup> de toluène, porte à l'ébullition quelques minutes et laisse 16 heures à 0 °C, +5 °C. On filtre et obtient 9,2 g de produit recherché fondant à 130-131 °C.

*Exemple 17*

Acide 5-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole-3-acétique.

On agite sous argon à 60 °C pendant une demi-heure 4 g de 5-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole-3-acétate d'éthyle, 10 cm<sup>3</sup> de soude 2N et 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On évapore l'alcool à 40 °C sous pression réduite et ajoute à la solution aqueuse 9,9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On porte 16 heures à 0, +5 °C. On filtre, empâte plusieurs fois avec de l'eau glacée pour éliminer les chlorures et sèche à température ambiante sous vide 0,5-à 1 mm Hg. On obtient 3,6 g de produit.

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> PM: 309,31

Calculé C% 62,37 H% 5,24 N% 12,84

Trouvé 62,7 5,2 13,1

*Exemple 18*

4,5-bis (4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole-3-acétate d'éthyle.

A) On chauffe au reflux une solution renfermant 20 g de 4-méthoxy N-(4-méthoxyphényl) benzène carbothioamide (Beilstein B-494) dans 120 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine. On obtient une solution homogène et l'hydrogène sulfuré se dégage rapidement. Une fois le dégagement terminé, on cesse de chauffer, ajoute de l'eau, filtre et chasse l'éthanol. On extrait la gomme insoluble formée au chlorure de méthylène, lave les extraits à l'eau, sèche et chasse les solvants sous pression réduite en chauffant à moins 30 ~ 35 °C.

B) On place le produit obtenu en A dans 350 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 13,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On ajoute 9,9 cm<sup>3</sup> de chloroformylacétate d'éthyle dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. On agite une heure et demie à 21 °C, filtre, lave l'insoluble au tétrahydrofurane et amène à sec sous pression réduite en chauffant à 30-35 °C. On dissout la gomme résiduelle dans 200 cm<sup>3</sup> de toluène, porte 20 minutes au reflux et chasse le solvant sous pression réduite. On recueille 25,636 g de produit. On triture ce produit à l'éther, glace une

neure, essore, lave les cristaux avec très peu d'éther, les sèche. On recueille 20,285 g de produit fondant à 144 °C ~ 145 °C.

C) On dissout le produit obtenu en B dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, traite au charbon actif au reflux, concentre jusqu'à 50 cm<sup>3</sup> à pression atmosphérique. On glace, essore et lave les cristaux obtenus à l'acétate d'éthyle. On sèche à 100 °C sous pression réduite et recueille 16,28 g de produit recherché fondant à 156 °C.

*Exemple 19*

3-(1-méthyléthyl) 4,5-bis (4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole

On introduit en 20 minutes une solution renfermant 4,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 50 cm<sup>3</sup> de o-dichlorobenzène anhydre dans une solution renfermant 31,6 g de p-anisidine et 100 cm<sup>3</sup> d'o-dichlorobenzène. On chauffe le mélange réactionnel à 110 °C en 30 minutes. On laisse revenir vers 50 °C et ajoute 10 g de 2-(1-oxo 2-méthylpropyl) hydrazine de l'acide (4-méthoxy) benzoïque. On porte au reflux pendant 3 heures. On refroidit la solution réactionnelle vers 60 °C et la verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant une demi-heure et filtre. On réextrait le filtrat à l'éther et le filtre. On amène la solution limpide obtenue à pH5 par addition de soude concentré. On agite pendant 30 minutes, essore le précipité obtenu, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 13,8 g d'un produit que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 8 g de produit recherché. F = 162 °C.

Préparation du 2-(1-oxo 2-méthylpropyl) hydrazide de l'acide 4-méthoxy benzoïque.

On introduit une solution renfermant 14,2 cm<sup>3</sup> de chlorure d'isobutynyle et 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane dans une solution renfermant 20 g d'hydrazide de l'acide 4-méthoxy benzoïque, 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 33,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On agite la suspension obtenue pendant 3 heures à la température ambiante, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau, et extrait au chlorure de méthylène. On chasse les solvants sous pression réduite. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 15,7 g de produit recherché fondant à 162 °C.

*Exemple 20*

3-éthyl 4-(4-chlorophényl) 5-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole.

En opérant comme précédemment à partir de p-anisidine et de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-chlorobenzoïque, on obtient le produit recherché fondant à 162 °C.

Préparation du 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-chlorobenzoïque.

On ajoute en maintenant la température inférieure à 50 °C, 4,78 cm<sup>3</sup> de chlorure de propionyle dans une solution renfermant 8,525 g d'hydrazide de l'acide 4-chlorobenzoïque et 25 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. On agite la solution réactionnelle pendant 15 heures à la température ambiante. On ajoute de la glace, agite pendant 15 minutes pour détruire l'excès de chlorure d'acide puis on ajoute peu à peu 125 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Il y a précipitation. On agite 30 minutes à 0, +5 °C, filtre, lave le précipité à l'eau et sèche sous pression réduite à 90 °C. On recueille 9,21 g de produit fondant à 201 °C. On recristallise le produit obtenu dans de l'éthanol et recueille 6,77 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 4-chlorobenzoïque fondant à 206 °C.

*Exemple 21*

3-(3,4-méthylènedioxy phényl) 5-éthyl 4-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole.

En opérant comme précédemment à partir d'anisidine et de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-méthylène dioxy

benzoïque, on obtient le produit recherché que l'on recristallise dans l'alcool absolu. F = 197 °C.

*Préparation du 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-méthylènedioxy benzoïque.*

On agite 30 minutes à 70 °C environ une solution renfermant 23 g d'hydrazide de l'acide 3,4-méthylènedioxy benzoïque (J. Org. Chem. 20, 1955-855), 60 cm<sup>3</sup> d'anhydride propionique et 50 cm<sup>3</sup> de pyridine. On verse la solution obtenue sur de la glace, on essore, lave le précipité à l'eau et sèche à 90 °C sous pression réduite. On recueille 30,7 g de produit fondant à 138 °C que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 24,1 g de produit recherché fondant à 158 °C.

*Exemple 22*

*3,4-diphényl 5-méthyl 4H-1,2,4-triazole.*

En opérant comme précédemment à partir de 10 g de 2-(1-oxoéthyl) hydrazide de l'acide benzoïque, 31,35 d'aniline et de 8,5 g de trichlorure de phosphore, on obtient 9,47 g de produit recherché fondant à 163 °C.

*Exemple 23*

*N,N-diméthyl 4-(4-phényl 4H-1,2,4-triazol-3-yl) benzèneamine.*

En opérant comme indiqué précédemment à partir de 4 g de 4-(diméthylamino) N-phénylbenzène carbohydrazonamide [Ber. 96. 2996 (1963)] et de 130 cm<sup>3</sup> de formiate d'éthyle, on obtient 755 mg de produit recherché fondant à 226 °C.

*Exemple 24*

*N,N-diméthyl 4-[5-éthyl 4-(4-nitrophényl) 4H-triazole-3-yl] benzène amine.*

*Stade A: 4-diméthylamino N-(4-nitrophényl) benzène carbothiamide.*

On chauffe au reflux pendant 2 heures 55,6 g de chlorure d'acide 4-diméthylamino benzoïque obtenu par action du chlorure thionyle sur l'acide diméthylamino benzoïque au sein du tétrachlorure de carbone, 4,3 g de para-nitroaniline et 210 cm<sup>3</sup> de pyridine. On refroidit le mélange réactionnel à 0 °C et introduit 100 g de pentasulfure de phosphore. On porte au reflux pendant 2 heures, laisse revenir vers 40 °C et verse sur un mélange d'acide chlorhydrique et de glace. On agite à la température ambiante pendant 1 heure, essore, lave à l'eau et sèche les cristaux formés. On obtient 187,3 g de produit que l'on verse dans une solution de soude N. On agite, pendant 1 heure et filtre. On lave les cristaux obtenus à l'eau et les sèche. On obtient ainsi 84 g de produit fondant à 210 °C.

*Stade B: 4-diméthylamino N'-(4-nitrophényl) benzène carbohydrazonamide.*

On porte au reflux une suspension renfermant 30 g de produit préparé au stade A et 180 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine. On maintient le reflux pendant 15 minutes et ajoute 180 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On refroidit à 10 °C. On essore, lave à l'eau et sèche les cristaux formés. On obtient ainsi 19 g de produit fondant à 174 °C.

*Stade C: N,N-diméthyl 4-[5-éthyl 4-(4-nitrophényl) 4H-triazol-3-yl] benzène amine.*

On verse 5,8 cm<sup>3</sup> chlorure de propionyle dans une solution renfermant 19 g de produit préparé au stade B, 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 17,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On filtre le précipité obtenue, le lave au tétrahydrofurane et évapore les solvants du filtrat sous pression réduite. On dissout le résidu obtenu dans le toluène. On chauffe au reflux le mélange réactionnel pendant une demi-heure. On élimine l'eau et le solvant. On dissout à chaud l'huile obtenue dans l'acétate d'éthyle. On obtient par refroidissement 3,25 g de produit fondant à 183-184 °C. On chromatographie les liqueurs mè-

res sur silice, élue par un mélange chlorure de méthylène-méthanol (95-5) et récupère 7,7 g de produit.

*Exemple 25*

*4,4'-(3-éthyl 4H-1,2,4-triazol-4,5-diyl) N,N,N',N'-tétraméthyl 5 bis-benzène amine.*

On hydrogène un mélange renfermant 7,3 g de N,N-diméthyl 4-/5-éthyl 4-(4-nitrophényl) 4H-1,2,4-triazol-3-yl/ benzène amine, 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, 40 cm<sup>3</sup> d'aldéhyde formique, 1,4 g d'oxyde de platine. On filtre une fois la réaction terminée, lave au chlorure de méthylène, évapore les solvants sous pression réduite. On obtient 8 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-méthanol (95-5). On obtient 6,7 g d'une huile qui cristallise lentement dans l'acétate d'éthyle. F = 178 °C puis 186 °C.

*Exemple 26*

*4,4'-(3-éthyl 4H-1,2,4-triazol-4,5-diyl) bis phénol.*

On agite une heure au reflux une solution renfermant 6 g de 3,4-bis(4-méthoxyphényl) 5-éthyl 4H-1,2,4-triazole et 25 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide bromhydrique à 48%. On distille l'acide bromhydrique sous vide, dissout le résidu cristallin dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau en chauffant et ajoute de l'ammoniaque jusqu'à pH alcalin. On obtient le produit recherché que l'on recristallise dans le diméthylformamide. On glace pendant une heure, essore, lave avec un mélange diméthylformamide-eau (3-4) et sèche les cristaux obtenus. On obtient ainsi 4,395 g de produit recherché fondant à 317-318 °C.

*Exemple 27*

*4-(3-éthyl 4-phényl 4H-1,2,4-triazol-5-yl) phénol.*

On chauffe une heure au reflux une solution renfermant 3,86 g de 3-éthyl 5-(4-méthoxyphényl) 4-phényl 4H-1,2,4-triazole et 20 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide bromhydrique à 48%. On chasse l'acide bromhydrique sous pression réduite, on agite les cristaux obtenus avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute de l'ammoniaque jusqu'à l'obtention d'un pH alcalin. On laisse une nuit sous agitation. On essore, on lave à l'eau et sèche à 90 °C sous pression réduite. On recueille 3,65 g de produit que l'on recristallise dans le méthanol. On glace, essore, lave les cristaux par empâtage dans le méthanol et sèche à 90 °C sous pression réduite. On obtient 3,245 g de produit recherché fondant à 275 °C.

*Exemple 28*

*N,N-diméthyl 4-[5-éthyl 4-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazol-3-yl] benzène amine.*

On porte au reflux une suspension renfermant 8,5 g de 4-diméthylamino 4'-méthoxy benzène carbothioamide et 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On introduit 9 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine. On maintient le reflux pendant une demi-heure environ, ajoute de l'eau glacée et extrait au chlorure de méthylène. On chasse le solvant sous pression réduite et obtient 10 g de résidu que l'on reprend par 140 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute 17 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et introduit en 10 minutes 11,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de propionyle. On agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure, essore la précipité et le lave au tétrahydrofurane. On chasse le solvant du filtrat sous pression réduite. On obtient une huile que l'on met en solution dans 200 cm<sup>3</sup> de toluène et porte au reflux pendant 2 heures. On chasse le solvant sous pression réduite et reprend le résidu dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique et 200 cm<sup>3</sup> d'eau. On extrait la phase aqueuse à l'éther et filtre. On amène le filtrat à pH 6 par addition de soude concentrée, puis extrait au chlorure de méthylène. On obtient ainsi 7,1 g d'une gomme que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-méthanol (95-5). On obtient ainsi 2,4 g de produit recherché que l'on recristallise dans un mélange toluène-éther (1-1). F = 148 °C.

*Préparation du 4-diméthylamino N-(4'-méthoxyphényl) benzène carbothiamide.*

On introduit 13,6 g de p-anisidine dans une solution renfermant 22,2 g de chlorure d'acide 4-diméthylaminobenzène dans 84 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. On porte au reflux la solution obtenue pendant une heure. On refroidit vers 30 °C, ajoute 33 g de pentasulfure de phosphore et porte au reflux pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange acide chlorhydrique concentré-eau glacée. On agite pendant une heure, essore, lave le précipité à l'acide chlorhydrique 0,1N et agite pendant 1 heure le précipité obtenu avec 300 cm<sup>3</sup> de soude N. On essore, lave à l'eau et sèche les cristaux obtenus. On obtient 13,5 g de produit recherché fondant à 192 °C.

#### Exemple 29

*3-éthyl 5-(3,4-diméthoxyphényl) 4-(4-méthoxyphényl) 4H-1,2,4-triazole.*

En opérant comme précédemment à partir de 29,29 g de p-anisidine, de 382 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et 10 g de 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-diméthoxy benzoïque, on obtient 15,11 g de produit recherché sous forme brute que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 148 °C.

*Préparation du 2-(1-oxopropyl) hydrazide de l'acide 3,4-diméthoxy benzoïque.*

On chauffe à 65 °C environ pendant 30 minutes 16,2 g d'hydrazide de l'acide 3,4 diméthoxybenzoïque (Am. Soc. 1970, 1901) et 40 cm<sup>3</sup> d'anhydride propionique. On chasse l'excès d'anhydride sous pression réduite et verse la solution réactionnelle dans une solution renfermant 200 cm<sup>3</sup> chlorure de méthylène et 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On distille 550 cm<sup>3</sup> de solvant à pression ordinaire. On glace, essore et lave les cristaux obtenus à l'acétate d'éthyle et les sèche. On obtient 20,2 g de produit fondant à 142 °C.

#### Exemple 30

*Compositions pharmaceutiques.*

On a préparé des comprimé répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 1	50 mg
Excipient q.s. pour un comprimé terminé à (Détail de l'excipient: lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).	350 mg

#### Exemple 31

*Compositions pharmaceutiques.*

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 25	50 mg
-------------------------	-------

11

Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 350 mg (Détail de l'excipient: lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

*Etude de l'activité analgésique du produit de l'exemple 1.*

5 Le test employé est inspiré de la technique de Singmund et al. (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1957, 95, 729) utilisant de la phénylbenzoquinone par voie intrapéritonéale pour provoquer chez la souris des mouvements répétés d'étirement et de torsion qui sont prévenus ou éliminés par les analgésiques.

10 Ce syndrome peut être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse. On utilise une solution de phénylbenzoquinone à 0,02% dans l'eau contenant 4% d'éthanol, injectée sous un volume de 0,25 ml par souris.

15 Les produits étudiés sont administrés par voie buccale une demi-heure avant l'injection de phénylbenzoquinone, les souris étant à jeun depuis 6 heures.

Les étirements sont observés et comptés pour chaque souris, pendant une période d'observation de quinze minutes commençant 5 minutes après l'injection de phénylbenzo-

20 quinone. Les résultats sont exprimés au moyen de la DA<sub>50</sub>, c'est-à-dire la dose qui permet d'obtenir une diminution de 50% du nombre des étirements par rapport aux animaux témoins. La DA<sub>50</sub> trouvée a été de 7 mg/kg.

25

*Etude de l'activité analgésique des produits des exemples 25 et 28.*

Ce test est basé sur l'observation de Koster et al. (Fed. Proc. 1959, 18, 412) selon laquelle l'injection intrapéritonéale 30 d'acide acétique provoque chez la souris des mouvements répétés d'étirements et de torsions qui peuvent être considérés comme les manifestations d'une douleur abdominale diffuse, puisqu'ils sont atténués par les analgésiques.

L'acide acétique est injecté à la dose de 100 mg/kg, soit 1 35 ml d'une solution aqueuse à 1% pour 100 g de poids corporel, à des souris femelles, pesant 20 à 22 g, à jeun depuis sept heures. Le produit est administré par os, 30 minutes avant l'injection de l'acide acétique à des groupes de dix animaux, chaque essai comportant un groupe témoin qui reçoit le véhicule.

40 Cinq minutes après l'injection de l'irritant, les étirements et torsions sont comptés pour chaque animal pendant une période de quinze minutes.

L'effet analgésique de chaque dose du produit étudié est exprimé en pourcentage de protection par rapport au nombre 45 moyen de mouvements observés chez les témoins ayant reçu l'acide acétique seul. La DA<sub>50</sub> ou dose nécessaire pour réduire le nombre des étirements de 50%, est calculée selon la méthode des moindres carrés.

La DA<sub>50</sub> trouvée pour les produits des exemples 25 et 28 a 50 été voisine de 4 mg/kg.