



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

⑯ Numéro de la demande: 7968/81

⑯ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

⑯ Date de dépôt: 14.12.1981

⑯ Inventeur(s):
Nedelec, Lucien, Le Raincy (FR)
Guillaume, Jacques, Le Pré-Saint-Gervais (FR)
Dumont, Claude, Nogent-sur-Marne (FR)

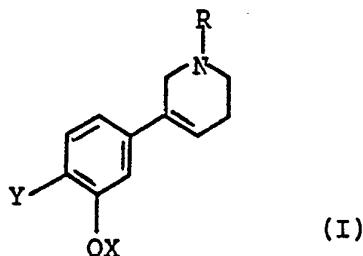
⑯ Brevet délivré le: 30.08.1985

⑯ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑯ Fascicule du brevet
publié le: 30.08.1985

⑯ Dérivés de l'hydroxyphényl tétrahydropyridine, leurs sels, procédés et intermédiaires de préparation et les médicaments et compositions les renfermant.

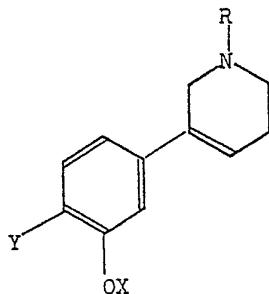
⑯ On décrit les dérivés de l'hydroxyphényl tétrahydropyridine:



où X est hydrogène ou acyle (2 à 7 C), Y est hydrogène ou OX et R est soit hydrogène, soit alcoyle (1 à 5 C) éventuellement substitué par hydroxy, soit cycloalcoyl-alcoyle (4 à 7 C), soit alcényle ou alcynyle (3 à 5 C), soit aralcoyle (7 à 12 C) éventuellement substitué sur l'alcoyle par hydroxy, étant entendu que si R est hydrogène, X est hydrogène. Ces composés ainsi que leurs sels et les compositions les renfermant peuvent être utilisés comme médicaments, notamment agonistes et/ou antagonistes dopaminergiques et antiémétiques.

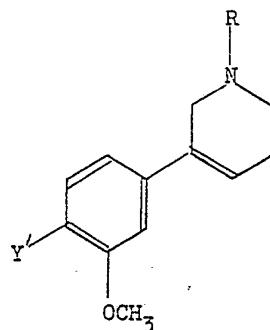
REVENDICATIONS

1. Dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):



(I)

5



(II)

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle renfermant de 2 à 7 atomes de carbone, Y représente un atome d'hydrogène ou un groupement —OX dans lequel X est défini comme ci-dessus et R représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, soit un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, soit un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, soit un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué sur l'alcoyle par un radical hydroxy, étant entendu que, lorsque R représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'hydrogène.

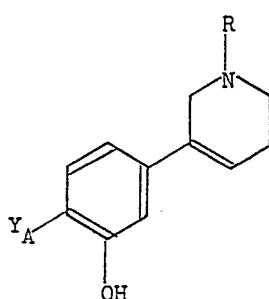
2. Dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine selon la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone et X et Y ont la signification déjà indiquée.

3. Dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine selon la revendication 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et X représente un atome d'hydrogène.

4. L'un des dérivés selon la revendication 1, dont les noms suivent:

— le 3-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol;
— le 3-(1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-yl)phénol;
ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

5. Procédé de préparation des dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine de formule:



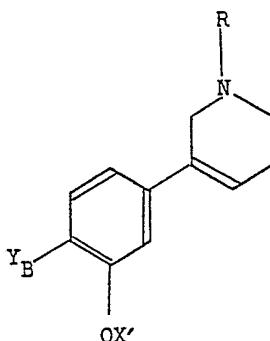
(Ia)

60

dans laquelle R a la signification indiquée à la revendication 1 et YA représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on démethylle un dérivé de formule:

dans laquelle Y' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy et R a la signification déjà indiquée, et que l'on isole et, si désiré, salifie le dérivé obtenu.

6. Procédé de préparation des dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine de formule:



(II)

dans laquelle R a l'une des significations indiquées à la revendication 1 différentes d'un radical alcoyle substitué par un hydroxy ou d'un radical aralcoyle substitué par un hydroxy, X' représente un radical acyle renfermant de 2 à 7 atomes de carbone et YB représente un atome d'hydrogène ou un radical OX' dans lequel X' est défini comme ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 5 un dérivé de formule (Ia) ci-dessus, dans laquelle YA représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, on soumet ledit dérivé de formule (Ia) sous forme salifiée à une acylation et l'on isole et, si désiré, salifie le dérivé obtenu.

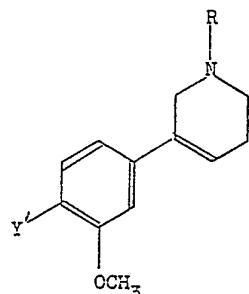
7. Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine de formule (I) selon la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

8. Médicaments selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine selon l'une des revendications 2 ou 3, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

9. Médicaments selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine selon la revendication 4, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

10. Médicaments selon l'une des revendications 6, 7 ou 8, sous forme de compositions pharmaceutiques.

11. A titre de moyen pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 5, les composés de formule:

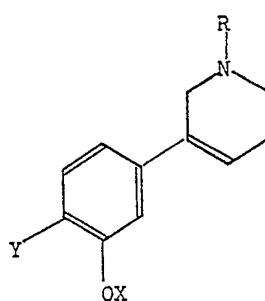


(II)

dans laquelle Y' et R ont la signification indiquée à la revendication 5, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine ainsi que leurs sels, les procédés et les intermédiaires de préparation de ces nouveaux dérivés, ainsi que les médicaments et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'hydroxyphényltétrahydropyridine, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):



dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle renfermant de 2 à 7 atomes de carbone, Y représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-\text{OX}$ dans lequel X est défini comme ci-dessus et R représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, soit un radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone, soit un radical alcényle ou alcynyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, soit un radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué sur l'alcoyle par un radical hydroxy, étant entendu que, lorsque R représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'hydrogène.

Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit, le terme radical acyle renfermant de 2 à 7 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical acétyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, n-valéryl, pivaloyl ou benzoyl; le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl ou pentyl; le terme radical cycloalcoylalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical cyclopropylméthyl; le terme radical alcényle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical allyl ou butén-2-yl; le terme radical alcynyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical propargyl; le terme radical aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical benzyl, phénéthyl ou phényl-2-propyl.

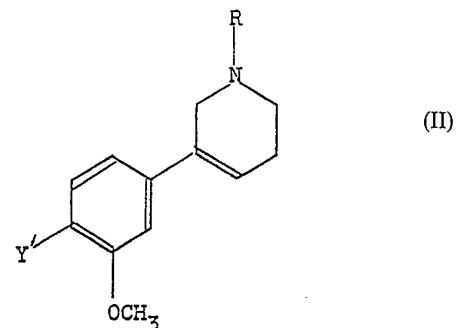
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane- ou éthanesulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène ou paratoluènesulfoniques et arylcarboxyliques.

Parmi les produits objets de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone et X et Y ont la signification déjà indiquée.

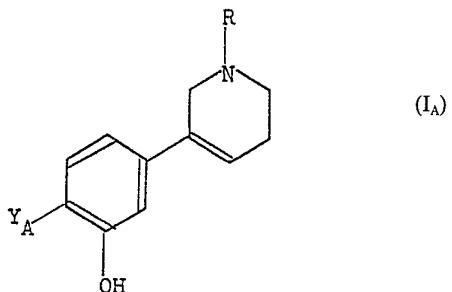
Parmi ceux-ci, on peut citer plus particulièrement les dérivés, caractérisés en ce que, dans ladite formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et X représente un atome d'hydrogène, et tout particulièrement:

- le 3-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)phénol,
 - le 3-(1-propyl 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)phénol,
- ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

10 L'invention a également pour objet des procédés de préparation des dérivés de formule (I) ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisés en ce que l'on déméthyle un dérivé de formule:



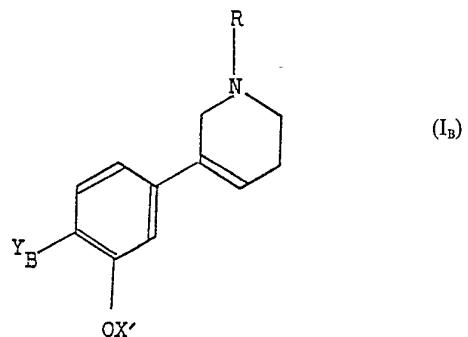
25 dans laquelle Y' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy et R a la signification déjà indiquée, pour obtenir un dérivé de formule:



40 dans laquelle YA représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, et que:

- soit l'on isole et salifie si désiré ledit dérivé de formule (Ia),
- soit l'on soumet ledit dérivé de formule (Ia) dans le cas où R est différent d'un radical alcoyle substitué par un hydroxy ou d'un

45 aralcoyle substitué par un hydroxy, sous forme salifiée, à une acylation, pour obtenir un produit de formule:



60 dans laquelle X' représente un radical acyle renfermant de 2 à 7 atomes de carbone, YB représente un atome d'hydrogène ou un radical OX' dans lequel X' est défini comme ci-dessus et R a la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré.

Dans des conditions préférées de mise en œuvre de l'invention, le 65 procédé de préparation ci-dessus décrit est exécuté en réalisant la déméthylation du dérivé de formule (II) à l'aide d'acide bromhydrique, de chlorhydrate de pyridinium, de thiométhylate de lithium ou de tribromure de bore, on utilise de préférence ce dernier réactif dans le

chlorure de méthylène, lorsque Y' représente un radical méthoxy. Le dérivé de formule (II) peut être utilisé sous forme de base, ou salifié.

Lorsque l'on utilise l'acide bromhydrique ou le tribromure de bore, on obtient le dérivé de formule (I_A) sous forme de bromhydrate, on peut alors l'alcaliniser pour obtenir la base, puis si désiré salifier cette dernière.

L'acylation du dérivé de formule (I_A) est réalisée, par exemple, en traitant le dérivé de formule (I_A) à l'aide d'un dérivé fonctionnel d'un acide tel qu'un halogénure d'acide (par exemple un chlorure ou un bromure d'acide) ou un anhydride d'acide, lorsque R ne représente pas un atome d'hydrogène. On opère dans l'acide trifluoracétique en présence d'un halogénure d'acide lorsque R représente un atome d'hydrogène.

L'acylation peut s'effectuer en présence ou non de solvants tels que les cétones aliphatiques inférieures, le dioxane, le diméthylformamide. Le benzène ou le toluène, à une température comprise entre 0 et 200°C. Le cas échéant, on opère en présence d'un agent fixateur d'acides, en particulier un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin (carbonate de potassium), un bicarbonate alcalin, un acétate alcalin, un carbonate alcalino-terreux, une amine tertiaire (par exemple une trialcoylamine ou la pyridine) ou un alcoolate alcalin (éthylate de sodium).

Une autre manière de procéder, lorsque R ne représente pas l'hydrogène, consiste à activer tout d'abord les groupes hydroxy, en faisant réagir le composé dans un solvant inerte tel que le dioxane, le diméthylformamide, le benzène ou le toluène, avec un métal alcalin, un hydrure alcalin ou un amidure alcalin (en particulier de sodium), à une température comprise entre 0 et 150°C, puis à ajouter l'agent acylant.

Les dérivés de formule (I) présentent un caractère basique. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des dérivés de formule (I), en faisant réagir, en proportions sensiblement stœchiométriques, un acide minéral ou organique avec ledit dérivé de formule (I). Les sels peuvent être préparés sans isoler les bases correspondantes.

Les dérivés objets de la présente invention possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques qui peuvent différer selon la nature des substituants; ils sont doués notamment de propriétés agonistes et/ou antagonistes dopaminergiques, ainsi que de propriétés antiémétiques. Par exemple, le produit de l'exemple 2 possède des propriétés à prédominance agoniste, le produit de l'exemple 4 possède des propriétés à prédominance antagoniste dopaminergique et le produit de l'exemple 6 possède des propriétés à la fois agonistes et antagonistes dopaminergiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés de l'hydroxyphénylethyltétrahydropyridine de formule (I), ainsi que de leurs sels, pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

Le présent brevet a ainsi également pour objet, à titre de médicaments, les dérivés de l'hydrophénylethyltétrahydropyridine de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments objets de l'invention, on retient de préférence ceux qui sont caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés de l'hydroxyphénylethyltétrahydropyridine répondant à la formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, et X et Y ont la signification déjà indiquée, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ceux-ci, on retient notamment ceux répondant à la formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et X représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers, on retient tout particulièrement les dérivés dont les noms suivent:

— le 3-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol,

— le 3-(1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

5 Les médicaments de l'invention trouvent leur emploi, selon leur activité pharmacologique, par exemple dans le traitement des syndromes d'origine extrapyramidaire, comme dans le traitement de la maladie de Parkinson et dans le traitement des syndromes parkinsoniens postencéphalitiques, dans le traitement des troubles psychiques, des troubles du comportement, des troubles caractériels ainsi que dans le traitement des vomissements et nausées de toutes origines.

La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 5 mg à 200 mg/d, par voie orale chez l'homme, du dérivé de l'exemple 4.

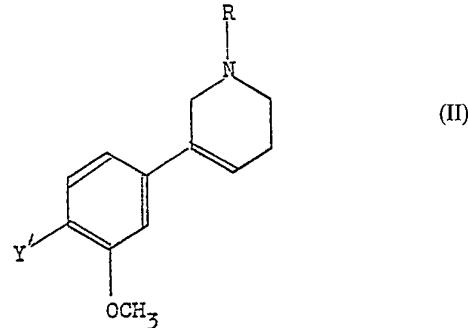
15 L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

20 A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, 25 solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, par exemple les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des

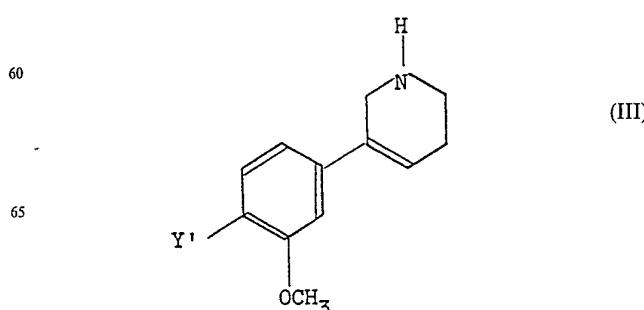
30 excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

35 L'invention a également pour objet, à titre de moyen pour la préparation des dérivés répondant à la formule (I), les produits de formule:



dans laquelle Y' et R ont la signification déjà indiquée ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

55 Les produits de formule (II) peuvent être préparés, par exemple, par réaction d'un produit de formule générale (III):



dans laquelle Y' a la signification déjà indiquée avec un halogénure de formule (IV)



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, ou, de préférence, d'iodé, et R' a la signification de R déjà indiquée, à l'exception de l'hydrogène.

On opère avantagereusement en présence d'agents fixateurs d'acides tels que les carbonates alcalins comme le carbonate de sodium ou de potassium, les hydroxydes alcalins, ou les amines tertiaires, dans un solvant inerte tel que l'éther, l'acétone, le tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthylformamide.

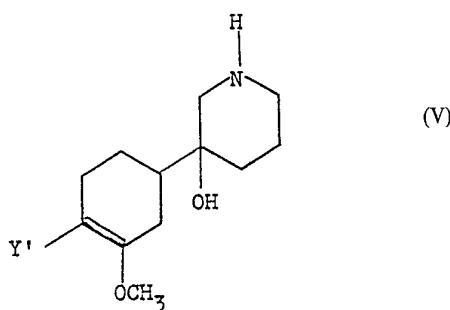
Des exemples de telles préparations figurent ci-après dans la partie expérimentale.

Pour la préparation de certains produits de formule (II), il peut être intéressant d'opérer de façon particulière:

— Pour obtenir un produit de formule (II) dans laquelle R représente un radical méthyl, on peut préparer un carbamate d'alcyle, de préférence d'éthyle, sur l'atome d'azote, puis réduire ledit carbamate; le carbamate peut être préparé par action, sur un produit de formule (III), d'un haloformate d'alcyle en présence d'une base telle qu'un carbonate alcalin; la réduction est par exemple effectuée à l'aide d'hydrure d'aluminium-lithium au reflux du tétrahydrofurane. On peut également opérer la méthylation sur le produit de formule (III) par action du formol et du méthanol, suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium.

— Pour préparer un produit de formule (II) dans laquelle R représente un radical isopropyl, on peut faire réagir un produit de formule (III) avec l'acétone en présence d'un réducteur tel que le cyanoborohydrure de sodium.

Les produits de formule (III) peuvent être préparés par déshydratation des produits de formule (V):



dans laquelle Y' a la signification déjà indiquée, par exemple au reflux d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique ou par action de l'anhydride phosphorique.

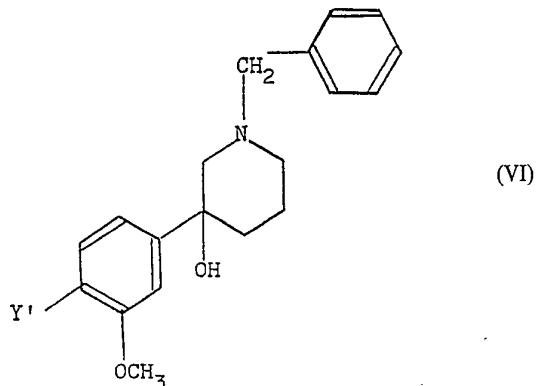
Des exemples de telles préparations figurent ci-après dans la partie expérimentale.

Pour préparer un produit de formule (II) dans laquelle R représente un radical aralcoyle substitué sur l'alcyle par un radical hydroxy, on peut préparer dans un premier temps, au départ d'un produit de formule (III) et d'un halogénure approprié, un produit dans lequel R représente un radical aralcoyle substitué sur l'alcyle par une fonction cétone puis, dans un second temps, réduire la fonction cétone du produit obtenu par exemple par action d'hydroborure de sodium. Un exemple d'une telle préparation figure ci-après dans la partie expérimentale.

Les produits de formule (V) ci-dessus peuvent être préparés par débenzylation des produits de formule (VI):

(Formule en tête de la colonne suivante)

dans laquelle Y' a la signification déjà indiquée, par exemple par hydrogénéation catalytique. Les produits de formule (VI) sont décrits et peuvent être préparés comme indiqué dans le brevet français N° 2310761.



Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1

Bromhydrate de 4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl) 1,2-benzènediol.

On dissout 860 mg de 3-(3,4-diméthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à 0/+ 5° C, fait barboter de l'acide bromhydrique jusqu'à pH acide, élimine l'excès d'acide bromhydrique par barbotage d'argon, ajoute, goutte à goutte, en 15 min, à 0/+ 5° C, 0,75 cm³ de tribromure de bore en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite à 0° C pendant 2 h, ajoute goutte à goutte 10 cm³ d'éthanol à 95°, distille à sec sous pression réduite, dissout le résidu dans 6 cm³ d'éthanol au reflux, laisse refroidir, amorce la cristallisation, glace pendant 16 h, essore, lave à l'éthanol, sèche sous pression réduite et obtient 472 mg du produit attendu. PF ≈ 196° C.

Analyse pour C₁₁H₁₄BrNO₂ = 272,144

Calculé: C 48,55 H 5,18 Br 29,36 N 5,15%

Trouvé: C 48,6 H 5,4 Br 29,1 N 5,1%

La 3-(3,4-diméthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ peut être préparée comme suit:

Stade A: 3-(3,4-Diméthoxyphényl) 3-hydroxypipéridine.

Dans un autoclave, on dissout 9,8 g de N-benzyl 3-(3,4-diméthoxyphényl) 3-hydroxypipéridine (décrise dans le brevet français N° 2310761), dans 100 cm³ d'éthanol, ajoute 5 g de palladium à 10% sur charbon, introduit de l'hydrogène jusqu'à une pression de 50 kg/cm², ferme l'autoclave, chauffe alors à 100° C (la pression se stabilise alors à 65 kg/cm²), agite pendant 32 h, refroidit, filtre, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant: chloroforme/méthanol/triéthylamine 75/20/5) et obtient 5,3 g de produit attendu.

Stade B: 3-(3,4-Diméthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine.

On chauffe au reflux pendant 2 h sous atmosphère inerte 8,4 g de produit tel qu'obtenu ci-dessus, avec 85 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, distille à sec sous pression réduite, dissout le résidu dans 200 cm³ d'isopropanol, concentre à environ 100 cm³, glace, essore, lave à l'isopropanol, sèche à 50° C sous pression réduite, recristallise dans l'éthanol et obtient 5,7 g de chlorhydrate du produit attendu. PF ≈ 228° C.

On dissout 1 g de chlorhydrate dans 20 cm³ d'eau, refroidit à 0/+ 5° C, ajoute 0,5 cm³ de lessive de soude, extrait à l'éther, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche, distille à sec sous pression réduite et obtient 860 mg de produit attendu.

Exemple 2

Bromhydrate de 4-(1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl) 1,2-benzènediol.

On agite sous atmosphère inerte 6,68 g de chlorydrate de 1-propyl 3-(3,4-diméthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine avec

67 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à 0/+ 5°C, ajoute goutte à goutte en 15 min une solution de 2,4 cm³ de tribromure de bore dans 33 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 7 h à 0°C, ajoute alors goutte à goutte 1,35 cm³ d'eau, distille à sec sous pression réduite, reprend le résidu par 30 cm³ d'éthanol à chaud, filtre, amorce la cristallisation, glace pendant 16 h, essore, lave à l'éthanol, sèche sous vide et obtient 3,33 g du produit attendu. F = 175°C après recristallisation dans l'éthanol.

Analyse pour C₁₄H₂₀BrNO₂ = 314,223

Calculé: C 53,51 H 6,42 Br 25,42 N 4,46%

Trouvé: C 53,6 H 6,4 Br 25,3 N 4,5%

Le chlorhydrate de 1-propyl 3-(3,4-diméthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ peut être préparé comme suit:

On agite sous atmosphère inerte 10 g du chlorhydrate tel qu'obtenu au stade B de la préparation pour l'exemple 1, dans 100 cm³ de diméthylformamide, ajoute 12,4 g de carbonate de sodium, 4 cm³ d'iodure de propyle, agite pendant 16 h, verse dans 500 cm³ d'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée au chlorure de sodium, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane/chloroforme/triéthylamine 8/1/1), reprend au chlorure de méthylène, filtre, distille à sec sous vide et obtient 9,32 g de produit.

On dissout ce dernier dans 93 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute, jusqu'à pH acide, de l'acétate d'éthyle chlorhydrique, glace pendant 3 h, essore, lave à l'acétate d'éthyle, sèche sous pression réduite et obtient 9,8 g du produit attendu. F ≈ 160°C.

Exemple 3

Bromhydrate de 3-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol.

On agite sous atmosphère inerte 11,25 g de chlorhydrate de 1,2,5,6-tétrahydro 3-(3-méthoxyphényl)pyridine avec 112 cm³ d'acide bromhydrique (66%), chauffe pendant 2 h à 70°C, distille à sec sous pression réduite, dissout le résidu dans 150 cm³ d'isopropanol, distille 50 cm³ d'isopropanol, laisse refroidir, amorce la cristallisation, glace pendant 16 h, essore, lave à l'isopropanol, sèche à 50°C sous pression réduite et obtient 5,4 g de produit que l'on redissout dans 200 cm³ d'isopropanol au reflux. On concentre à 100 cm³, laisse cristalliser, filtre et obtient 4,97 g de bromhydrate attendu. F ≈ 212°C.

Analyse pour C₁₁H₁₄BrNO = 256,144

Calculé: C 51,58 H 5,51 Br 31,19 N 5,47%

Trouvé: C 51,6 H 5,4 Br 31,0 N 5,4%

Le chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ peut être préparé comme suit:

Stade A: Chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1-phenylméthylpipéridin-3-ol.

On active 9 g de magnésium par sublimation d'iode, refroidit, ajoute 20 cm³ d'éther éthylique et 2 cm³ de tétrahydrofurane, puis 2 cm³ de m-bromoanisole sous atmosphère inerte, amorce la réaction, ajoute goutte à goutte en 2 h 50 cm³ de m-bromoanisole en solution dans 200 cm³ d'éther éthylique et 20 cm³ de tétrahydrofurane, chauffe encore 1 h au reflux, laisse reposer pendant 16 h, refroidit 120 cm³ de la solution obtenue, ajoute goutte à goutte à +5/+10°C sous atmosphère inerte, 20 g de N-benzyl 3-pipéridone en solution dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 3 h, refroidit au bain de glace, ajoute goutte à goutte, à +5/+20°C, 200 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, essore, décante, extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, extrait la phase organique à l'acide chlorhydrique 2N, alcalinise par addition de lessive de soude, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, distille à sec sous pression réduite et obtient 30 g du produit. On dissout ce produit dans l'acétate d'éthyle, ajoute une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle jusqu'à pH acide, fait cristalliser le chlorhydrate et l'essore. F = 210°C.

Stade B: 1-(Phénylméthyl) 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine.

On chauffe à 140°C sous agitation 3,25 g de chlorhydrate de 1-(phénylméthyl) 3-(3-méthoxyphényl)pipéridin-3-ol dans 65 cm³ de xylène, ajoute 2 g d'anhydride phosphorique, agite 2 h à 140°C, refroidit, ajoute avec précaution de la glace, dilue à l'eau, à l'acétate d'éthyle, alcalinise par addition de triéthylamine, agite jusqu'à dissolution totale, filtre, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1), et obtient 1,97 g du produit attendu.

Stade C: 3-(3-Méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydro 1-pyridinecarboxylate d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant 3 h, sous agitation, 11,4 g du produit obtenu au stade B en solution dans 25 cm³ de benzène, avec 5,9 cm³ de chloroformate d'éthyle, distille à sec sous pression réduite, élimine l'excès de chloroformate d'éthyle par entraînement au benzène et obtient 11 g du produit attendu.

Stade D: Chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine.

On chauffe à 120°C pendant 6 h 11 g du produit obtenu au stade précédent en solution dans 110 cm³ de n-butanol avec 11 g de potasse, refroidit, dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant, chloroforme/acétone/triéthylamine [6/3/1]), reprend le résidu des fractions distillées au chlorure de méthylène, filtre, distille à sec sous pression réduite et obtient 8 g de produit.

On dissout 7,7 g de ce dernier dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute, jusqu'à pH acide, de l'acétate d'éthyle chlorhydrique, amorce la cristallisation, glace pendant 2 h, essore, lave à l'acétate d'éthyle, sèche sous pression réduite, recristallise dans l'isopropanol et obtient 6,5 g du produit attendu. F = 202°C.

Exemple 4

Chlorhydrate de 3-(1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol.

On agite pendant 2 h à 200°C, 3,9 g de 3-(3-méthoxyphényl) 1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine avec 7,8 g de chlorhydrate de pyridinium, sous atmosphère inerte, refroidit, reprend le résidu à l'eau et agite jusqu'à dissolution, alcalinise à l'ammoniaque, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant: chloroforme/méthanol 95/5), distille, reprend le résidu au chlorure de méthylène, filtre, distille à sec sous pression réduite et obtient 3,13 g de produit.

On dissout 6,5 g de produit obtenu comme ci-dessus dans 32,5 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute de l'acétate d'éthyle chlorhydrique jusqu'à pH = 4, amorce la cristallisation, glace pendant 16 h, essore, lave à l'acétate d'éthyle, sèche sous pression réduite, recristallise dans l'isopropanol et obtient 5 g du produit attendu. F ≈ 205°C.

Analyse pour C₁₄H₂₀Cl NO = 253,775

Calculé: C 66,26 H 7,94 Cl 13,97 N 5,52%

Trouvé: C 66,2 H 7,9 Cl 14,1 N 5,5%

La 3-(3-méthoxyphényl) 1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ peut être préparée comme suit:

On agite pendant 16 h sous atmosphère inerte 5 g du chlorhydrate obtenu au stade D de la préparation pour l'exemple 3, en solution dans 50 cm³ de diméthylformamide, avec 7 g de carbonate de sodium et 2,3 cm³ d'iodure de n-propyl, verse dans 250 cm³ d'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane/chloroforme/triéthyl-

amine 8/1/1), distille à sec sous pression réduite, et obtient 4,84 g de produit attendu.

Exemple 5

Fumarate de 3-(1-phénéthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol.

On chauffe à 200°C sous agitation pendant 2 1/2 h un mélange de 6 g de 3-(3-méthoxyphényl) 1-phénéthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine et 12 g de chlorhydrate de pyridinium. On refroidit, dilue à l'eau, ajoute de l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chloroforme/acétone (8/2) et obtient 4,9 g de produit attendu. F = 155°C.

On dissout à chaud 3,5 g de produit obtenu ci-dessus dans 50 cm³ d'isopropanol, puis ajoute 1,5 g d'acide fumarique dans 15 cm³ d'isopropanol. On refroidit, essore, lave à l'isopropanol, sèche et obtient 3,4 g de sel attendu. F = 210°C.

Analyse pour C₂₃H₂₅NO₅ = 395,458

Calculé: C 69,86 H 6,37 N 3,54%
Trouvé: C 69,9 H 6,5 N 3,5%

La 3-(3-méthoxyphényl) 1-phénéthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ a été préparée comme suit.

On porte au reflux pendant 16 h un mélange de 5 g de chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine, 100 cm³ d'acétone, 7 g de carbonate de sodium et 3,5 cm³ de bromure de phénéthyle. On filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3). On obtient 6,2 g de produit attendu.

Exemple 6

Oxalate de 3-(1-éthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol.

On chauffe à 200°C pendant 2 1/2 h un mélange de 5,2 g de 3-(3-méthoxyphényl) 1-éthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine et 10,4 g de chlorhydrate de pyridinium, refroidit, dilue à l'eau, ajoute de l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. On lave l'extrait à l'eau, sèche, évapore à sec et chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange cyclohexane/chloroforme/triéthylamine (6/3/1). On obtient 3,95 g de produit attendu. On dissout à chaud 3,85 g de produit obtenu ci-dessus dans 40 cm³ d'isopropanol, puis ajoute 2,4 g d'acide oxalique. On refroidit, filtre, lave à l'isopropanol, sèche et obtient 3,57 g de produit attendu. F = 240°C.

Analyse pour C₁₄H₁₈NO₃ = 217,31

Calculé: C 67,72 H 7,31 N 5,64%
Trouvé: C 67,4 H 7,3 N 5,6%

La 3-(3-méthoxyphényl) 1-éthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ a été préparée comme suit:

On met en suspension 7 g de chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine dans 70 cm³ de diméthylformamide, puis ajoute 9,8 g de carbonate de sodium et 2,6 cm³ d'iode d'éthyle. On maintient sous agitation pendant 16 h, puis dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange cyclohexane/chloroforme/triéthylamine (8/1/1). On obtient 5,3 g de produit attendu.

Exemple 7

Fumarate de 3-(1-cyclopropylméthyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol.

On opère de manière analogue à celle décrite à l'exemple 5, au départ de 13,35 g de 1-(cyclopropylméthyl) 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine et 27 g de chlorhydrate de pyridinium. On obtient 10,2 g de produit attendu puis, au départ de 4,5 g de ce produit, 5,04 g de fumarate attendu. F = 210°C.

Analyse pour C₃₄H₄₂N₂O₆ = 574,732

Calculé: C 71,06 H 7,37 N 4,87%
Trouvé: C 71,3 H 7,4 N 4,9%

5 La 1-(cyclopropylméthyl) 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ a été préparée comme suit:

On chauffe à 75°C pendant 24 h un mélange de 10 g de chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine, 100 cm³ de diméthylformamide, 14 g de carbonate de sodium et 4,4 cm³ de chlorométhylcyclopropane. On refroidit, dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave l'extrait à l'eau, sèche, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange cyclohexane/chloroforme/triéthylamine (8/1/1). On obtient 9,25 g de produit attendu.

15 *Exemple 8*

Fumarate d'a-/-3-(3-hydroxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl/-méthyl/-benzèneméthanol.

On porte au reflux pendant 3 h un mélange de 5 g d'a-phényl 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridinéthanol, 200 cm³ de diméthylformamide et 4,3 g de thiométhylate de lithium. On refroidit, verse dans l'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave l'extrait à l'eau, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chloroforme/méthanol (95/5). On obtient 5 g de produit attendu. On dissout à chaud 5,4 g de produit obtenu comme ci-dessus dans 100 cm³ d'isopropanol et ajoute 2,12 g d'acide fumarique. On refroidit, essore les cristaux, les lave à l'isopropanol et les sèche. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 4,33 g de produit attendu. F = 173°C.

30 *Analyse pour C₂₁H₂₃NO₄ = 706,844*

Calculé: C 71,37 H 6,56 N 3,96%
Trouvé: C 71,7 H 6,8 N 4,0%

35 L'a-phényl 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridinéthanol de départ a été préparé comme suit:

Stade A: 1-Phényl 2-/-3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl/-éthanone.

40 On porte au reflux pendant 3 h un mélange de 10 g de chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine, 200 cm³ d'acétone, 14 g de carbonate de sodium et 9,3 g de bromure de phénacyle. On filtre et évapore le solvant. On obtient 14 g de produit attendu.

45 *Stade B: a-phényl 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridin-éthanol.*

On dissout les 14 g de produit obtenus au stade A dans 135 cm³ de méthanol, puis refroidit à 0°C et ajoute 2,72 g d'hydroborure de sodium. On agite à 0°C pendant 2 h, puis verse dans 500 cm³ d'eau glacée. On extrait là l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène/acétate d'éthyle (7/3) et obtient 13,44 g de produit attendu.

55 *Exemple 9*

Fumarate de 3-(1-allyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol.

On opère de manière analogue à celle décrite à l'exemple 8, au départ de 4,9 g de 1-allyl 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine et de 4 g de thiométhylate de lithium. On obtient, après chromatographie du produit brut sur silice en éluant au mélange cyclohexane/chloroforme/triéthylamine (6/3/1), et après traitement par l'acide fumarique dans l'isopropanol, 5,73 g de produit attendu. F = 168°C.

La 1-allyl 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine de départ a été préparée comme suit:

On maintient sous agitation pendant 6 h un mélange de 7 g de chlorhydrate de 3-(3-méthoxyphényl) 1,2,5,6-tétrahydropyridine, 100 cm³ de diméthylformamide, 9,8 g de carbonate de sodium et

3,75 g de bromure d'allyle. On filtre, évapore à sec et chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène/acétate d'éthyle (7/3). On obtient 5,9 g de produit attendu.

Exemple 10

On a préparé des comprimés répondant à la formule:

— bromhydrate de 3-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl) phénol	100 mg
— excipient q.s. pour un comprimé terminé à (détail de l'excipient: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).	150 mg

Exemple 11

On a préparé des comprimés répondant à la formule:

— chlorhydrate de 3-(1-propyl 1,2,5,6-tétrahydropyridin-3-yl)phénol	100 mg
— excipient q. s. pour un comprimé terminé à (détail de l'excipient: lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).	150 mg

Etude pharmacologique

1. Antagonisme à l'égard des stéréotypies à l'apomorphine.

Les essais sont effectués sur des lots de 5 rats selon un protocole inspiré de Janssen et coll. («Arzneim. Forsch.», 1965, 15, 104-117; 1967, 17, 841-854). Chaque animal est placé individuellement dans une boîte en Plexiglas (20 × 10 × 10 cm, Nicolet) dont le fond est recouvert d'une mince couche de frisure de bois.

Une dose de 1,5 mg/kg de chlorhydrate d'apomorphine est injectée par voie intraveineuse, ½ h après l'administration intrapéritonéale du composé étudié.

Les animaux sont observés pendant 1 min, 15 min après l'injection de l'apomorphine. Les mouvements stéréotypés de la sphère buccale sont évalués selon Boissier et Simon («Thérapie», 1970, 25, 933-949): pas de réaction caractéristique (0), quelques reniflements, léchages et mâchonnements (1), reniflements intenses et léchages continus (2), mâchonnements continus (3).

L'intensité des stéréotypies est exprimée sous la forme d'un score compris entre 0 et 15 correspondant à la somme des valeurs obtenues sur les 5 rats d'un lot, 15 min après l'injection de l'apomorphine.

On constate que le produit de l'exemple 4 antagonise les stéréotypies à l'apomorphine à partir de la dose de 10 mg/kg.

2. Comportement de rotation après lésion unilatérale du faisceau nigrostriatal par la 6-hydroxydopamine.

Technique:

La lésion est effectuée chez des rats mâles de 220 g environ par injection unilatérale dans le faisceau dopaminergique nigrostrié de 8 µg de 6-hydroxydopamine en solution à 2 µg/µl (U. Ungerstedt, «Acta Physiol. Scand.», 1971, 82, suppl. 367, 69-93).

Chez de tels animaux, les agonistes dopaminergiques directs, tels que l'apomorphine, administrée par voie générale, entraînent un

comportement de rotation dans la direction contralatérale au côté lésé.

Les produits à tester sont administrés, par voie intrapéritonéale, au moins 5 semaines après la lésion. Les animaux sont placés dans un rotomètre automatisé qui permet de compter le nombre de rotations effectuées par chaque animal dans les deux sens.

Pour évaluer l'activité agoniste dopaminergique, les produits à tester sont administrés, et l'on observe les rotations contralatérales ainsi provoquées.

Pour évaluer l'activité antagoniste dopaminergique, l'on administre les produits à tester, puis de l'apomorphine, et on observe la diminution du nombre de rotations qui sont provoquées par l'apomorphine.

On constate que:

— le produit de l'exemple 2 provoque des rotations à la dose de 10 mg/kg;

— les produits des exemples 4 et 7 antagonisent les rotations induites par l'apomorphine respectivement à la dose de 10 et de 20 mg/kg;

— le produit de l'exemple 6 possède, à la fois, des propriétés agonistes et antagonistes dopaminergiques à la dose de 20 mg/kg.

3. Activité antiémétique.

L'antagonisme vis-à-vis des vomissements provoqués par l'apomorphine est étudié chez le chien (Chen et Ensor, «J. Pharmac. exp. Terap.», 1959, 93, 245-250).

Le nombre de vomissements provoqués par une injection sous-cutanée de 0,1 mg/kg de chlorhydrate d'apomorphine est déterminé sur chaque animal 8 d avant l'essai.

Le composé étudié, mis en solution aqueuse, est administré par voie sous-cutanée à des doses variables, ½ h avant le chlorhydrate d'apomorphine.

Les composés des exemples 2 et 4 antagonisent les vomissements provoqués par l'apomorphine.

4. Etude de la toxicité aiguë.

On a évalué les doses létales DL_0 des différents composés testés après administration par voie orale chez la souris.

On appelle DL_0 la dose maximale ne provoquant aucune mortalité au bout de 8 d.

Les résultats obtenus sont les suivants:

Produit de l'exemple	DL_0 (mg/kg)
1	200
2	> 1000
3	400
4	200
6	≥ 400
7	200