CH 627 170 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 231/12

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11) 627 170

(21) Numéro de la demande: 2379/81

(62) Demande scindée de: 15686/77

(22) Date de dépôt: 20.12.1977

(30) Priorité(s): 20.12.1976 US 752316

(24) Brevet délivré le: 31.12.1981

(45) Fascicule du brevet publié le: 31.12.1981

(73) Titulaire(s):
Sterling Drug Inc., New York/NY (US)

(72) Inventeur(s):
Denis Mahlon Bailey, East Greenbush/NY (US)

(74) Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

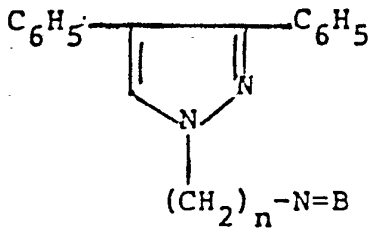
(54) Procédé de préparation de 1-amino-alkyl inférieur-3,4-diphényl-1H-pyrazoles.

(57) On prépare des 1-amino-alkyl inférieur-3,4-diphényl-1H-pyrazoles par réaction d'un 3,4-diphénylpyrazole avec une halo-alkylamine inférieure généralement en présence d'un accepteur d'acide.

Les composés obtenus sont des agents antidépresseurs et des agents analgésiques.

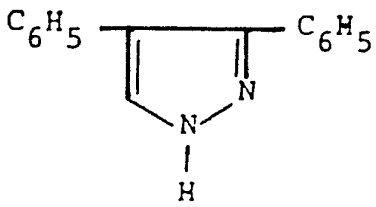
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un nouveau 1-aminoalkyl inférieur-3,4-diphényl-1H-pyrazole de formule:



(I)

où n vaut 2 et N = B est un groupement diéthylamino; ou n vaut 3 et N = B est un groupement amino, méthylamino, diméthylamino ou diéthylamino, ou un de ses sels d'addition d'acide, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel d'une base forte d'un composé de formule:



(V)

avec une haloalkyl inférieur-amine de formule $X-(CH_2)^n-N=B$, où X représente un atome d'halogène; et, si on le désire, on transforme la base libre obtenue en un de ses sels d'addition d'acide.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on choisit les substances de départ pour préparer un composé dans lequel n vaut 3 et N = B est un groupement diméthylamino ou méthylamino.

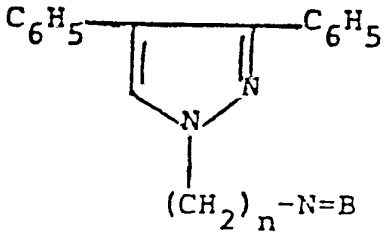
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on choisit les substances de départ pour préparer un composé dans lequel n vaut 3 et N = B est un groupement amino ou diéthylamino, ou n vaut 2 et N = B est un groupement diéthylamino.

Cette invention concerne la préparation de 1-aminoalkyl inférieur-3,4-diphényl-1H-pyrazoles utiles comme agents antidépresseurs et analgésiques.

Rosenthal [«Arch. Intern. Pharmacodynamie», *96*, 220-230 (1953)] décrit le 1-(2-aminoéthyl)-3,5-diphényl-1H-pyrazole ayant une activité anesthésique locale; Grandberg *et al.* [«ZH. Obsch. Khim.», *31*, 3700-3705 (1961); «C.A.», *57*, 9839 (1957)] décrivent le 1-(3-aminopropyl)-3,5-diphényl-1H-pyrazole pour lequel n'est indiquée aucune utilité; Torf *et al.* [«Biol. Aktivn. Soedin.», Acad. Nauk SSR, *1965*, 171-174; «C.A.», *63*, 16329d (1965)] décrivent le 1-(2-diéthylaminoéthyl)-3,5-diphényl-1H-pyrazole pour lequel n'est décrite aucune utilité; Jones *et al.* [«J. Org. Chem.», *19*, 1428-1434 (1954)] décrivent divers 1-(2-aminoéthyl)-3-phényl-1H-pyrazoles qui ont été testés et trouvés inactifs comme stimulants de la sécrétion gastrique et agents histaminiques; et Büchi *et al.* [«Helv. Chim. Acta», *38*, 670-679 (1955)] décrivent le 1-(2-diméthylaminoéthyl)-3-phényl-4-méthyl-1H-pyrazole pour lequel est indiquée une activité analgésique.

Cependant, rien dans la technique antérieure ne suggère que le groupe particulier de 1-aminoalkyl inférieur-3,4-diphényl-1H-pyrazoles, décrits et revendiqués ici, doive son activité antidépressive et analgésique désirée à certaines caractéristiques de structures précises.

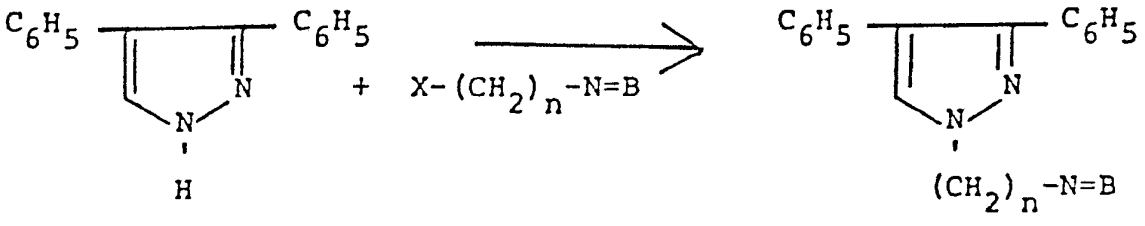
Cette invention concerne un procédé de préparation de composés de formule:



(I)

appelés chimiquement 1-[3-(N = B)-propyl]- et 1-[2-(N = B)-éthyl]-3,4-diphényl-1H-pyrazoles, où n vaut 2 et N = B est un groupement diéthylamino, ou n vaut 3 et N = B est un groupement amino, méthylamino, diméthylamino ou diéthylamino. Les composés où n est 3 et N = B est un groupement diméthylamino ou méthylamino sont particulièrement utiles comme agents antidépresseurs, alors que ceux où n est 2 et N = B est un groupement diéthylamino sont utiles comme agents analgésiques.

Le procédé selon l'invention pour préparer les composés de formule I consiste à faire réagir un 3,4-diphényl-1H-pyrazole avec une base forte, par exemple l'hydrure de sodium, dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction, par exemple le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou l'éther diéthylique, et à faire réagir le sel de sodium résultant avec une haloalkylamine inférieure-amine appropriée dans le même système solvant à sa température de reflux. Le procédé est illustré par la réaction suivante:



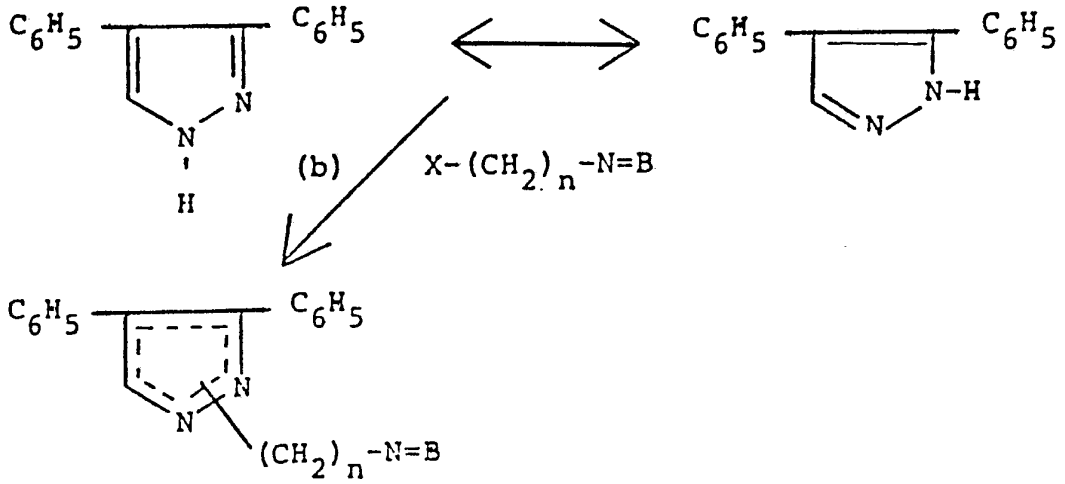
(V) (I)

où n et N = B ont les significations données précédemment, et X représente un halogène.

Comme indiqué précédemment, la préparation des produits finals de formule I nécessite l'alkylation du 3,4-diphényl-pyrazole avec une haloalkylamine inférieure en présence d'un accepteur d'acide, comme il est représenté schématiquement dans le diagramme suivant:

(Formule en page suivante)

où n, N = B et X ont les significations indiquées précédemment. D'après le diagramme précédent, on peut voir que l'alkylation entraîne la formation d'un mélange des dérivés 3,4-diphényliques et 4,5-diphényliques. Ce mélange vient de l'alkylation de l'une des deux formes tautomères possibles du diphénylpyrazole de départ. De manière générale, l'alkylation avec une haloalkylamine inférieure produit un mélange d'environ 50/50 des isomères. Dans tous les cas, il est nécessaire de séparer les isomères 3,4 et 4,5 l'un de l'autre à un certain moment dans la synthèse globale.



Les attributions de structures pour les isomères 3,4- et 4,4-diphényliques ont été faites en se basant sur leurs spectres ultraviolet et RMN et sur leur comportement en chromatographie en phase gazeuse. Ainsi, on peut voir une relation cohérente et non ambiguë entre les isomères dans les spectres ultraviolets. Un élément de chaque couple d'isomères présente des maximums d'absorption à 223 nm et à 249 ± 2 nm, alors que l'autre présente des maximums d'absorption à 227 ± 2 et 252 ± 1 nm dans l'éthanol à 95%. En outre, les coefficients d'extinction sont généralement supérieurs pour l'élément 227/252 du couple. Ainsi, on peut utiliser les spectres ultraviolets pour identifier un isomère une fois que l'on a attribué une structure particulière à l'un des isomères de toute la série.

On peut faire une telle attribution en utilisant les données RMN. Elguero et Jacquier [«J. Chim. Phys.», *63*, 1242 (1966)] ont montré que dans les solvants très polaires comme l'hexaméthylphosphorotriamide, le proton en position 3 d'une série de pyrazoles 1,4-disubstitués se trouve toujours dans les champs forts par rapport au proton en position 5. Si l'on applique cela à la présente série, on peut attribuer la substitution 3,4-diphényl aux éléments de la série ayant les maximums UV 227/252 et la substitution 4,5-diphényl à la série 233/249, car, dans les spectres RMN, on obtient la même absorption dans les champs faibles pour le proton en position 5 pour l'isomère 3,4-diphénylique, l'absorption dans les champs forts de la position 3 étant absente. Inversement, on obtient la même absorption dans les champs forts pour le proton en position 3 de l'isomère 4,5-diphénylique, alors que l'absorption dans les champs faibles du proton en position 5 est absente.

Dans les spectres RMN, une relation prévisible et très régulière entre les éléments d'un couple s'obtient également pour les déplacements chimiques des protons méthyléniques proches de l'atome d'hydrogène en position 1 du cycle pyrazole. L'isomère 3,4-diphénylique se trouve toujours dans les champs faibles par rapport à l'isomère 4,5-diphénylique.

Enfin, les durées de rétention des isomères par chromatographie en phase gazeuse reflètent la dichotomie précédente que l'on trouve dans les données spectrales, l'isomère 3,4 ayant dans tous les cas la durée de rétention la plus longue.

En raison de la présence d'un groupement amino basique, la forme base libre représentée par la formule I précédente réagit avec les acides organiques et minéraux en formant des sels d'addition d'acide. On prépare les sels d'addition d'acide à partir d'un quelconque acide organique ou minéral. On les obtient de manière classique, par exemple par mélange direct de la base avec l'acide ou, quand cela n'est pas approprié, en dissolvant soit la base soit l'acide ou les deux séparément dans l'eau ou dans un solvant organique et en mélangeant les deux solutions, ou en dissolvant simultanément la base et l'acide dans un solvant. On isole par filtration le sel d'addition d'acide résultant, s'il est insoluble, dans le milieu de réaction, ou en évaporant le mélange réactionnel pour laisser le sel d'addition d'acide sous forme d'un résidu. Les parties acides ou les anions de ces sels ne sont en eux-mêmes ni nouveaux ni déterminants, et ce peut donc être un quelconque anion acide ou une quelconque substance acide pouvant former des sels avec la base.

Des acides types pour la formation des sels d'addition d'acide comprennent l'acide formique, l'acide acétique, l'acide isobutyrique, l'acide α-mercaptopropionique, l'acide trifluoroacétique, l'acide malique, l'acide fumarique, l'acide succinique, l'acide succinamique, l'acide tannique, l'acide glutamique, l'acide tartrique, l'acide oxalique, l'acide pyromucique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide glycolique, l'acide gluconique, l'acide saccharique, l'acide ascorbique, la pénicilline, l'acide benzoïque, l'acide phtalique, l'acide salicylique, l'acide 3,5-dinitrobenzoïque, l'acide anthranilique, l'acide cholique, l'acide 2-pyridinecarboxylique, l'acide pamoïque, l'acide 3-hydroxy-2-naphtoïque, l'acide picrique, l'acide quinique, l'acide tropique, l'acide 3-indole-acétique, l'acide barbiturique, l'acide sulfamique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide iséthionique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide butylarsonique, l'acide méthanephosphonique, les résines acides, l'acide fluorhydrique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide perchlorique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide arsénique, etc.

Tous les sels d'addition d'acide sont utilisables comme source des formes bases libres par réaction avec une base minérale. On verra ainsi que si l'une ou plusieurs des caractéristiques d'une base donnée ou de son sel d'addition d'acide, comme la solubilité, le poids moléculaire, l'aspect physique, la toxicité, etc., rendent cette forme inappropriée pour l'utilisation finale, elle peut facilement être transformée en une autre forme plus appropriée. Pour les besoins pharmaceutiques, on utilise évidemment les sels d'addition d'acides relativement non toxiques et acceptables sur le plan pharmaceutique, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide tartrique, etc.

Comme indiqué précédemment, dans les modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques, les composés de formule I ci-dessus où n vaut 3 et N = B est un groupement méthylamino ou diméthylamino et leurs sels d'addition d'acide se sont révélés être utiles comme agents antidépresseurs, alors que les composés de formule I ci-dessus où n vaut 3 et N = B est un groupement amino ou diéthylamino et ceux où n vaut 2 et N = B est un groupement diéthylamino se sont révélés être utiles comme analgésiques.

Les composés de formule I peuvent être administrés de la même manière que les agents antidépresseurs et analgésiques connus, c'est-à-dire par voie parentérale ou par voie orale sous l'une quelconque des formes pharmaceutiques classiques, comme par exemple des solutions, des suspensions, des comprimés, des capsules, etc.

Les propriétés utiles des composés obtenus selon l'invention ont été démontrées par des modes opératoires pharmacologiques classiques facilement mis en œuvre par des techniciens de ces modes opératoires, de sorte que la détermination réelle des données biologiques numériques définitives pour un composé d'essai particulier peut se faire sans aucune expérimentation trop importante.

On décrit ci-dessous le mode opératoire d'essai utilisé pour déterminer l'activité antidépressive des composés obtenus selon l'invention:

On répartit des souris mâles Swiss-Webster (Taconic Farms) pesant de 19 à 24 g en quatre groupes de 9 à 10 souris par groupe. On administre aux trois premiers groupes le composé d'essai à des doses respectives de 64, 16 et 4 mg/kg, en solution dans de l'eau sous la forme d'un sel d'addition d'acide ou sous la forme d'une suspension dans de la gomme adragante à 1%. Le quatrième groupe reçoit seulement le véhicule. 4 h après l'administration, on traite tous les animaux témoins et d'essai avec 50 mg/kg (i.p.) de tétrabénazine et on les place dans une cage d'activité à cellule photo-électrique décrite par Harris *et al.* [«Psychon. Sci.», *4*, 267 (1966)], équipée d'un compteur numérique pour enregistrer le nombre de fois où un faisceau lumineux tombant sur une cellule photo-électrique est interrompu pendant la période d'essai. En commençant 30 min après l'administration de tétrabénazine, on active les cellules photo-électriques et l'on enregistre les comptes des cellules sur une période de 50 min. Les composés sont alors classés comme étant actifs ou inactifs, l'activité étant définie comme une différence significative (seuil 0,05 au moins, à deux limites) entre les comptes des cellules photo-électriques pour le groupe témoin et pour le groupe traité selon l'essai de probabilité statistique de Kruskal-Wallis.

Les modes opératoires d'essai utilisés pour déterminer les activités analgésiques des composés obtenus selon l'invention ont été décrits en détail dans la technique antérieure et sont les suivants: l'essai de constriction abdominale induite par l'acétylcholine, qui est un essai de sélection primaire des composés analgésiques permettant de mesurer l'aptitude d'un agent d'essai à supprimer les constrictions abdominales induites par l'acétylcholine chez les souris, décrit par Collier *et al.* [«Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.», *32*, 295 (1968)], et l'essai de convulsion induite par la phényl-p-quinone, qui est également un essai de sélection primaire des agents analgésiques, conçu pour mesurer l'aptitude d'un agent d'essai à empêcher les convulsions induites par la phényl-p-quinone chez les souris, décrit par Pearl et Harris [«J. Pharmacol. Exptl. Therap.», *154*, 319-323 (1966)].

Les formules développées des composés obtenus selon l'invention ont été établies par le mode de synthèse, par l'analyse élémentaire et par les spectres ultraviolets, infrarouges et de résonance magnétique nucléaire. On suit le cours des réactions et on contrôle l'homogénéité des produits par chromatographie sur couche mince. La manière et le procédé de réaliser et d'utiliser l'invention et le meilleur mode de réalisation de l'invention seront maintenant décrits pour permettre à l'homme de l'art de l'utiliser. Les points de fusion ne sont pas corrigés à moins d'indication contraire.

Exemple:

On chauffe, en agitant jusqu'à obtention d'une solution limpide, un mélange de 4,2 g (0,1 mol) d'hydrure de sodium dans 100 ml de tétrahydrofuranne et de 22,0 g (0,1 mol) de 3,4-diphénylpyrazole dans 150 ml de tétrahydrofuranne. Puis on traite le mélange avec 14,9 g de N-(1-chloropropyl)-N,N-diéthylamine. On chauffe la solution à reflux pendant 30 h, puis on la filtre et on l'amène à siccité sous vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, on l'extrait dans de l'acide chlorhydrique dilué, on lave la solution acide une fois avec de l'acétate d'éthyle, et on la neutralise avec du carbonate de potassium. On extrait ensuite le mélange aqueux avec de l'acétate d'éthyle, on lave les extraits organiques deux fois avec une saumure, on les sèche, et on les amène à siccité, ce qui donne 20,4 g d'une huile jaune. On dissout cette dernière dans de l'éther diéthylique, on traite par un équivalent molaire d'acide chlorhydrique méthanolique, on recueille le solide qui se sépare après refroidissement, et on le sèche pour obtenir 20,2 g du chlorhydrate brut. On transforme ce dernier en base libre que l'on dissout dans du chloroforme, et on lave la solution chloroformique 4 fois avec des portions de 125 ml d'eau. Puis on sèche la couche organique, on l'amène à siccité, et on redissout le résidu dans de l'éther diéthylique qu'on traite à nouveau avec un excès d'acide chlorhydrique méthanolique. On obtient ainsi 16,5 g d'un mélange 1/1 de chlorhydrate de 1-3-(N,N-diéthylamino)-propyl-3,4-diphényl-1H-pyrazole et du dérivé 4,5-diphénylique isomère correspondant, p.f. 143-146°C.

On dissout 800 mg de ce mélange dans du méthanol, et on le dépose sur 4 plaques de chromatographie sur couche mince, gel de silice, 20 × 40 cm. On élue les plaques avec une solution 19/1 d'éthanol à 95% et d'hydroxyde d'ammonium concentré, on sépare des deux tiers inférieurs le tiers supérieur de la plaque contenant le matériau ayant le R_f supérieur, et on extrait séparément les deux portions avec une solution 1/1 de chloroforme et de méthanol. Une chromatographie en phase gazeuse de la fraction de R_f supérieur montre qu'il s'agit de l'isomère 4,5-diphénylique pur à 97-99%, et on montre que la fraction de R_f inférieur est un mélange 82/18 de l'isomère 3,4 et de l'isomère 4,5. On cristallise dans un mélange d'acétone et d'hexane la fraction de R_f supérieur initialement obtenue sous la forme d'une huile, et on obtient 75 mg du chlorhydrate de 1-[3-(N,N-diéthylamino)propyl]-4,5-diphényl-1H-pyrazole, p.f. 148-149°C, dont une chromatographie en phase gazeuse montre qu'il s'agit de l'isomère 4,5 pur à 99,8%.

Par recristallisations répétées dans l'acétone/hexane, la fraction de R_f inférieur donne 103 mg de chlorhydrate de 1-[3-(N,N-diéthylamino)propyl]-3,4-diphényl-1H-pyrazole, p.f. 165-166°C, dont une chromatographie en phase gazeuse indique l'isomère 3,4 pur à 98%. On notera que les chlorhydrates des deux isomères sont conservés à travers la chromatographie et la séparation en dépit de l'utilisation d'hydroxyde de sodium concentré dans l'élution.

Résultats des essais biologiques:

On donne dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus dans des essais de convulsion induite par l'antitétrabénazine (TB), l'acétylcholine (Ach) et la phénylquinone (PPQ) pour les composés 3,4-diphényliques de l'invention. Toutes les doses sont exprimées en milligrammes par kilogramme (mg/kg).

n	−N=B	TB	Ach	PPQ
3	$-NH_2$	Inact. (a)	$DE_{50} = 11$ (s.c.)	—
3	$-NHCH_3$	Act./16, 64	—	—
3	$-N(CH_3)_2$	Act./4, 8, 16 Inact./2	—	—
2	$-N(C_2H_5)_2$	Inact. (a)	60%/100 (s.c.) 67%/50 (s.c.) 53%/10 (s.c.) $DE_{50} = 29$ *(p.o.)*	$DE_{50} = 90$ *(p.o.)*
3	$-N(C_2H_5)_2$	Inact. (a)	$DE_{50} = 2{,}2$ (s.c.)	

(a) Testé à 4, 16 et 64 mg/kg *(p.o.)*