

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 07707**

(54) Nouveaux dérivés tétracycliques de la dibenzazépine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 498/04; A 61 K 31/55; C 07 D 487/04.

(22) Date de dépôt ..... 16 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 42 du 22-10-1982.

(71) Déposant : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, établissement public,  
résidant en France.

(72) Invention de : Claude Viel, Bernard Marcot, Gérard Redeuilh, Jean Cherqui et Alain Djiane.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,  
84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

NOUVEAUX DERIVES TETRACYCLIQUES DE LA DIBENZAZEPINE, LEUR  
 PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES  
 EN RENFERMANT.

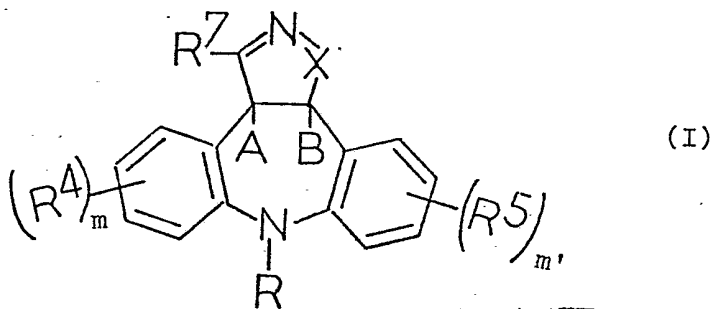
La présente invention a pour objet de nouveaux  
 dérivés de la dibenzazépine, leur procédé de préparation  
 et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

Elle a plus particulièrement pour objet des di-  
 5 benzazépines dont l'atome d'azote est substitué par une  
 chaîne amino-alcoylène.

Elle a spécifiquement pour objet des dérivés  
 tétracycliques de dibenzazépines répondant à la formule  
 générale I

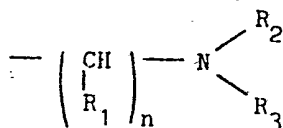
10

15



dans laquelle :

- 20 - A et B symbolisent 2 atomes d'hydrogène ou une double  
 liaison carbone-carbone;  
 - X représente de l'oxygène, ou le groupe N-R<sub>8</sub> (R<sub>8</sub> étant  
 un radical phényle ou phényle substitué par un, deux ou  
 trois substituants, ou un radical alcoyle inférieur) ;  
 25 - R est soit une chaîne aminoalcoylène, ramifiée ou non, de  
 structure



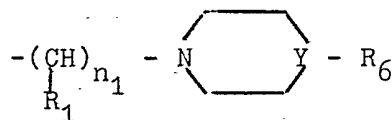
dans laquelle R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur,

- et n un nombre entier variant de 1 à 5, soit de l'hydrogène, sauf lorsque, simultanément, A, B, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent de l'hydrogène, R<sub>7</sub> est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényle ;
- 5 - R<sub>2</sub> représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur ;
- R<sub>3</sub> représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur, ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, ensemble, forment une chaîne alcoylène ayant de 2 à 6 atomes de carbone, éventuellement interrompue par 1 ou 2 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par un oxygène, un soufre et le radical N-R<sub>6</sub> (R<sub>6</sub> est de l'hydrogène, un radical alcoyle
- 10 inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, un radical alcoxyalcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur) ;
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, distinctement l'un de l'autre, sont de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoxy inférieur,
- 20 un groupement alcoylènedioxy, un hydroxy, un radical thio, un radical alcoyl thio inférieur, un radical trichlorométhoxy, un radical trifluorométhoxy, un radical trifluorométhyl thio, un radical amino, un radical alcoylamino inférieur, un radical arylamino, un radical alcoylamino sulfonyle inférieur, un radical morpholino sulfonyle, un radical aminosulfonyle, un cyano, un nitro, un carboxy, un radical alcoyloxycarbonyl, un groupe carbonamido, un sulfinyle, un sulfonyle, un radical formyle ou un radical acyle inférieur ;
- 25 R<sub>7</sub> est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical R<sub>4</sub>,
- 30 m et m', distinctement l'un de l'autre, varient de 1 à 3.
- 35 Pour autant que l'invention est concernée, un radical alcoyle inférieur représente une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6, de préférence 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; un radical alcényle

inférieur représente une chaîne éthylénique ayant de 2 à 6, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitués par des radicaux méthyle; un radical aralcoyle inférieur représente un noyau phényle ou phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants, porteur d'une chaîne alcoyle définie comme ci-dessus. D'une façon générale, l'indication "inférieur" vise à préciser, lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec tout autre groupe contenant une partie alcoyle, que celle-ci ne comporte pas plus de 6 atomes de carbone.

L'invention se rapporte également aux sels des composés de formule générale I avec un acide minéral ou organique, de préférence thérapeutique compatible. Elle s'étend naturellement aussi aux antipodes actifs, lorsque ceux-ci existent.

Une classe préférée des composés selon l'invention est définie par la formule générale I dans laquelle A et B ont les significations sus-indiquées;  $R_4$  et  $R_5$  sont de l'hydrogène ou représentent 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les alcoyle inférieur, halogénure, trifluorométhyle, alcoxy inférieur, amino et alcoyloxycarbonyle; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou N-phényle ou N-phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants, tels que ceux définis en rapport avec  $R_4$  et  $R_5$ ;  $R_7$  est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi ceux qui ont été définis à propos de  $R_4$  et  $R_5$ , et R est de l'hydrogène ou un groupe

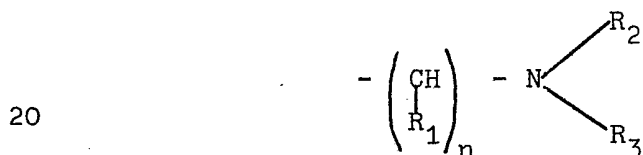


dans lequel  $n_1$  vaut 1, 2 ou 3,  $R_1$  étant de l'hydrogène ou un radical méthyle; Y est un atome d'azote ou d'oxygène et  $R_6$  est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur,

un radical hydroxy-alcoyle inférieur, un radical alcoxy-alcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur.

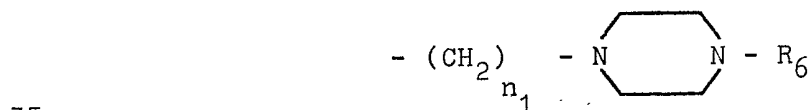
Parmi les sous-classes préférées de composés selon l'invention, on mentionnera notamment :

- 5 - celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont de l'hydrogène ; R<sub>7</sub> est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué  
 10 par un halogène, R est de l'hydrogène ;
- celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont de l'hydrogène ; R<sub>7</sub> est de  
 15 l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe de structure :



dans laquelle n varie de 2 à 5, avec au plus un seul des radicaux R<sub>1</sub> étant un méthyle, les autres étant de  
 25 l'hydrogène ; et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont des groupes méthyle ou éthyle ;

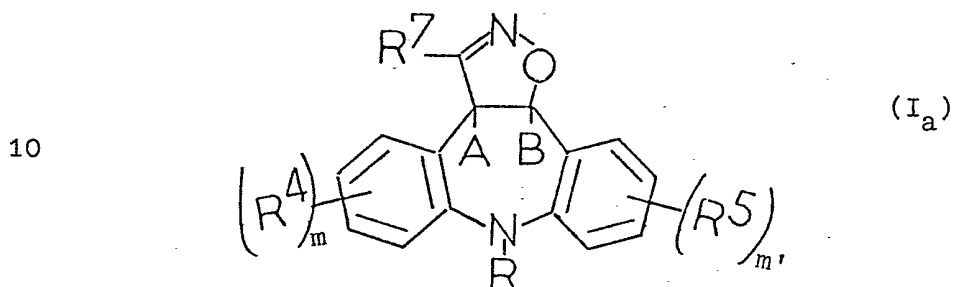
- celle caractérisée par la formule générale I dans laquelle A et B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou  
 30 N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont de l'hydrogène ; R<sub>7</sub> est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène ; R est un groupe



dans lequel n<sub>1</sub> vaut 1, 2 ou 3 et R<sub>6</sub> a la signification sus-indiquée, notamment hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle.

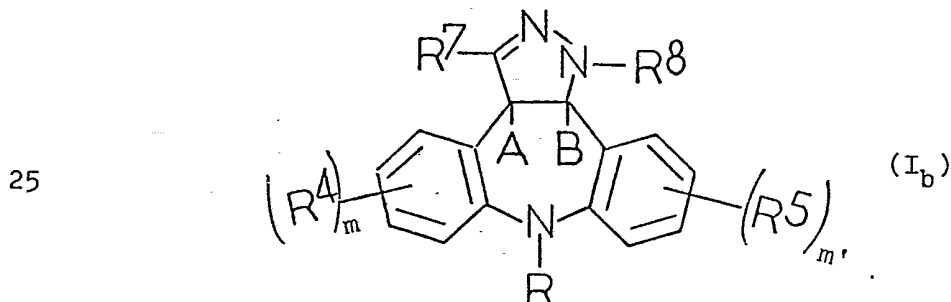
Parmi les composés de formule générale I, on pourra distinguer plus particulièrement les sous-groupes suivants:

- a) les pyrazolo [3,4-d] - dibenzazépines de formule générale  $I_a$  dans laquelle le groupe X représente de l'oxygène. Ils répondent à la formule générale  $I_a$



- 15 dans laquelle la définition des substituants R,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ , m et m' demeure celle fournie précédemment et A et B représentent chacun un atome d'hydrogène.

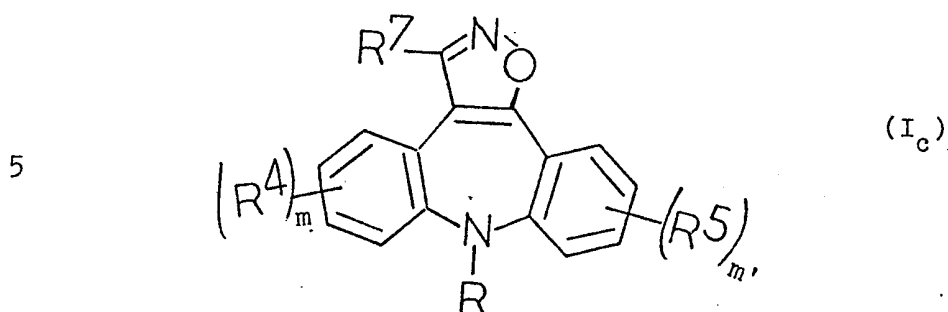
- 20 b) les isoxazolo [4,5-d] -dibenzazépines de formule générale  $I_b$  dans laquelle X représente le groupe N- $R_8$ . Ils répondent à la formule générale  $I_b$



- 30 dans laquelle la définition des substituants R,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ , et m et m' demeure inchangée et  $R_8$  représente un radical phényle, un radical phényle substitué par 1,2 ou 3 substituants ou un radical alcoyle inférieur et A et B représentent chacun un atome d'hydrogène.

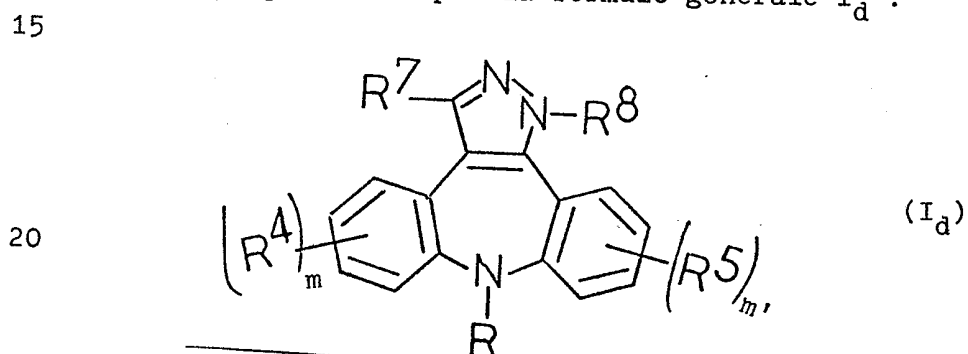
- 35 c) les pyrazolo [3,4-d] -dibenzazépines de formule générale  $I_c$  dans laquelle X représente de l'oxygène et A et B forment ensemble une double liaison C = C. Ils sont représentés par la formule générale  $I_c$

6



10 dans laquelle les substituants R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, m et m' sont définis comme précédemment.

d) les isoxazolo [4,5-d]-dibenzazépines de formule générale I<sub>d</sub> dans laquelle X représente un groupe N-R<sub>8</sub> et A et B forment ensemble une double liaison C = C. Ils sont représentés par la formule générale I<sub>d</sub> :



25 dans laquelle les substituants R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, m et m' sont définis comme précédemment.

Lorsque R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble une chaîne alcoylène, ils forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle azoté comme par exemple l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, l'hexaméthylène imine, 30 l'heptaméthylène imine.

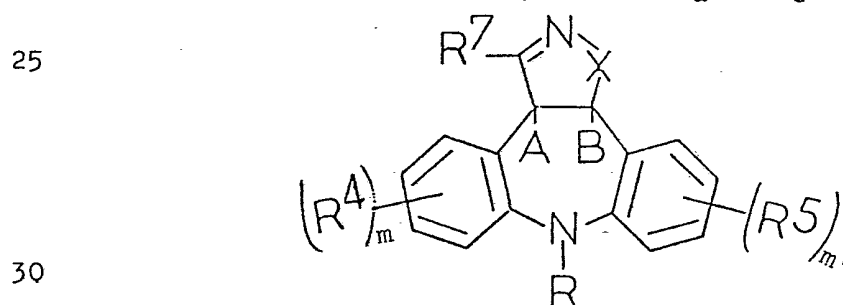
Lorsque la chaîne alcoylène est interrompue par 1 ou 2 hétéroatomes, on pourra avoir un cycle oxazolidine, iso oxazolidine, thiazolidine, morpholine, thiomorpholine ou homomorpholine.

35 Lorsque la chaîne alcoylène est interrompue par un groupe azoté, on pourra avoir un radical pyrazolidine, pipérazine, homopipérazine, et les dérivés N-alcoylés de ceux-ci.

Parmi les-sels d'addition avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible, on citera, à titre d'exemples, le chlorhydrate, le bromhydrate, les sulfates, les phosphates, le méthane sulfonate, l'acé-  
 5 te, le fumarate, le succinate, le lactate, le pyruvate, le citrate, le tartrate, le maléate, le malonate, le cétogulonate, le benzoate, le salicylate, le dichloro-2,6 benzoate, le triméthoxy benzoate, le diaminobenzène sulfonate, le chromoglycate, le benzène sulfonate, le  
 10 dipropyl acétate, le glucose-1 phosphate ou le pamoate. Les sels peu solubles peuvent être intéressants pour la réalisation de préparations médicamenteuses à effet retard ou encore pour la réalisation de purifications par cristallisations.

15 Les sels d'addition avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement non compatible font également partie de l'invention comme moyen d'identification, de purification, de séparation ou de dédoublement. On pourra citer en particulier le perchlorate, le periodate,  
 20 le d-camphorate, le N,N-diéthyl d-tartramate, le ditoluyl d-tartrate ou l'itaconate.

L'invention comprend aussi un procédé d'obtention des composés hydrogénés de formule I<sub>a</sub> et I<sub>b</sub>

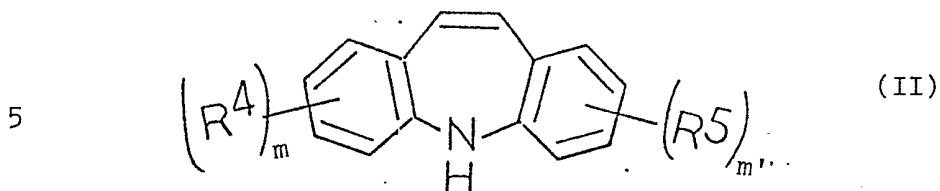


dans laquelle les substituants R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, m et m' sont définis comme précédemment,

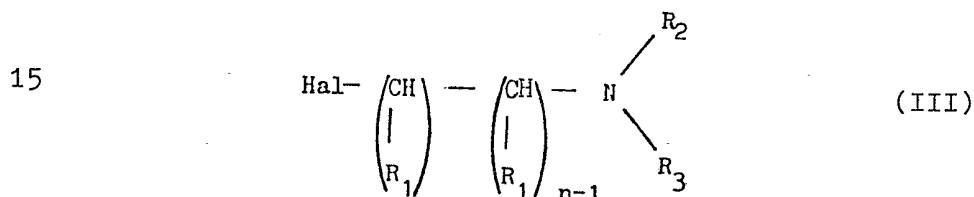
et X représente de l'oxygène ou le radical N-R<sub>8</sub> (dans lequel R<sub>8</sub> garde les significations fournies antérieurement),  
 35 caractérisée en ce que l'on fait agir au sein d'un solvant inerte et non polaire, tel que le benzène ou le toluène, de préférence à reflux, un sel de métal alcalin



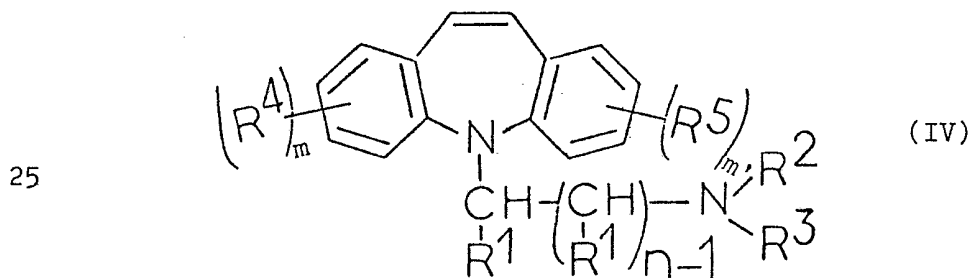
d'un imino stilbène de formule générale (II)



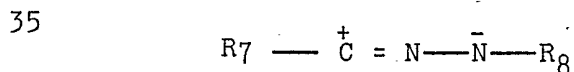
dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $m$  et  $m'$  ont les significations  
 10 fournies antérieurement, avec un halogénure d'amino  
 alcoylène de formule générale (III) dans laquelle Hal  
 représente du chlore ou du brome



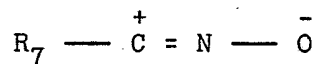
pour obtenir la N-alcoylamino alcoyl dibenzazépine de  
 20 formule générale (IV)



(dans laquelle les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $m$ ,  
 30  $m'$  et  $n$  sont définis comme précédemment),  
 puis on effectue, au sein d'un solvant inerte, non po-  
 laire, tel que le benzène ou le toluène, une réaction  
 de condensation dipolaire 1-3 avec un oxyde de nitrile  
 ou avec une nitrile imine de formule :



ou

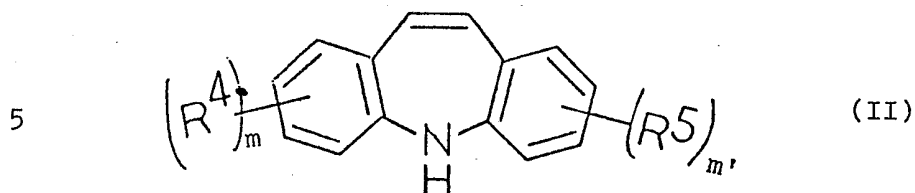


- 5 dans laquelle les substituants  $R_7$  et  $R_8$  sont définis  
comme précédemment, en milieu basique à reflux du solvant,  
pour obtenir l'isoxazolo- ou la pyrazolo- dibenzazépine  
désirée de formule  $I_a$  ou  $I_b$  que l'on peut si désiré sali-  
fier par addition d'un acide minéral ou organique,  
10 ou dédoubler par salification par un acide organique  
optiquement actif ou déshydrogérer en composé  $I_c$  ou  $I_d$   
par chauffage avec un agent de déshydrogénation ou dans  
un solvant neutre et à point d'ébullition élevé.

- Selon un mode particulier d'obtention des isoxazolo-  
15  $[4,5-d]$ -dibenzazépines de formule générale  $I_a$ , on effec-  
tue la réaction de condensation dipolaire en générant  
in situ et à température ordinaire le nitrile-oxyde par  
réaction de la triéthylamine avec une  $\alpha$ -chloroaldoxime  
en solution dans un solvant inerte, comme le benzène,  
20 ou le toluène, puis en le condensant, au sein du même  
solvant, avec l'(amino alcoyl) dibenzazépine de formule  
générale IV.

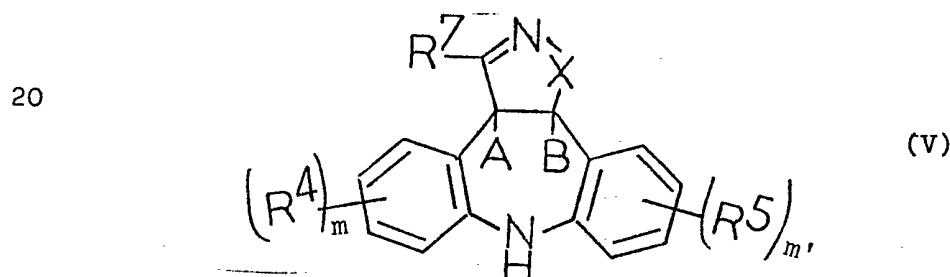
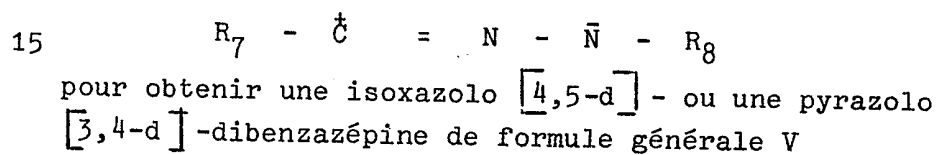
- Les pyrazolo  $[3,4-d]$ -dibenzazépines sont préparées  
selon la méthode décrite par HUISGEN et coll. dans Tetra-  
25 hedron (1962), 17, 3, pour la diphenyl-1,3 pyrazolo  
 $[3,4-d]$  dibenzo  $[b,f]$  azépine 6 seul composé déjà décrit,  
mais sur le seul plan de la chimie, en générant "in situ"  
une nitrile imine à partir d'un hydrazono chlorure dans  
un solvant inerte, tel que le benzène ou le toluène, puis  
30 chauffage à reflux pendant 16 heures dans le même solvant  
avec l'imino stilbène en présence de triéthylamine.

- Selon l'invention, les composés déshydrogénés de  
formule générale  $I_c$  et  $I_d$  peuvent également être obtenus  
en condensant sur un imino stilbène de formule générale  
35 (II)



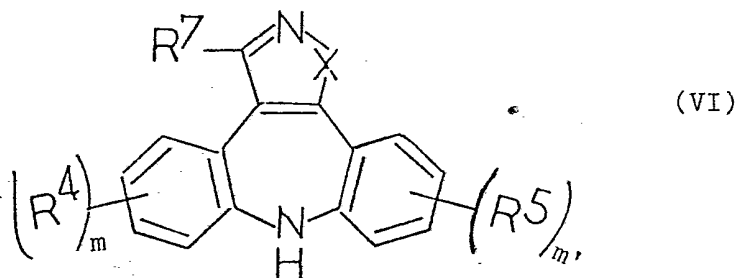
dans laquelle les substituants  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $m$  et  $m'$  sont  
10 définis comme précédemment,

selon la réaction d'addition dipolaire 1-3, un N-  
oxyde de nitrile de formule  $R_7 - \overset{+}{C} = N - \bar{O}$  ou  
une nitrile-imine de formule

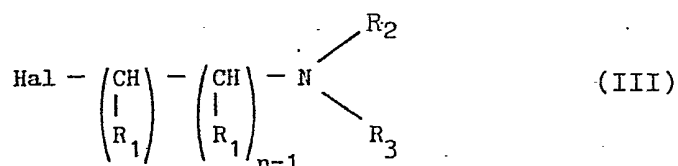


25 dans laquelle X représente de l'oxygène ou le radical  $N-R_8$   
et dans laquelle les substituants  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $m$  et  $m'$   
sont définis comme précédemment,

puis on soumet ce composé à une déshydrogénation, au moyen  
d'un agent de déshydrogénation tel que le chloranile dans  
30 le tétrahydrofurane, ou par chauffage dans un solvant  
neutre à point d'ébullition élevé tel que le nitrobenzène  
ou le phénétol, pour obtenir l'isoxazole ou le pyrazole  
correspondant de formule générale VI



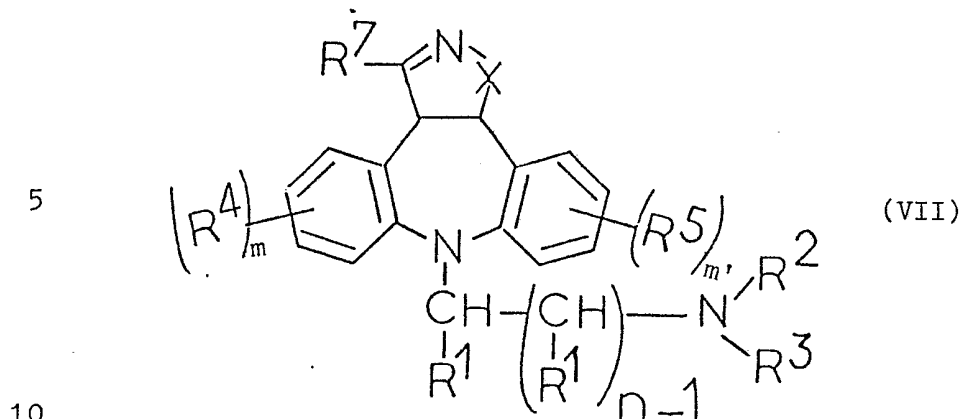
(dans laquelle les substituants  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  et  $X$  ont les significations fournies précédemment), que l'on fait réagir avec un agent de métallation, tel qu'un amidure alcalin, notamment l'amidure de sodium, dans un solvant inerte tel que le benzène ou le toluène, pour fournir le dérivé métallique correspondant, puis on condense celui-ci avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III



dans laquelle les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $n$  sont définis comme précédemment,

pour former le composé de formule générale  $I_c$  ou  $I_d$  désiré que l'on peut si nécessaire salifier ou dédoubler lorsque la molécule comporte un atome de carbone chiral.

Selon une autre variante du procédé au départ des composés de formule générale V, on soumet le composé à une métallation par un dérivé de métal alcalin, tel qu'un amidure, notamment de sodium, dans le susdit solvant inerte, puis on fait réagir, au sein du même solvant, le dérivé métallique obtenu avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III, dans laquelle Hal est du brome ou du chlore, pour obtenir un composé de formule générale VII



que l'on déshydrogène par action d'un agent de déshydro-  
génération, tel le chloranile dans le tétrahydrofurane, ou  
par chauffage dans un solvant neutre à point d'ébullition  
15 élevé, comme le nitrobenzène ou le phénétol.

Dans tous les cas, les dérivés de formule générale I  
sont cristallisés. Ils ont été identifiés par leur point  
de fusion, leur Rf en chromatographie sur couche mince  
de silice, ainsi que par leur microanalyse, et pour les  
20 bases correspondantes par les spectres de  $^1\text{H}$  et de  $^{13}\text{C}$  RMN.

La cycloaddition dipolaire 1-3 est une réaction d'addi-  
tion cis de telle sorte que la stéréochimie à la jonction  
des cycles isoxazolo ou pyrazolo et dibenzazépine est  
fixée. Ainsi, un seul composé racémique est obtenu pour  
25 les composés de formule générale I<sub>a</sub> et I<sub>b</sub>, pour autant  
que la chaîne aminoalcoylène (du groupe R) ne comporte  
pas de carbone chiral et que les deux cycles aromatiques  
ne sont pas substitués. Ce racémique est dédoublable en  
ses deux antipodes optiques par salification à l'aide  
30 d'un acide organique optiquement actif.

Dans les composés de formule I<sub>a</sub> ou I<sub>b</sub>, la jonction  
cis au niveau des deux dihétero-cycles se vérifie bien par  
les constantes de couplage des protons portés par les  
carbones de jonction.

35 Selon un mode d'exécution préféré du procédé selon  
l'invention, la réaction de déshydrogénéation est effectuée  
au moyen du nitrobenzène entre 120°C et le point d'ébul-  
lition, ou avec le chloranile au reflux du tétrahydro-

furanne.

Parmi les solvants à haut point d'ébullition, on pourra utiliser le phénétole, la décaline, la tétraline.

Les dérivés ainsi préparés sont obtenus à l'état  
5 d'halogénohydrates, notamment de chlorhydrates ou de bromhydrates.

De façon en soi classique, on peut obtenir les bases en les faisant réagir en solution avec un hydroxyde de préférence alcalin, tel que la soude et la potasse.

10 Par salification de la base obtenue avec l'acide choisi, dans des conditions également classiques, on peut passer aux sels correspondants des dérivés en question.

L'invention se rapporte aussi aux compositions pharmaceutiques notamment utiles en tant qu'antidépresseurs  
15 pour le traitement des états dépressifs de toute nature, en tant qu'analgésiques et médicaments spasmolytiques, renfermant à titre de principe actif au moins un composé de formule I, dans laquelle les groupes A, B, X, R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> ont les significations sus-indiquées ainsi que  
20 le composé de formule I dans laquelle, simultanément, A, B, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent de l'hydrogène, R<sub>7</sub> est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényle, ledit principe se trouvant, le cas échéant, sous forme racémique ou dédoublée, ou sous la forme d'un de ses sels d'addi-  
25 tion avec un acide minéral ou organique, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Selon l'invention, le véhicule ou l'excipient inerte sont ceux qui conviennent pour l'administration  
30 par voie parentérale, buccale, rectale, perlinguale ou percutanée.

On pourra citer parmi ces compositions pharmaceutiques les comprimés, les comprimés enrobés, les dragées, les tablettes, les gélules, les capsules, les solutions  
35 ou émulsions buvables, les gouttes, les sirops, les solutés ou suspensions injectables conditionnées en ampoules, en flacons multidoses ou en seringues auto-injectables ; les suppositoires, les comprimés sublin-

guateaux, les solutions dans un solvant polaire pour application percutanée. La posologie unitaire est variable selon la voie d'administration. Elle s'échelonne entre 25 et 150 mg par prise unitaire, de préférence entre 50 et 100 mg par prise. La posologie journalière chez l'adulte s'échelonne entre 50 et 600 mg.

Les composés selon l'invention sont des antidépresseurs utiles pour le traitement des états dépressifs de toute nature (dépressions réactionnelles, dépressions endogènes, dépressions psychotiques de type mélancolique ...). Ils sont également doués de propriétés analgésiques importantes et de propriétés spasmolytiques.

D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront encore au cours de la description qui suit d'exemples de composés préférés dont seront indiqués les modes de préparation, les caractéristiques physicochimiques et les propriétés biologiques.

Les nombres soulignés d'un double trait, qui suivent immédiatement le nom des composés identifiés dans les exemples, serviront à les désigner dans les essais biologiques qui suivront. On a également fait figurer immédiatement après ce nombre et dans certains des exemples la catégorie dans laquelle se range l'exemple considéré, par référence aux formules indiquées ci-dessus Ia, Ib, Ic ou Id.

#### Exemple I

phényl-3 trihydro-3a, 8,12b (dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d]) azépine (1, Ia, R = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, R<sub>7</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

On dissout dans 500 ml de benzène et 200 ml d'éther anhydres 20 g d' $\alpha$ -chlorobenzaldoxime puis 24 g d'imino-stilbène. On agite le mélange sous atmosphère inerte, puis on ajoute goutte à goutte 100 ml de triéthylamine dans 100 ml de benzène anhydre. L'addition dure environ 6 h, puis le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 h au reflux. Le chlorhydrate de triéthylamine précipite progressivement. On le sépare par filtration. Le filtrat est évaporé à siccité sous pression réduite. On obtient

17 g d'un mélange de produit de départ et de dibenzo isoxazolo azépine.

7 g de ce mélange sont dissous dans 200 ml de chloroforme, puis la solution est passée sur une colonne de chromatographie, chargée par 180 g de gel de silice dans le chloroforme. Après fixation, la colonne est éluée au chloroforme. On sépare d'abord l'imino stilbène (zone orange, 8 fractions de 40 ml), puis le produit de condensation (8 fractions de 100 ml). Par évaporation, on recueille 2,5 g de produit, soit 35 % ;  $F > 260^{\circ}\text{C}$ .

Analyse

$$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} = 312$$

|           | C     | H    | N%   |
|-----------|-------|------|------|
| Calculé   | 30,84 | 5,17 | 8,98 |
| 15 Trouvé | 30,51 | 5,05 | 9,22 |

En CCM sur plaque de silice,  $R_f = 0,3$  (solvant d'élution : benzène 70, chlorure de méthylène 20, méthanol 10); révélation U.V. : fluorescence jaune.

Selon le même mode opératoire, les dérivés

20 N-substitués suivants ont été obtenus à partir des imino stilbènes N-aminoalkylés.

1°) ( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] isoxazolo [4,5-d])azépine (2, Ia,  $R = (\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R_4 = R_5 = \text{H}$ ,  $R_7 = \text{C}_6\text{H}_5$ ) isolée sous forme de chlorhydrate  $R_{dt} = 46\%$

$$F > 260^{\circ}\text{C}$$

Analyse

$$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O Cl} = 419,5$$

|            | C     | H    | N%   |
|------------|-------|------|------|
| 30 Calculé | 71,15 | 6,21 | 9,96 |
| Trouvé     | 71,25 | 6,36 | 9,98 |

En CCM,  $R_f = 0,5$  (solvant d'élution  $\text{CHCl}_3 + 15\%$  méthanol) ; révélation par la berbérine.

35 Préparation du méthanesulfonate : à la base dissoute dans un minimum d'éthanol, on ajoute une quantité stoechiométrique d'acide méthane sulfonique. Le sel cristallise après une nuit au réfrigérateur. Il est recristallisé dans le minimum d'éthanol ; rendement pra-



16

tiquement quantitatif, F = 235°C.

Analyse  $C_{26}H_{29}N_3O_4S = 479,5$ 

|          | C     | H    | N    | S%   |
|----------|-------|------|------|------|
| Calculé  | 65,12 | 6,10 | 8,77 | 6,69 |
| 5 Trouvé | 65,16 | 6,07 | 8,66 | 6,65 |

2°) ( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] isoxazolo [4,5-d])azépine (3, Ia, R =  $(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ,  $R_4 = R_5 = H$ ,  $R_7 = C_6H_5$ ), isolée sous forme de chlorhydrate hydraté F = 180°C,

10 Rdt = 50 %.

Analyse  $C_{26}H_{28}N_3O Cl, 1H_2O = 452$ 

|         | C     | H    | N%   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 69,08 | 6,69 | 9,30 |
| Trouvé  | 68,68 | 6,67 | 9,22 |

15 En CCM, Rf = 0,38 (solvant : chloroforme + 15 % méthanol) révélation par la berbérine.

3°) (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] -isoxazolo [4,5-d]) azépine (4, Ia, R =  $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$ ,  $R_4=R_5=H$ ,  $R_7=C_6H_5$ ), isolée sous forme de chlorhydrate Rdt = 43 % F > 260°C

20

Analyse  $C_{27}H_{30}N_3O Cl, 0,5H_2O = 457$ 

|           | C     | H    | N%   |
|-----------|-------|------|------|
| Calculé   | 70,96 | 6,84 | 9,19 |
| 25 Trouvé | 71,27 | 6,82 | 9,11 |

En CCM, Rf = 0,49 (solvant :  $CHCl_3$  + 15 % méthanol); révélation par la berbérine.

4°) [1'-( $\beta$ -hydroxyéthyl-4')pipérazinyl]-3 propyl -8 phényl-3 trihydro-3a, 8, 12b(dibenzo [b,f] isoxazolo [4,5-d])azépine (5, Ia,  $R_4=R_5=H$ ,  $R_7=C_6H_5$ ), R =  $(CH_2)_3-N$   N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH) isolée sous forme de chlo-

30

hydrate, F = 195°C

Rdt = 54 %

Analyse

$C_{30}H_{36}N_4O_2Cl_2 \cdot 1,5 H_2O = 582,5$

|           | C     | H    | N%   |
|-----------|-------|------|------|
| 5 Calculé | 61,85 | 6,74 | 9,61 |
| Trouvé    | 61,87 | 7,15 | 9,30 |

En CCM, Rf = 0,62 (solvant d'élution  $CH_2Cl_2$  + 5 %  
éthanol) révélation par U.V. : fluorescence bleue.

Exemple II

- 10 (γ-diméthylaminopropyl)-8 phényl-3 trihydro-3a, 8,  
12b(dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d])azépine (3, Ia, R =  $CH_2 -$   
 $CH(CH_3) - CH_2 - N(CH_3)_2$  ;  $R_4=R_5=H$  ;  $R_7 = C_6H_5$ ).

- Dans 200 ml de benzène, on dissout 27,8 g de  
(γ-diméthyl-aminopropyl)-5 dibenzo [b,f] 5H azépine et 15,5 g  
15 d'α-chlorobenzaldoxime. Sous courant d'azote, on ajoute en-  
suite très progressivement 20 ml de triéthylamine dissous  
dans 50 ml de benzène. On maintient l'agitation pendant  
20 heures, puis on chauffe une heure au reflux. On essore  
le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. Le filtrat  
20 est alors évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu  
huileux obtenu est dissous dans 100 ml d'isopropanol et on  
ajoute de l'acide chlorhydrique 12N jusqu'à ce que la solu-  
tion présente une réaction acide. Le chlorhydrate de la  
dibenzo isoxazolo azépine cristallise par grattage. On re-  
25 cristallise dans l'isopropanol et on obtient 20 g de sel,  
soit 50 % de rendement ; F = 180°C. Pour le Rf et les  
constantes analytiques, voir ce composé dans l'exemple I.

Exemple III

- (γ-diméthylaminopropyl)-8 diphenyl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 8,  
30 12b(dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d])azépine (8, Ib, R =  $(CH_2)_3 -$   
 $N(CH_3)_2$  ;  $R_4=R_5=H$  ;  $R_7=R_8=C_6H_5$ ).

Stade A

5-(γ-diméthylaminopropyl)-5 dibenzo [b,f] 5H azépine.

- On met en suspension 96,5 g d'iminostilbène dans  
35 2 litres de toluène sec. On ajoute 80 g d'une suspension  
d'amidure de sodium dans le toluène sous forme d'une pâte

à 50 % et on agite à reflux du toluène pendant 8 heures. On ajoute à cette solution 53,5 g de chlorure de diméthylamino-2 éthyle fraîchement libéré de son chlorhydrate (par l'ammoniaque, puis extraction au toluène), et on

5 porte au reflux pendant 16 heures sous agitation.

Après refroidissement à température ordinaire, on ajoute 2 litres de glace, puis on décante la phase toluénique. On évapore le solvant sous pression réduite. L'huile obtenue est distillée sous vide à 160°C sous

10 2 mm. Il passe par distillation 120 g d'un produit huileux épais qui cristallise progressivement. Le rendement en produit pur est de 90 %.

#### Stade B

( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-8 diphényl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]) azépine, 8.

15

On dissout 27,8 g de la dibenzazépine du stade A et 23 g de N- $\alpha$ -chlorobenzylidène phénylhydrazine dans 200 ml de benzène sec. On porte le mélange au reflux sous courant d'azote et on ajoute goutte à goutte une solution

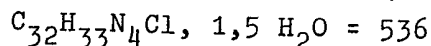
20 de 20 ml de triéthylamine dans 50 ml de benzène sec tout en maintenant l'agitation. On poursuit le chauffage au reflux pendant 24 heures. Le chlorhydrate de triéthylamine précipite quantitativement. On le sépare par filtration, on l'essore et on le rince. Les filtrats sont réunis

25 et évaporés à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 47 g d'un produit huileux qui cristallise. On le recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 31 g de produit pur, soit un rendement de 65 %.

Ce produit fond à 170°C. Il est converti en chlorhydrate qui fond à 246°C.

30

#### Analyse



|         | C     | H    | N%    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 71,70 | 6,77 | 10,43 |
| Trouvé  | 71,91 | 7,04 | 10,17 |

35 En CCM, Rf = 0,49 (solvant élution : chloroforme + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue. Les dibenzo [b,f] pyrazolidino [3,4-d] azépines

suivantes ont été obtenues selon le même mode opératoire :

- a) Le ( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-8 diphényl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (7, Ib, R =  $(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  ;  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$  ;  $\text{R}_7=\text{R}_8=\text{C}_6\text{H}_5$ ) sous  
5 forme de chlorhydrate, F > 260°C ; Rdt = 34 %.

Analyse  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{Cl}, 1 \text{ H}_2\text{O} = 513$

|         | C     | H    | N%    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 72,58 | 6,48 | 10,92 |
| Trouvé  | 72,33 | 6,63 | 10,79 |

- 10 En CCM, Rf = 0,46 (solvant : chloroforme + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

- b) Le (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 diphényl-1,3 tétrahydro-1, 3a, 8, 12b (dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (9, Ib, R =  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  ;  
15  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$  ;  $\text{R}_7=\text{R}_8=\text{C}_6\text{H}_5$ ) sous forme de chlorhydrate  
F > 260°C ; Rdt = 30,5 %.

Analyse  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{Cl}, 1,5 \text{ H}_2\text{O} = 550$

|           | C     | H    | N%    |
|-----------|-------|------|-------|
| Calculé   | 72,06 | 6,96 | 10,19 |
| 20 Trouvé | 72,29 | 6,76 | 10,15 |

- En CCM, Rf = 0,63 (solvant : chloroforme + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

- c) Le ([1'-( $\beta$ -hydroxyéthyl-4')pipérazinyl]-3 propyl)-8 diphényl-1,3 tétrahydro-1,3a,8,12b(dibenzo [b,f] pyrazolo [3,4-d]azépine (10, Ib,  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$  ;  $\text{R}_7=\text{R}_8=\text{C}_6\text{H}_5$  ;  
25  $\text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ) isolé sous forme de chlorhydrate, F = 175°C, Rdt = 31 %.

Analyse  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2, 1,5 \text{ H}_2\text{O} = 658$

|            | C     | H    | N%    |
|------------|-------|------|-------|
| 30 Calculé | 65,76 | 6,75 | 10,65 |
| Trouvé     | 65,49 | 6,82 | 10,82 |

- En CCM, Rf = 0,59 (solvant d'élution :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 5 % éthanol), révélation en U.V. : fluorescence bleue.

d) la diphényl-1,3 tétrahydro-1,3a,8,12b(dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine (6, Ib,  $R=R_4=R_5=H$ ;  $R_7=R_8=C_6H_5$ ), fondant au-dessus de  $260^{\circ}C$ , Rdt = 51 %.

Analyse  $C_{27}H_{21}N_3 = 387$

|   |         |       |      |       |
|---|---------|-------|------|-------|
| 5 |         | C     | H    | N%    |
|   | Calculé | 83,79 | 5,47 | 10,86 |
|   | Trouvé  | 83,57 | 5,45 | 10,94 |

En CCM, Rf = 0,2 (solvant : benzène 70 %,  $CH_2Cl_2$  20 %, méthanol 10 %), révélation par U.V. : fluorescence bleue.

10 e) Le ( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-1 (chloro-4' phényl)-3 tétrahydro-1,3a,8,12b(dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine (11, Ib,  $R_1=(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ;  $R_4=R_5=H$ ;  $R_7=C_6H_4-Cl(p)$ ,  $R_8=C_6H_5$ ) sous forme de chlorhydrate, F =  $215^{\circ}C$ , Rdt = 76 %.

Analyse  $C_{31}H_{32}N_4Cl_2 \cdot 1 H_2O = 561$

|    |                                                                                         |       |      |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|------|
|    |                                                                                         | C     | H    | N%   |
|    | Calculé                                                                                 | 68,44 | 6,06 | 9,98 |
|    | Trouvé                                                                                  | 68,35 | 6,15 | 9,83 |
| 20 | En CCM, Rf = 0,1 ( $CHCl_3$ + 15 % méthanol), révélation par U.V. : fluorescence bleue. |       |      |      |

#### Exemple IV

diphényl-1,3 dihydro-1,8 (dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine (12, Id,  $R=R_4=R_5=H$ ;  $R_7=R_8=C_6H_5$ ).

25 5 g de diphényl-1,3 (dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]5H azépine 6 sont dissous dans 500 ml de nitrobenzène. On chauffe la solution à  $150^{\circ}$ - $155^{\circ}C$  pendant 36 heures, puis on évapore le nitrobenzène sous pression réduite. Le résidu cristallise. On le sépare par essorage, on le

30 lave à l'éther et on le purifie par recristallisation de l'éthanol pour obtenir 3,4 g de pyrazole, soit un rendement de 68 %. Le produit fond à  $252^{\circ}C$ .

Analyse  $C_{27}H_{19}N_3 = 385,5$

|         | C     | H    | N%    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 84,10 | 4,96 | 10,92 |
| Trouvé  | 84,23 | 4,76 | 10,94 |

En CCM,  $R_f = 0,7$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 5 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

La réaction de déshydrogénation peut également être effectuée en solution dans le tétrahydrofurane par addition de chloranile (2 g de 6, 2 g de chloranile, 250 ml de THF). On porte à l'ébullition pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu sec par de la lessive de potasse. La phase aqueuse est épuisée au chloroforme. On évapore ensuite le chloroforme. Le pyrazole cristallise quantitativement. On le recristallise de l'éthanol.

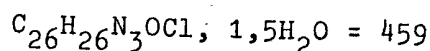
Les constantes physiques sont identiques à celles du produit obtenu par déshydrogénation par le nitrobenzène.

#### Exemple V

( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-8 phényl-3 (dibenzo[b,f]isoxazolo [4,5-d] 8H azépine (18, Ic,  $R = (\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  ;  $R_4 = R_5 = \text{H}$  ;  $R_7 = \text{C}_6\text{H}_5$ ).

2 g de la dibenzo[b,f]isoxazolo [4,5-d] tétrahydroazépine 16 sont dissous dans 100 ml de toluène sec. On ajoute 1 g d'amidure de sodium et on maintient la suspension sous agitation tout en chauffant 10 heures au reflux du solvant. On ajoute alors une solution de 7 mmoles de chlorure de N,N'-diméthylaminopropyle (libéré de son chlorhydrate par l'ammoniaque et extrait au benzène) dans le benzène et on porte le mélange au reflux pendant 20 heures. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'eau et on épuise la phase benzénique à deux reprises par 25 ml d'acide chlorhydrique à 18 %. Les extraits acides sont neutralisés par du carbonate solide et la base est extraite au chlorure de méthylène. La base cristallise. On la dissout dans un minimum d'isopropanol et on ajoute une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther. Le chlorhydrate précipite. On recristallise dans l'isopropanol ; Rdt = 40% ;  $F = 210^\circ$ .

22

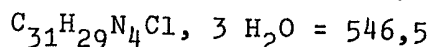
Analyse

|         | C     | H    | N%   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 68,03 | 6,38 | 9,16 |
| Trouvé  | 67,62 | 6,75 | 8,83 |

5 En CCM, Rf = 0,27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

Selon le même procédé, on a obtenu :

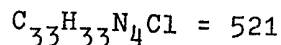
1°) la (β-diméthylaminoéthyl)-8 diphényl-1,3 dihydro-1,8 (dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine 13, Id, R=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H ; R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) sous forme de chlorhydrate ; Rdt = 30 % (sublimation à 250°C).

Analyse

|           | C     | H    | N%    |
|-----------|-------|------|-------|
| Calculé   | 68,19 | 6,40 | 10,26 |
| 15 Trouvé | 68,58 | 6,56 | 9,95  |

En CCM, Rf = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

2°) La (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 diphényl-1,3 dihydro-1,8(dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]azépine (15, Id, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H, R = CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), sous forme de chlorhydrate, F = 210°C, Rdt = 43%.

Analyse

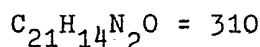
|           | C     | H    | N%    |
|-----------|-------|------|-------|
| Calculé   | 76,07 | 6,38 | 10,75 |
| 25 Trouvé | 75,80 | 6,63 | 10,43 |

En CCM, Rf = 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

De la même manière, au départ des dibenzo isoxazolo azépines Ia de l'exemple I, on obtient respectivement :

30 3°) La phényl-3 (dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d]) 8H azépine (16, Ic, R=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H ; R<sub>7</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), qui fond à 208°C, Rdt = 60 %.

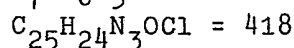
23

Analyse

|         | C     | H    | N%   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 81,36 | 5,55 | 9,04 |
| Trouvé  | 81,52 | 5,25 | 8,80 |

En CCM, Rf = 0,85 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 5 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence brune.

4°) La (β-diméthylaminoéthyl)-8 phényl-3 (dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d]) 8H azépine (17, Ic, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H ; R<sub>7</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Analyse

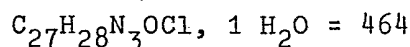
10

|         | C     | H    | N%    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 71,83 | 5,79 | 10,05 |
| Trouvé  | 71,34 | 6,20 | 9,75  |

En CCM, Rf = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

15

5°) La (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-8 phényl-3 (dibenzo [b,f]isoxazolo [3,4-d]) 8H azépine (19, Ic, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H ; R<sub>7</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R=CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), sous forme de chlorhydrate, F = 225°C, Rdt = 32 %.

Analyse

20

|         | C     | H    | N%   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 69,89 | 6,52 | 9,06 |
| Trouvé  | 69,44 | 6,93 | 8,87 |

En CCM, Rf = 0,32 (solvant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

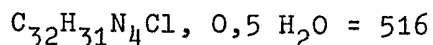
25 Exemple VI

(γ-diméthylaminopropyl)-8-diphényl-1,3 dihydro-1,8 (dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d])azépine (14, Id, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H ; R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

On dissout 0,5 g de la dibenzopyrazolo 5H azépine 7 dans 250 ml de nitrobenzène et on chauffe la solution au bain d'huile sous agitation pendant 36 heures à 150-155°C. On distille ensuite le nitrobenzène sous pression réduite. Le produit déshydrogéné cristallise. On le re-



dissout dans le minimum d'isopropanol, on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide ; le chlorhydrate cristallise. On le sépare par essorage, puis on le recrystallise de l'isopropanol. Le produit pur fond à 245°C, Rdt = 60 %.

Analyse

|         | C     | H    | N%    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 74,48 | 6,25 | 10,86 |
| Trouvé  | 74,40 | 6,55 | 10,64 |

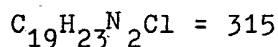
10 En CCM, Rf = 0,3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 15 % éthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence bleue.

Selon le même procédé, on peut obtenir les dibenzo [b,f]pyrazolo [3,4-d]dihydroazépines (Id) et les dibenzo [b,f]isoxazolo [4,5-d]8H azépines (Ic).

15 Préparation des matières premières déjà connues dans la littérature

1-(γ-diméthylaminopropyl)-5 dibenzo [b,f]5H azépine, 21

19,3 g d'iminostilbène sont dissous dans 600 ml de toluène sec. On ajoute 3,9 g d'amidure de sodium et on maintient la suspension sous agitation tout en chauffant 10 h au reflux du solvant. On ajoute alors une solution de 0,1 mole de chlorure de N,N-diméthyl-aminopropyle (libéré du chlorhydrate par l'ammoniaque et extrait au benzène) dans le benzène et on porte le mélange au reflux pendant 20 heures. Après refroidissement, on ajoute 250 ml d'eau et on épuise la phase benzénique à trois reprises avec 100 ml d'acide chlorhydrique à 18 %. Les extraits acides sont neutralisés au carbonate de potassium solide et la base est extraite au chlorure de méthylène. Le solvant est séché sur sulfate de sodium, puis évaporé sous pression réduite. La base cristallise. Elle est dissoute dans le minimum d'isopropanol. On ajoute une solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre. Le chlorhydrate précipite. On recrystallise dans l'isopropanol : 20 g ; Rdt = 71 % ; F = 175°C.

Analyse

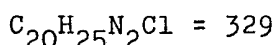
|         | C     | H    | N%   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 72,44 | 7,36 | 8,89 |
| Trouvé  | 72,60 | 7,42 | 9,07 |

5 En CCM, Rf = 0,37 (CHCl<sub>3</sub> + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune.

De la même façon, on obtient :

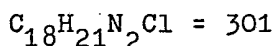
- la (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine ; 22  
F = 204°C sous forme de chlorhydrate ; Rdt = 55 %

10

Analyse

|         | C     | H    | N%   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 73,01 | 7,66 | 8,52 |
| Trouvé  | 72,99 | 7,69 | 8,47 |

15 En CCM, Rf = 0,40 (CHCl<sub>3</sub> + 15 % méthanol) ;  
révélation par U.V. : fluorescence jaune ;  
- la (β-diméthylaminoéthyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine ; 20  
sous forme de chlorhydrate F = 186°C ; Rdt = 86 %

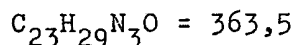
Analyse

|            | C     | H    | N%   |
|------------|-------|------|------|
| 20 Calculé | 71,82 | 7,03 | 9,31 |
| Trouvé     | 71,69 | 7,04 | 9,32 |

En CCM, Rf = 0,45 (CHCl<sub>3</sub> + 15 % méthanol) ; révélation par U.V. : fluorescence jaune

25 - la (1'-[β-hydroxyéthyl-4')pipérazinyl]-3 propyl)-5 dibenzo[b,f]5H azépine, par condensation de l'iminostilbène sodé avec le bromo-1 chloro-3 propane, suivie de celle de la N-β-acétoxyéthylpipérazine, puis saponification du chlorhydrate obtenu ; F = 100°C ; dichlorhydrate, F = 230°C

30

Analyse (base)

|         | C     | H    | N%    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 75,99 | 7,98 | 11,55 |
| Trouvé  | 76,11 | 7,89 | 11,69 |

ETUDE DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES  
DES COMPOSES SELON L'INVENTION :

A. ETUDE TOXICOLOGIQUE

TOXICITE AIGUE CHEZ LA SOURIS

5 a) Matériel et méthode

Les produits ont été administrés par voie intrapéritonéale à des souris femelles dont le poids variait de 18 à 30 g.

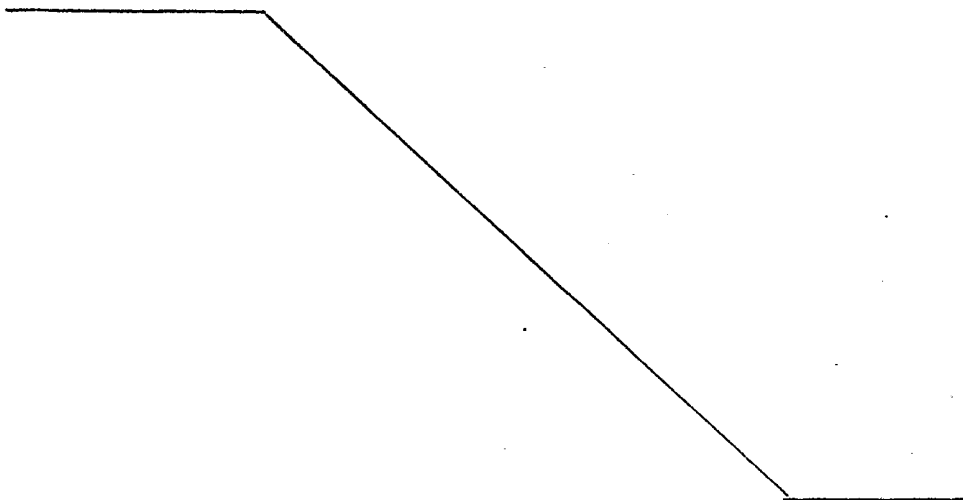
10 Les animaux injectés ont été maintenus dans une salle thermostatée, nourris et abreuvés à volonté.

La mortalité a été relevée à 1 heure, 4 heures, 24 heures et 48 heures.

b) Résultats

15 Les résultats des essais de toxicité aiguë chez la Souris, qui sont rapportés dans les tableaux qui suivent, témoignent donc de la très grande tolérance des animaux éprouvés vis-à-vis d'un nombre très représentatif des substances selon l'invention.

20 Les résultats obtenus dans les essais de toxicité à moyen terme chez le Rat et de toxicité cardiovasculaire chez le Chien font également apparaître une très grande innocuité des substances selon l'invention, comme en témoignent plus particulièrement les résultats obtenus avec l'un des représentants des classes de produits revendiqués,  
25 celui de l'exemple I.



27  
TOXICITE AIGUE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg                | Nombre<br>Souris       | Mortalité<br>en 1 heure | Mortalité<br>en 48 h. | Mortalité<br>%           | DL 50<br>mg/kg |
|----------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| <u>3</u>       | 100<br>150<br>200<br>250     | 5<br>5<br>5<br>5       | 0<br>0<br>2<br>5        | 0<br>0<br>2<br>5      | 0<br>0<br>40<br>100      | 200            |
| <u>8</u>       | 5<br>50<br>100<br>150<br>250 | 5<br>5<br>5<br>3<br>5  | 0<br>0<br>0<br>1<br>0   | 0<br>0<br>0<br>1<br>0 | 0<br>0<br>0<br>20<br>0   | > 250          |
| <u>2</u>       | 10<br>50<br>75<br>100<br>200 | 5<br>10<br>5<br>5<br>5 | 0<br>0<br>0<br>3<br>4   | 0<br>0<br>0<br>3<br>5 | 0<br>0<br>0<br>60<br>100 | 95             |
| <u>7</u>       | 250<br>500<br>900            | 10<br>5<br>2           | 0<br>0<br>1             | 0<br>0<br>1           | 0<br>0<br>0              | > 500          |
| <u>4</u>       | 100<br>300                   | 5<br>4                 | 0<br>4                  | 0<br>4                | 0<br>100                 | 175            |
| <u>2</u>       | 150<br>300                   | 5<br>5                 | 0<br>0                  | 0<br>0                | 0<br>0                   | > 300          |
| <u>6</u>       | 500<br>750                   | 5<br>5                 | 0<br>0                  | 0<br>0                | 0<br>0                   | > 750          |
| <u>12</u>      | 125<br>250                   | 5<br>5                 | 0<br>0                  | 0<br>0                | 0<br>0                   | > 250          |
| <u>1</u>       | 50<br>100                    | 5<br>5                 | 0<br>0                  | 0<br>0                | 0<br>0                   | > 100          |

TOXICITE AIGUE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg             | Nombre<br>Souris | Mortalité<br>en<br>1 heure | Mortalité<br>en<br>48 heures | Mortalité<br>%         | DL/50<br>mg/kg |
|----------------|---------------------------|------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|
| <u>21</u>      | 50<br>75<br>125<br>250    | 4<br>5<br>5<br>5 | 0<br>0<br>5<br>5           | 0<br>0<br>5<br>5             | 0<br>0<br>100<br>100   | 100            |
| <u>20</u>      | 50<br>100<br>200          | 9<br>5<br>5      | 0<br>3<br>5                | 0<br>3<br>5                  | 0<br>60<br>100         | 75             |
| <u>22</u>      | 25<br>50<br>100           | 5<br>5<br>5      | 0<br>0<br>4                | 0<br>1<br>5                  | 0<br>20<br>100         | 75             |
| <u>11</u>      | 250<br>450<br>1000        | 5<br>5<br>5      | 0<br>0<br>0                | 0<br>0<br>0                  | 0<br>0<br>0            | >1000          |
| <u>5</u>       | 75<br>125<br>200<br>250   | 5<br>5<br>5<br>5 | 1<br>2<br>5<br>5           | 1<br>2<br>5<br>5             | 20<br>40<br>100<br>100 | 125            |
| <u>10</u>      | 200<br>300<br>750<br>1500 | 5<br>5<br>5<br>1 | 0<br>0<br>0<br>0           | 0<br>0<br>0<br>1             | 0<br>0<br>0<br>0       | >750           |

29  
TOXICITE AIGUE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg | Nombre<br>Souris | Mortalité<br>en<br>1 heure | Mortalité<br>en<br>48 heures | Mortalité<br>% | DL/50<br>mg/kg |
|----------------|---------------|------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| <u>16</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | >1000          |
|                | 100           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 250           | 5                | 0                          | 1                            | 20             |                |
|                | 500           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 1000          | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
| <u>18</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | 225            |
|                | 100           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 150           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 200           | 5                | 5                          | 5                            | 100            |                |
|                | 250           | 5                | 4                          | 5                            | 100            |                |
| <u>17</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | 175            |
|                | 100           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 150           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 200           | 5                | 5                          | 5                            | 100            |                |
|                | 250           | 5                | 4                          | 5                            | 100            |                |
| <u>19</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | 175            |
|                | 100           | 10               | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 250           | 5                | 1                          | 3                            | 60             |                |
|                | 500           | 5                | 5                          | 5                            | 100            |                |
| <u>14</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | 200            |
|                | 100           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 250           | 5                | 2                          | 4                            | 80             |                |
|                | 500           | 5                | 3                          | 5                            | 100            |                |
| <u>13</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | 350            |
|                | 100           | 10               | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 250           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 400           | 5                | 3                          | 3                            | 60             |                |
|                | 750           | 5                | 2                          | 5                            | 100            |                |
| <u>15</u>      | 50            | 5                | 0                          | 0                            | 0              | 175            |
|                | 100           | 5                | 0                          | 0                            | 0              |                |
|                | 250           | 5                | 2                          | 4                            | 80             |                |
|                | 300           | 5                | 0                          | 4                            | 80             |                |

TOXICITE A MOYEN TERME CHEZ LE RAT

Cette étude a eu pour but de rechercher les effets éventuels du composé 2 sur les différents paramètres biologiques hématologiques et histologiques du rat après traitement per os à raison de 2, 10 et 50 mg/kg pendant 5 semaines.

Les résultats obtenus n'ont révélé aucune modification de ces paramètres.

Aucune mortalité n'a été relevée au cours de ces essais.

TOXICITE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE CHIEN

L'étude du composé 2 a été effectuée sur 7 chiens anesthésiés à des doses allant de 4 à 20 mg/kg en perfusion lente.

Aux doses les plus faibles 4, 5, 10 mg/kg, les paramètres cardiovasculaires étudiés (pression artérielle périphérique, pression ventriculaire gauche, électrocardiogramme, etc.) ne sont pas modifiés 30 minutes après l'injection.

Les essais menés comparativement à l'imipramine (DCI) confirment une plus faible toxicité du composé 2. Plus particulièrement, il faut noter le retour vers les valeurs de départ des paramètres enregistrés, dès l'arrêt de l'injection, ce qui laisse préjuger d'une faible fixation cardiaque alors que cette propriété n'a pas été constatée avec l'imipramine.

Ces composés seraient donc doués d'une toxicité sur le système cardiovasculaire beaucoup plus faible que l'imipramine considérée comme l'antidépresseur de référence.

B. ETUDE DE L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUEI. Etude de l'activité antidépressive1. Hypothermie réserpiniquea) Méthode

Les souris reçoivent 17 heures avant l'administration des produits à étudier, la réserpine par voie intrapéritonéale, à raison de 5 mg/kg, qui donne des ré-

sultats reproductibles et homogènes.

On note ensuite les températures témoins (réserpine), puis les températures 1, 2, 3 et 4 heures après l'administration des produits étudiés.

5 L'hypothermie à la réserpine par cette technique est importante, de l'ordre de 15°C.

Les animaux sont répartis en lots de 4 animaux et reçoivent par voie intrapéritonéale la réserpine à une dose de 5 mg/kg. 17 heures après cette injection, on  
10 mesure la température corporelle de l'animal à l'aide d'une sonde thermocouple introduite dans le rectum ; chaque lot reçoit ensuite la substance par voie intrapéritonéale. Le lot témoin reçoit la même quantité de solvant et par la même voie. La température corporelle  
15 est ensuite mesurée toutes les heures pendant 4 heures.

b) Expression des résultats

Les résultats sont rassemblés dans un tableau récapitulatif où sont indiqués :

- la température moyenne pour chaque lot relevée  
20 17 heures après l'injection de la réserpine,
- la moyenne des variations de température pour chaque lot relevées 1, 2, 3 et 4 heures après l'injection de la substance étudiée,
- la somme des variations de températures pendant  
25 4 heures,
- le pourcentage d'augmentation de la température pour chaque produit par rapport aux témoins.

c) Interprétation des résultats

La réserpine administrée par voie intrapéritonéale  
30 à raison de 5 mg/kg produit chez la Souris une hypothermie importante d'environ 15°C (37°C à 22°C).

Les produits retenus entraînent une augmentation de température après 4 heures, supérieure ou égale à 70 % de la température moyenne des témoins (le lot des témoins  
35 comprenait 23 souris).

Les produits les plus actifs présentent une activité antiréserpine importante à la dose de 50 mg/kg.

Toutes les substances présentent une activité supérieure à celle de l'amineptine, prise comme substance de comparaison.



ACTIVITE ANTIRESERPINE : HYPOTHERMIE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg | Température<br>T = 0 | T=1h | T=2h | T=3h | T=4h | Augmentation<br>de température<br>en 4 h | % d'augmentation<br>par rapport<br>aux témoins |
|----------------|---------------|----------------------|------|------|------|------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <u>3</u>       | 50            | 21°3                 | +2,6 | +0,9 | +0,9 | +0,1 | + 4,5                                    | 125                                            |
| <u>2</u>       | 5             | 22°2                 | +1,4 | +1,6 | +0,7 | +1,4 | +5,1                                     | 155                                            |
| <u>7</u>       | 100           | 22°8                 | +2,8 | +1,1 | +0,7 | +0,1 | +4,5                                     | 125                                            |
| <u>9</u>       | 50            | 22°3                 | +1,7 | +0,8 | +0,6 | +0,1 | +3,2                                     | 60                                             |
| <u>6</u>       | 150           | 22°3                 | +1,9 | +0,7 | +0,6 | +0,4 | +3,6                                     | 80                                             |
| <u>12</u>      | 50            | 22°3                 | +1,1 | +0,4 | +0,3 | +0,4 | +2,2                                     | 10                                             |
| <u>1</u>       | 15            | 22°4                 | +1,3 | +0,5 | +0,4 | +0,7 | +2,9                                     | 45                                             |
| Témoin         |               | 23°                  | +1,2 | +0,5 | +0,2 | +0,1 | +2                                       |                                                |

ACTIVITE ANTIRESERPINE : HYPOTHERMIE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg | Température<br>T = 0 | T=1h  | T=2h | T=3h | T=4h | Augmentation<br>de température en 4 h | % d'augmentation par<br>rapport aux<br>témoins |
|----------------|---------------|----------------------|-------|------|------|------|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| <u>21</u>      | 50            | 22°4                 | + 2   | -0,1 | +0,2 | +0,5 | + 2,6                                 | 30                                             |
| <u>20</u>      | 50            | 22°6                 | + 5,1 | +2,7 | +2   | +1   | +10,8                                 | 440                                            |
| <u>22</u>      | 25            | 22°6                 | + 1,8 | +0,5 | +1   | +0,4 | +3,7                                  | 85                                             |
| <u>11</u>      | 150           | 23°                  | + 2,1 | +0,4 | +0,5 | +0,7 | +3,7                                  | 85                                             |
| <u>10</u>      | 150           | 22°4                 | + 1,7 | +2,4 | +1,4 | +0,6 | +6,1                                  | 205                                            |
| Témoin         |               | 23°                  | + 1,2 | +0,5 | +0,2 | +0,1 | +2                                    |                                                |

ACTIVITE ANTIRESERPINE : HYPOTHERMIE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg | Température<br>T = 0 | T=1h | T=2h | T=3h | T=4h | Augmentation<br>de température<br>en 4 h | % d'augmentation<br>par rapport aux<br>témoins |
|----------------|---------------|----------------------|------|------|------|------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <u>18</u>      | 50            | 22°5                 | +2,8 | 0    | -0,3 | 0    | + 2,5                                    | 25                                             |
|                | 150           | 22°3                 | +1,6 | +1,9 | +2,1 | -0,1 | + 5,5                                    | 175                                            |
| <u>17</u>      | 50            | 22°8                 | +1,4 | +0,8 | -0,6 | -0,1 | + 1,5                                    | 0                                              |
|                | 150           | 22°6                 | +2,5 | +5,2 | +0,7 | -0,4 | + 8                                      | 300                                            |
| <u>19</u>      | 150           | 22°8                 | +3,4 | +0,7 | +0,7 | -0,6 | + 4,2                                    | 110                                            |
| <u>14</u>      | 150           | 22°6                 | +1,5 | +0,6 | +0,6 | +0,1 | + 2,8                                    | 40                                             |
| <u>13</u>      | 200           | 21°5                 | +1,9 | +1   | +0,5 | 0    | + 3,4                                    | 70                                             |
| Témoin         |               | 23°                  | +1,2 | +0,5 | +0,2 | +0,1 | + 2                                      | 0                                              |
| Amineptine     | 80            | 22°                  | +1,5 | +1,6 | +1   | +0,1 | + 4,2                                    |                                                |

2. Méthode à la tétrabénazine

On a également étudié les propriétés protectrices des substances envers les effets (hypothermie et ptosis) de la tétrabénazine injectée par voie intraveineuse à la dose de 32 mg/kg. Ce test permet de révéler également une activité antidépressive avec l'avantage d'une lecture plus rapide qu'avec la réserpine.

Les produits sont injectés 30 minutes avant l'administration de tétrabénazine.

Les températures sont relevées aux temps : 0, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes et 120 minutes..

α. Hypothermie à la tétrabénazine

1. Mode opératoire

Les souris sont réparties par lots de 5.

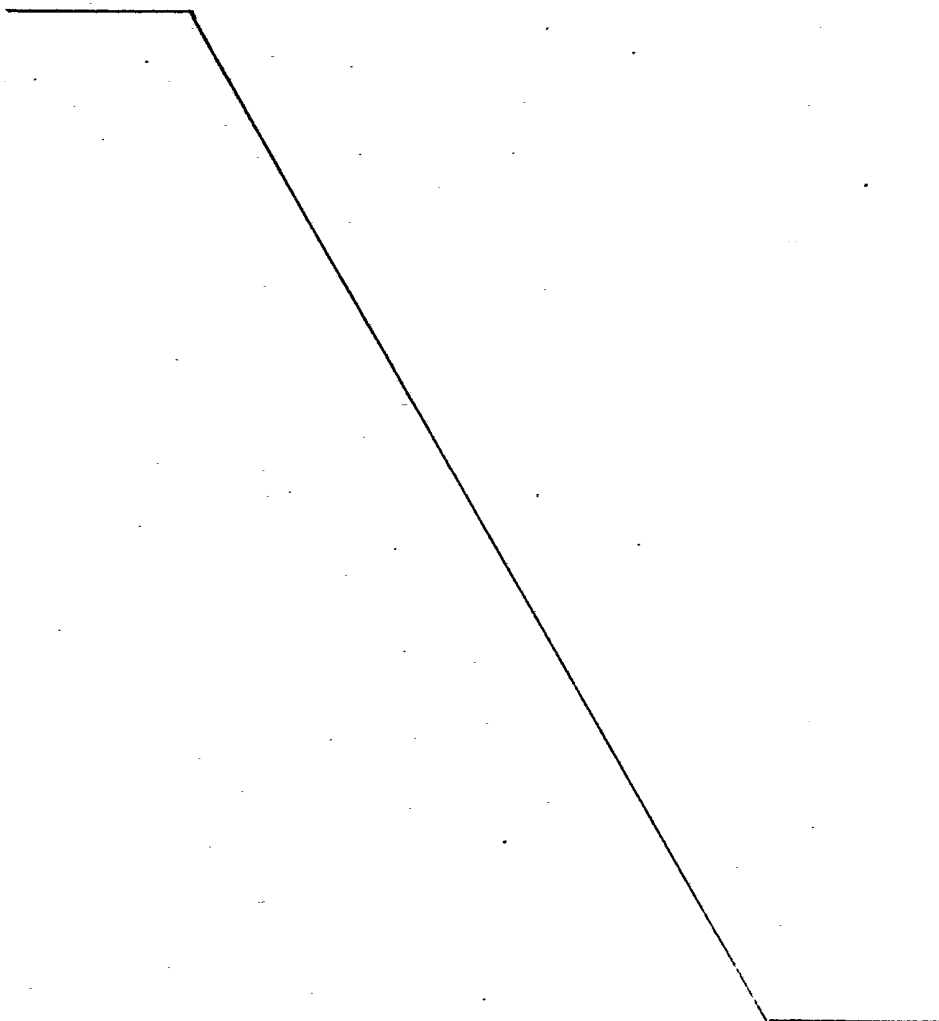
- 5 On administre les produits à étudier en intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection intraveineuse de tétrabénazine à raison de 32 mg/kg.

Les températures sont relevées avant l'injection de tétrabénazine, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes et 120 minutes après.

- 10 Le lot témoin comprend 20 souris.

2. Résultats

Les résultats apparaissent dans le tableau ci-joint.



HYPOTHERMIE A LA TETRABENAZINE

| Composés<br>N° | Dose<br>mg/kg | Température<br>30 minutes<br>après administration<br>du produit<br>(°C) | Température après tétrabénazine |               |               |                |       | %<br>de<br>protection |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------|----------------|-------|-----------------------|
|                |               |                                                                         | 30<br>minutes                   | 60<br>minutes | 90<br>minutes | 120<br>minutes | Total |                       |
| <u>3</u>       | 50            | 34,4                                                                    | -0,9                            | -1,2          | -2,6          | -0,4           | -5,1  | 40                    |
| <u>2</u>       | 5             | 37,6                                                                    | -3,2                            | -2,6          | -1,3          | -1,3           | -8,3  | 3                     |
| <u>7</u>       | 100           | 35,3                                                                    | -3,2                            | -1,3          | -1            | -0,8           | -6,3  | 26                    |
| <u>20</u>      | 50            | 35,6                                                                    | -3,1                            | -0,2          | -0,3          | -1             | -4,6  | 46                    |
| <u>22</u>      | 25            | 32,5                                                                    | -3,5                            | -0,1          | -0,6          | -0,1           | -4,3  | 50                    |
| <u>10</u>      | 150           | 34                                                                      | -1,7                            | -1,9          | +0,6          | -1             | -4    | 53                    |
| <u>18</u>      | 50            | 35,2                                                                    | -3,1                            | -1,8          | -1,9          | -1,1           | -7,9  | 8                     |
| <u>13</u>      | 200           | 35,6                                                                    | -3,4                            | -1,9          | -1,1          | -0,9           | -7,3  | 15                    |
| Témoin         |               | 37                                                                      | -3,4                            | -2,6          | -1,9          | -0,7           | -8,6  |                       |
| Amineptine     | 80            | 36,1                                                                    | -1,8                            | -1,8          | -1,1          | -0,2           | -4,2  | 51                    |

## 8. Ptosis à la tétrabénazine

### 1. Mode opératoire

Les souris sont réparties par lots de 5.

On administre les produits à étudier en intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection intraveineuse de tétrabénazine à raison de 32 mg/kg.

Le ptosis est noté avant l'injection de tétrabénazine, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes et 120 minutes après.

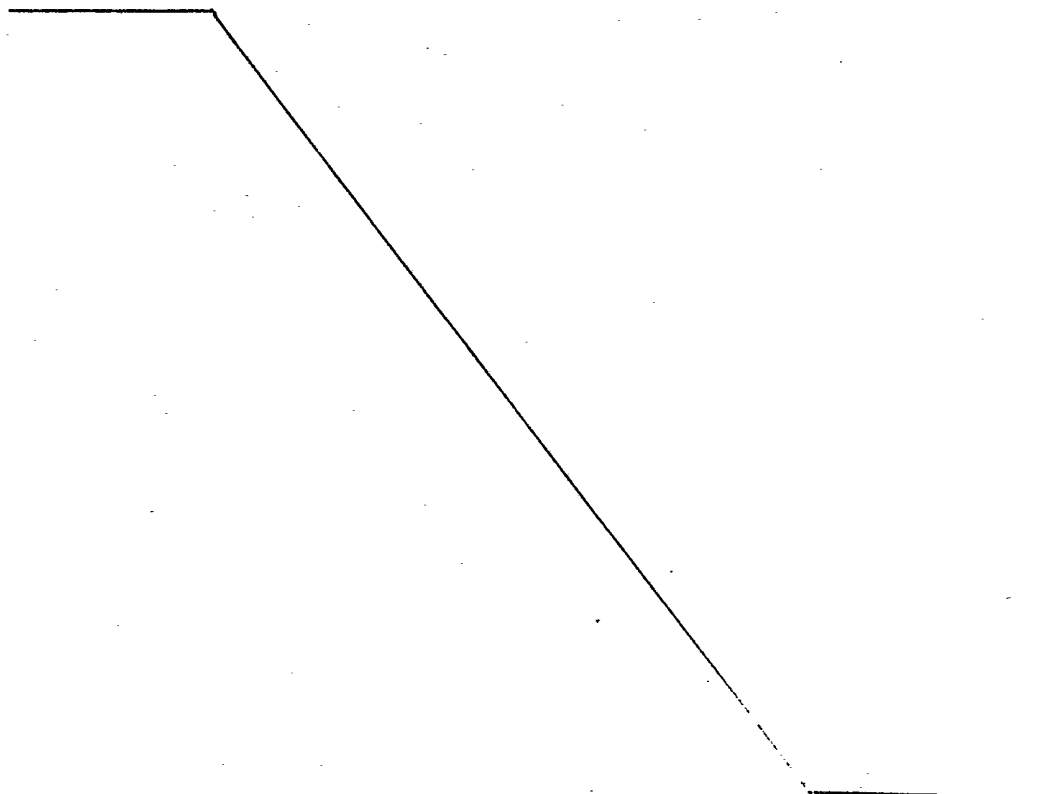
10 On a adopté la notation suivante :

- 0 : pour un oeil ouvert,
- 1 : pour un oeil fermé au quart,
- 2 : pour un oeil fermé à moitié,
- 3 : pour un oeil fermé aux trois-quarts,
- 15 - 4 : pour un oeil fermé complètement.

Le lot témoin comprend 20 souris.

### 2. Résultats

Les résultats apparaissent dans le tableau ci-joint.



PTOSIS A LA TETRABENAZINE

| Composé<br>N° | Dose<br>mg/kg | Ptosis<br>T = 0 | Ptosis<br>30<br>minutes | Ptosis<br>60<br>minutes | Ptosis<br>90<br>minutes | Ptosis<br>120<br>minutes | Total | % de<br>protection |
|---------------|---------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|--------------------|
| <u>3</u>      | 50            | 0               | 1,6                     | 5,2                     | 6,8                     | 6,8                      | 20,4  | 32                 |
| <u>2</u>      | 5             | 0               | 4,8                     | 7,8                     | 8                       | 8                        | 28,6  | 5                  |
| <u>7</u>      | 100           | 0               | 3,8                     | 7                       | 7                       | 8                        | 25,8  | 14                 |
| <u>20</u>     | 50            | 0               | 2,2                     | 3,4                     | 3,2                     | 3,6                      | 12,2  | 60                 |
| <u>22</u>     | 25            | 0               | 5,6                     | 6,8                     | 6,8                     | 7,6                      | 26,8  | 11                 |
| <u>10</u>     | 150           | 0               | 1                       | 6                       | 5,8                     | 8                        | 20,8  | 31                 |
| <u>18</u>     | 50            | 0               | 3,6                     | 5,8                     | 6,4                     | 7,2                      | 23    | 24                 |
| <u>19</u>     | 100           | 0               | 5                       | 6,3                     | 6,7                     | 7,3                      | 25,3  | 16                 |
| <u>13</u>     | 200           | 0               | 4                       | 6,8                     | 7,6                     | 7,5                      | 25,9  | 14                 |
| Témoin        |               | 0               | 6,6                     | 7,6                     | 8                       | 8                        | 30,2  |                    |

## II. Etude de l'activité analgésique (technique à la phénylbenzoquinone).

Ce test consiste à rechercher une éventuelle protection vis-à-vis des crampes ou contorsions abdominales provoquées chez la Souris par injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone.

Les souris sont réparties au hasard par lots de 4 dans des cristallisoirs.

Le composé 2 a été injecté par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant l'injection de la phénylbenzoquinone.

Les crampes abdominales sont comptées pour chaque souris pendant 30 minutes à partir de la quinzième minute qui suit l'injection de l'agent algogène.

### 15 Résultats

|    | Composé <u>2</u><br>mg/kg/IP | phénylbenzoquinone<br>en mg/kg/IP | Nombre de<br>crampes en<br>30 minutes | % de<br>protection |
|----|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| 20 | 0                            | 10                                | 140                                   | 0                  |
|    | 20                           | 10                                | 35                                    | 70                 |
|    | 50                           | 10                                | 0                                     | 100                |

25 Le composé 2 possède une action protectrice importante envers le syndrome douloureux à la phénylbenzoquinone.

## III. Etude de l'action sur le système nerveux autonome.

### Etude de l'action spasmolytique.

#### 30 a) Méthode

Les essais ont été effectués sur l'Iléon de cobaye maintenu en survie dans une solution de Tyrode oxygénée et thermostabilisée à 37°C suivant la méthode de MAGNUS.



L'action spasmolytique du composé 2 a été étudiée en opposition avec les propriétés spasmogènes de l'acétylcholine, du chlorure de baryum, de l'histamine et de la sérotonine.

5 b) Résultats

1°) Effet anticholinergique

Ces essais ont été effectués sur six préparations. L'effet inhibiteur du composé 2 a été recherché à l'encontre des propriétés contractuantes de l'acétylcholine  
10 utilisée à la concentration de  $3 \text{ à } 6 \times 10^{-5}$  mg/ml pour une cuve de 30 ml.

La DE 50 déterminée sur ces six préparations est de  $5 \times 10^{-4}$  mg/ml.

2°) Effet antichlorure de baryum

15 Ces essais ont été effectués sur douze préparations. Six ont été utilisées pour la recherche d'inhibition de la contraction barytique dite curative, les six autres pour les essais dits "préventif baryum".

La concentration de  $\text{BaCl}_2$  utilisée comme agent  
20 contracturant est de  $6 \times 10^{-2}$  mg/ml.

Le composé 2 entraîne une inhibition de 50 % de l'effet spasmogène pour une concentration de  $5 \times 10^{-4}$  mg/ml lors des essais préventifs et de  $1 \times 10^{-3}$  mg/ml lors des essais curatifs.

3°) Effet antihistaminique

25 Ces essais ont été pratiqués sur cinq préparations. L'histamine a été utilisée à la concentration de  $0,5 \text{ à } 3 \times 10^{-5}$  mg/ml.

La DE 50 du composé 2 envers le spasme provoqué par l'histamine se situe aux environs de  $5 \times 10^{-5}$  mg/ml.

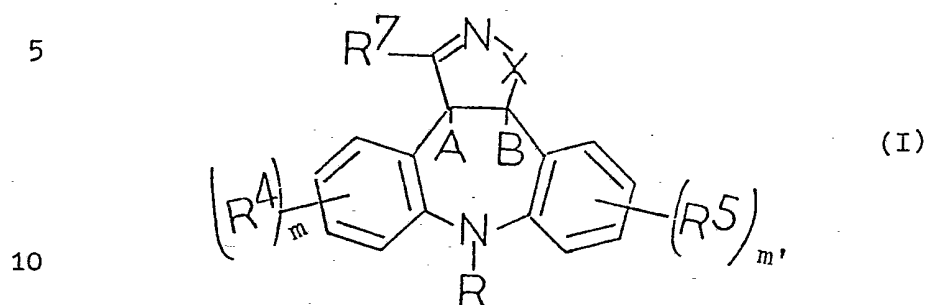
30 4°) Effet antisérotonine

Quatre essais ont été pratiqués envers l'effet contracturant de la sérotonine utilisée à la concentration de  $3 \times 10^{-4}$  mg/ml.

La DE 50 du composé 2 se situe entre  $9 \times 10^{-5}$  mg/  
35 ml et  $2 \times 10^{-4}$  mg/ml.

# REVENDECATIONS

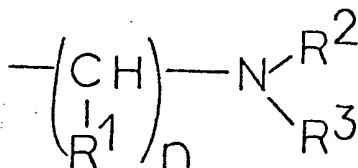
1 - Des composés tétracycliques de dibenzazépine répondant à la formule générale I



dans laquelle :

- A et B symbolisent 2 atomes d'hydrogène ou une double liaison carbone-carbone ;
- 15 - X représente de l'oxygène ou le groupe N-R<sub>8</sub> (R<sub>8</sub> étant un radical phényle ou phényle substitué par un, deux ou trois substituants, ou un radical alcoyle inférieur) ;
- R est soit une chaîne aminoalcoylène, ramifiée ou non, de structure :

20



25

dans laquelle R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, et n un nombre entier variant de 1 à 5,

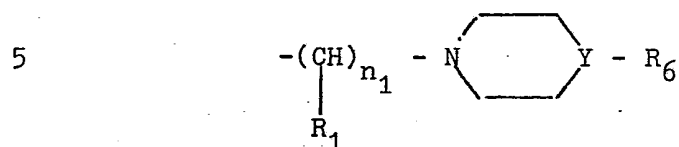
- 30 soit de l'hydrogène, sauf lorsque, simultanément, A, B, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent de l'hydrogène, R<sub>7</sub> est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényle ;

- R<sub>2</sub> représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur ;
- 35

- $R_3$  représente de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aralcoyle inférieur ou alcényle inférieur, ou bien  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble, forment une chaîne alcoylène ayant de 2 à 6 atomes de carbone, éventuellement interrompue par 1 ou 2 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par un oxygène, un soufre et le radical  $N-R_6$  ( $R_6$  est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical hydroxyalcoyle inférieur, un radical alcoxyalcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur) ;
- $R_4$  et  $R_5$ , distinctement l'un de l'autre, sont de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoxy inférieur, un groupement alcoylènedioxy, un hydroxy, un radical thio, un radical alcoyl thio inférieur, un radical trichlorométhoxy, un radical trifluorométhoxy, un radical trifluorométhyl thio, un radical amino, un radical alcoylamino inférieur, un radical arylamino, un radical alcoylamino sulfonyle inférieur, un radical morpholino sulfonyle, un radical aminosulfonyle, un cyano, un nitro, un carboxy, un radical alcoyloxy-carbonyl, un groupe carbonamido, un sulfinyle, un sulfonyle, un radical formyle ou un radical acyle inférieur ;
- $R_7$  est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical  $R_4$  ;
- $m$  et  $m'$ , distinctement l'un de l'autre, varient de 1 à 3.

2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés par la formule I dans laquelle A et B ont les significations sus-indiquées ;  $R_4$  et  $R_5$  sont de l'hydrogène ou représentent 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi les alcoyle inférieur, halogénure, trifluorométhyle, alcoxy inférieur, amino et alcoyloxy-carbonyle ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou N-phényle ou N-phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants, tels que ceux définis en rapport avec  $R_4$  et  $R_5$  ;  $R_7$  est un radical alcoyle inférieur, un radical phényle ou un radical phé-

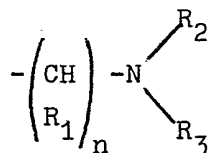
nyle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi ceux qui ont été définis à propos de  $R_4$  et  $R_5$ , et R est de l'hydrogène ou un groupe



dans lequel  $n_1$  vaut 1, 2 ou 3,  $R_1$  étant de l'hydrogène ou un radical méthyle ; Y est un atome d'azote ou d'oxygène et  $R_6$  est de l'hydrogène, un radical alcoyl inférieur, un radical hydroxy-alcoyle inférieur, un radical alcoxy-alcoyle inférieur ou acyloxyalcoyle inférieur.

3 - Des composés selon la revendication 1 et caractérisés par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou  $\text{N-C}_6\text{H}_5$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont de l'hydrogène ;  $R_7$  est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est de l'hydrogène.

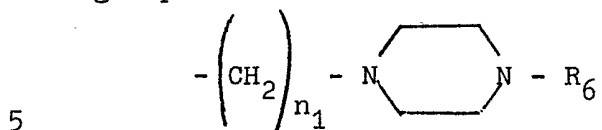
4 - Des composés selon la revendication 1 et caractérisés par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe NH ou  $\text{N-C}_6\text{H}_5$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont de l'hydrogène ;  $R_7$  est de l'hydrogène ou un groupe phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe de structure



dans laquelle n varie de 2 à 5, avec au plus un seul des  $R_1$  étant un méthyle, les autres étant de l'hydrogène ; et  $R_2$  et  $R_3$  sont des groupes méthyle ou éthyle.

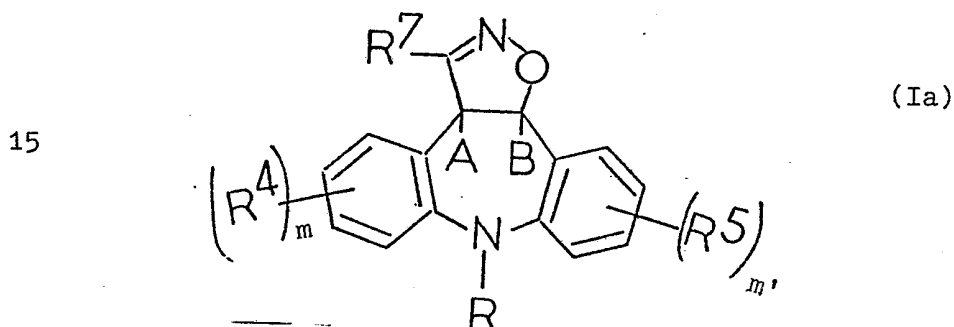
5 - Des composés selon la revendication 1 et caractérisés par la formule générale I dans laquelle A, B ont les significations sus-indiquées ; X est de l'oxygène, un groupe N-alcoyle inférieur ou  $\text{N-C}_6\text{H}_5$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont de l'hydrogène ;  $R_7$  est de l'hydrogène ou un groupe

phényle, le cas échéant substitué par un halogène, R est un groupe



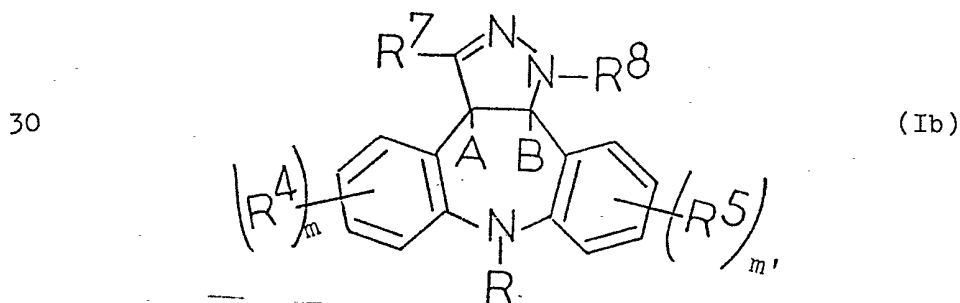
dans lequel  $n_1$  vaut 1, 2 ou 3 et  $\text{R}_6$  a la signification sus-indiquée, notamment hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle.

6 - Des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par la formule générale Ia



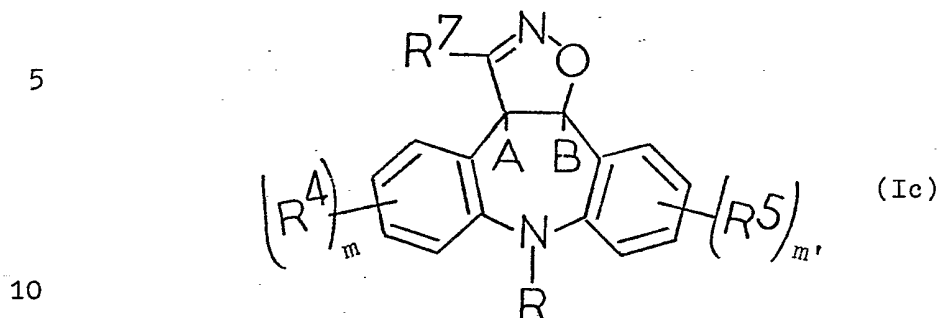
20 dans laquelle X représente de l'oxygène, A et B sont de l'hydrogène et les substituants  $\text{R}$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$ , d'une part, et les indices  $m$  et  $m'$ , d'autre part, présentent les significations sus-indiquées.

7 - Des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par la formule générale Ib



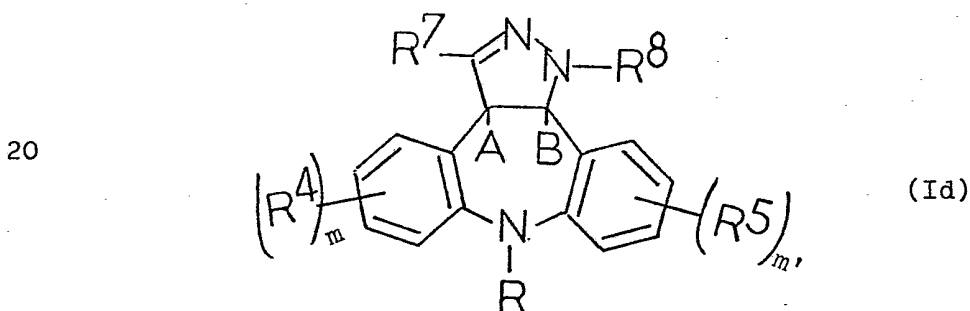
35 dans laquelle A et B sont chacun un atome d'hydrogène et les substituants  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ , d'une part, et les indices  $m$  et  $m'$ , d'autre part, ont les significations sus-indiquées.

8 - Des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par la formule générale Ic



dans laquelle les substituants  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R$ ,  $R_7$  et les indices  $m$  et  $m'$  sont définis comme précédemment, A et B formant ensemble une double liaison carbone-carbone.

15 9 - Des composés selon la revendication 1, caractérisés par la formule générale Id



25 dans laquelle les substituants  $R$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et les indices  $m$  et  $m'$  sont définis comme précédemment et A et B représentent ensemble une double liaison carbone-carbone.

30 10 - Des compositions pharmaceutiques notamment utiles en tant qu'antidépresseurs pour le traitement des états dépressifs de toute nature, en tant qu'analgésiques et médicaments spasmolytiques, renfermant à titre de principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou le composé de formule I dans

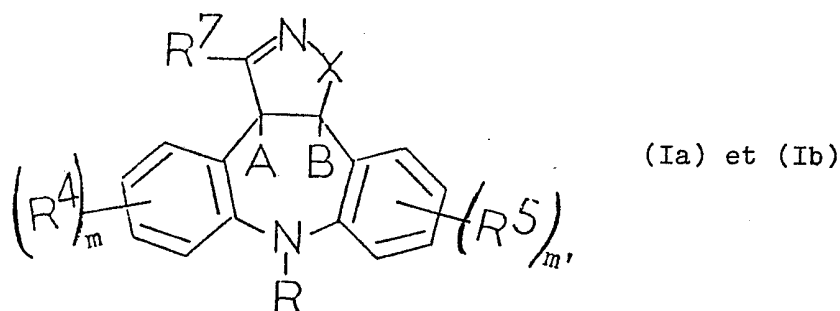
35 laquelle, simultanément, A, B,  $R_4$  et  $R_5$  représentent de l'hydrogène,  $R_7$  est un groupe phényle et X représente le groupe N-phényl, ledit composé se trouvant, le cas échéant, sous forme racémique ou dédoublée, ou un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique, en asso-

ciation ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

11 - Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 dans lesquelles l'excipient ou le véhicule est un de ceux adaptés à l'administration par voie buccale, parentérale, rectale, sublinguale ou percutanée.

12 - Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 dans lesquelles la teneur en principe actif s'échelonne de 25 à 150 mg par prise unitaire.

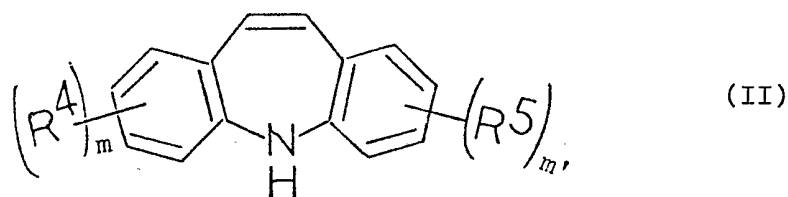
13 - Un procédé d'obtention des composés hydrogénés de formule générale Ia, et Ib



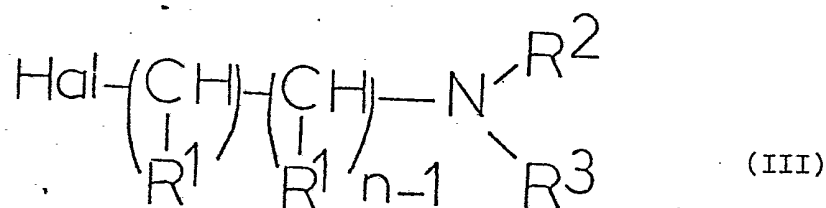
dans laquelle les substituants R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, m et m' sont définis comme précédemment,

X représente de l'oxygène ou le groupe N-R<sub>8</sub> (dans lequel R<sub>8</sub> garde les significations fournies antérieurement)

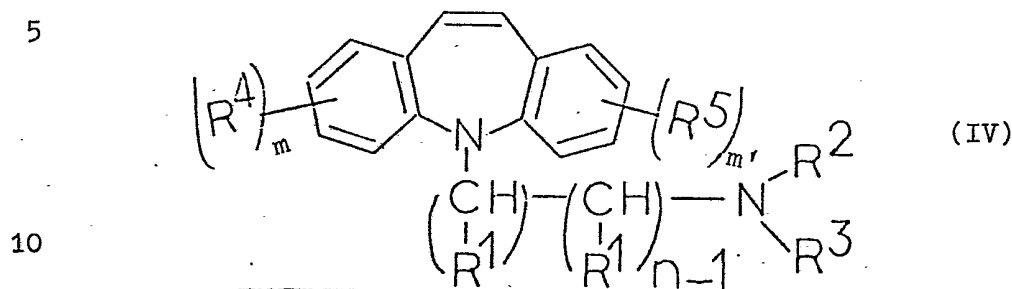
et A et B représentent chacun de l'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un iminostilbène de formule générale II



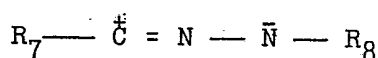
dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m et m' sont définis comme précédemment, avec un halogénure d'aminoalcoylène de formule générale III



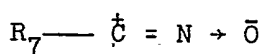
dans laquelle Hal représente du chlore ou du brome, en milieu basique, pour obtenir la N-(alcoylaminoalcoyl) di-benzazépine de formule générale IV



dans laquelle la définition des substituants  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $m$ ,  $m'$  et  $n$  demeure celle fournie précédemment, puis on effectue sur celle-ci une réaction de condensation dipolaire 1-3, avec un oxyde de nitrile ou avec une nitrile-imine de formule



et

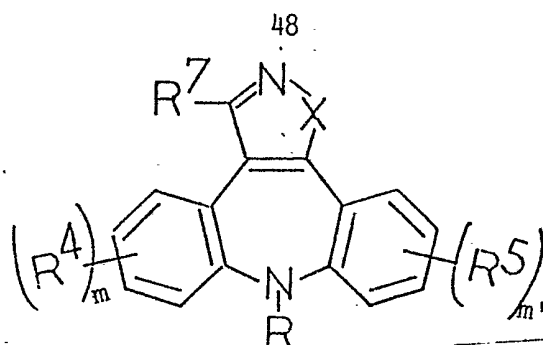


dans laquelle les substituants  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  sont définis comme précédemment, en milieu basique, à reflux d'un solvant inerte pour obtenir l'isoxazolo[4,5-d]-ou la pyrazolo[3,4-d]-dibenzazépine recherchée, de formule Ia ou Ib que l'on peut, si

désiré :

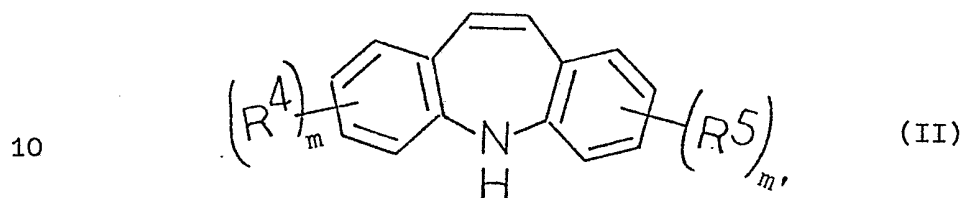
- salifier par addition d'un acide minéral ou organique,
- dédoubler par salification à l'aide d'un acide organique, optiquement actif,
- ou déshydrogérer par chauffage avec un agent de déshydrogénération en un composé aromatique de formule générale



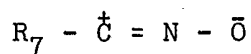


dans laquelle les substituants R, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, X, m et m' sont définis comme précédemment.

14 - Un procédé d'obtention des composés de formule générale Ic et Id caractérisé en ce que l'on condense sur un iminostilbène de formule générale II

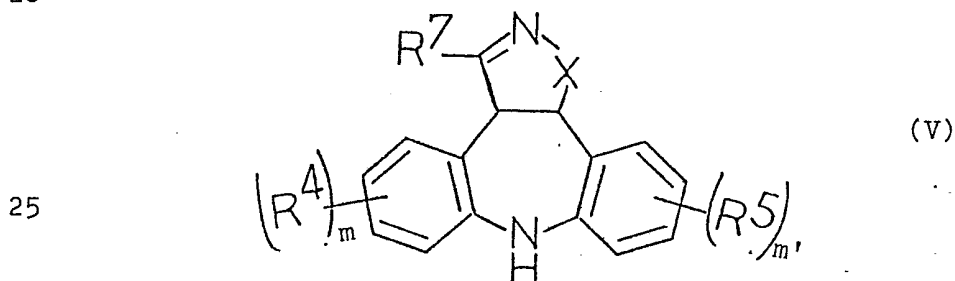


dans laquelle les substituants R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m et m' sont définis comme précédemment, selon une réaction d'addition dipolaire 1-3 avec un N-oxyde de nitrile de formule



ou une nitrile-imine de formule  $R_7 - \overset{+}{C} = N - \bar{N} - R_8$  pour obtenir une isoxazolo [4,5-d]- ou une pyrazolo [3,4-d]dibenzazépine de formule générale V

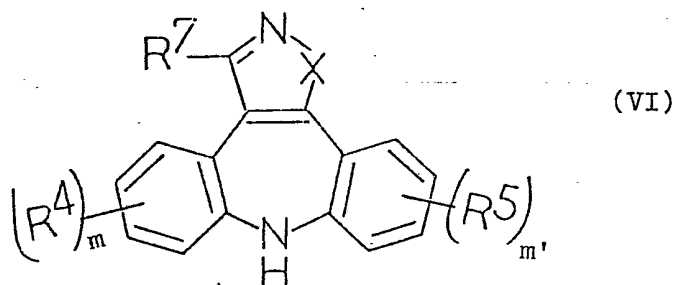
20



dans laquelle X représente de l'oxygène ou le groupe N-R<sub>8</sub> et dans laquelle le substituant R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, m et m' sont définis comme précédemment, puis on soumet ce composé à

une déshydrogénation au moyen d'un agent de déshydrogéné-  
 nation pour obtenir l'isoxazole ou le pyrazole corres-  
 pondant de formule générale VI

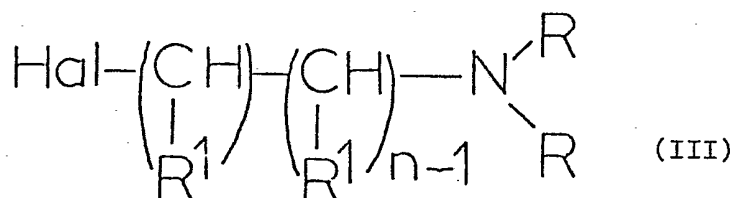
5



10

dans laquelle les substituants  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $X$ ,  $m$  et  $m'$   
 sont définis comme précédemment, que l'on fait réagir  
 avec un agent de métallation et on condense le dérivé  
 15 métallique formé avec un halogénure d'aminoalcoylène de  
 formule générale III

20



dans laquelle Hal est du brome ou du chlore et  
 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $n$  sont définis comme précédemment pour  
 25 former le composé de formule générale Ic ou Id cherché,  
 que l'on peut, si désiré, salifier par addition d'un  
 acide minéral ou organique ou dédoubler en ses isomères  
 optiques lorsque la molécule comporte un atome de car-  
 bone chiral.