



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets⁴ : C07C 87/40, C07D 295/00, 295/08 C07C 93/14, A61K 31/135, 31/495</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 89/ 04820</p> <p>(43) Date de publication internationale: 1er juin 1989 (01.06.89)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR88/00575</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 novembre 1988 (24.11.88)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 87/16436</p> <p>(32) Date de priorité: 26 novembre 1987 (26.11.87)</p> <p>(33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABO- RATOIRES LUCIEN [FR/FR]; 3, rue des Ecoles, F- 92700 Colombes (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BEGUE, Jean- Pierre [FR/FR]; 241, rue du Charenton, F-75012 Paris (FR). CHARPENTIER-MORIZE, Micheline [FR/ FR]; 10, allée Diane-de-Poitiers, F-75019 Paris (FR). BONNET-DELPON, Danièle [FR/FR]; 125, rue de la Réunion, F-75020 Paris (FR). GILBERT-SEMON, Huguette [FR/FR]; 12, impasse du Clos-Thiron, Mo- rancez, F-28630 Chartres Cédex (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: CABINET SABATIER; 83, avenue Foch, F-75116 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet euro- péen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (bre- vet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifica- tions sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: AMINO-4 TRIFLUOROMETHYL-1 TETRALINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THE- RAPEUTIC APPLICATION</p>		
<p>(54) Titre: DERIVES D'AMINO-4 TRIFLUOROMETHYL-1 TETRALINES, LEUR PREPARATION ET LEUR AP- PLICATION EN THERAPEUTIQUE</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Amino-4 trifluoromethyl-1 tetraline derivatives of general formula (I) in which: X is an aromatic nucleus, in particular phenyl, naphthyl or thienyl, which may carry one or two substituents chosen from halogen, hydroxy, C₁ to C₈ alkoxy or trifluoromethyl, R₁ is a hydrogen or halogen atom, a hydroxy or a C₁ to C₈ alkoxy group, occupying one of the 5, 6 or 7 positions or a methylene di-oxo group, occupying the 5 and 6 or 6 and 7 positions, R₂ is a hydrogen or halogen atom, a hydroxy group, a C₁ to C₈ alkoxy group, occupying one of the other 5, 6 or 7 positions, and R₃ and R₄ are each a hydrogen atom, a methyl group or a straight or branched C₁ to C_n alkyl group, where n is 2 or more, possibly halogenated, hydroxylated, or aminated, or R₃ and R₄, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated heterocycle, possibly substituted, with five or six atoms, one or two of which are heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen or sulphur. Drug.</p>	<p>(I)</p>	
<p>(57) Abrégé</p> <p>Dérivés d' amino-4 trifluorométhyl-1 tétraline de formule générale (I): dans laquelle X représente un noyau aromati- que, notamment phényl, naphtyl, ou thienyl, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, al- coxy en C₁ à C₈ ou trifluorométhyl, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7 ou encore un groupe méthylène-dioxy, occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7. R₂ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈, occu- pant l'une des autres positions 5, 6 ou 7, et R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyl ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C_n, n étant 2 ou plus, éventuellement halogéné, hydroxylé ou aminé, ou bien R₃ et R₄, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un hétérocycle saturé, éventuellement substitué, à cinq ou six atomes dont un ou deux sont des hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre. Médicament.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

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

Domaine technique :

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

Technique antérieure :

- 5 On a déjà décrit des aminotétralines ayant une activité antidépressive, il en est ainsi par exemple dans les demandes de brevet européen n° 30081 et 28901. Ces composés activement étudiés ne semblent pas présenter les effets secondaires indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire, d'autres antidépresseurs tels que les tricycliques.

10 Exposé de l'invention :

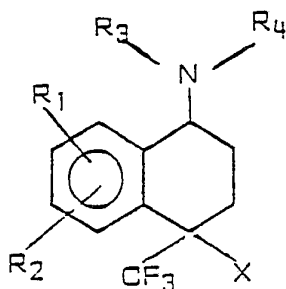
La demanderesse a maintenant trouvé des aminotétralines, et leurs sels d'addition d'acides, possédant un groupe trifluorométhyl sur un carbone alicyclique à la place d'un atome d'hydrogène et présentant des activités antidépressives et analgésiques.

- 15 L'introduction d'un groupe trifluorométhyl dans une molécule augmente sa lipophilie et renforce ou crée des activités pharmacologiques en facilitant la pénétration cellulaire et le franchissement de la barrière hématoencéphalique. Or les techniques connues de trifluorométhylation d'un carbone aliphatique présentent encore de grandes difficultés.

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

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

25



(I)

30 dans laquelle :

- X représente un noyau aromatique, notamment phényl, naphtyl, α ou β thiényl pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy

en C₁ à C₈, trifluorométhyl;

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7, ou encore un groupe méthylène-dioxy occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7;

5 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7, et

- R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C_n, n étant 2 ou plus, éventuellement halogéné, hydroxylé ou aminé, ou bien R₃ et R₄, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
10 rattachés forment un hétérocycle saturé, éventuellement substitué, à cinq ou six atomes dont un ou deux sont des hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre.

Parmi les composés de formule I définis ci-dessus, une classe préférée de
15 composés comprend les dérivés dans lesquels X est un noyau phényl pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C₁ à C₈, ou trifluorométhyl.

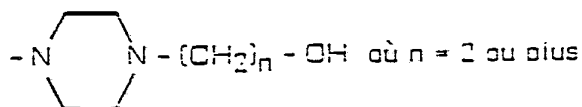
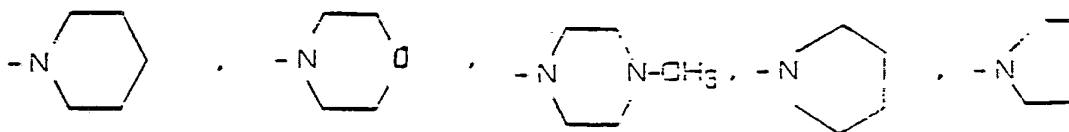
Les composés de formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant 1 à 2 atomes d'halogène semblent particulièrement avantageux.

Les composés de formule I possèdent une fonction amine sur le carbone numéro
20 4; selon la nature de R₃ et R₄ les composés de l'invention peuvent donc être des amines primaires, des amines secondaires ou des amines tertiaires; à titre d'exemples on peut citer :

- les amines primaires dans lesquelles R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène;

25 - les amines secondaires dans lesquelles R₃ représente un atome d'hydrogène et R₄ représente un groupe méthyl ou un groupe de formule -(CH₂)_n-OH dans laquelle n est 2 ou plus;

- les amines tertiaires dans lesquelles R₃ et R₄ représentent chacun un groupe méthyl ou bien R₃ et R₄ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
30 rattachés forment un groupe de formule



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

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

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

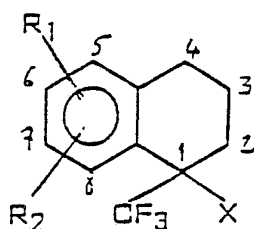
Tous ces composés entrent dans le cadre de la présente invention.

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

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

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

20



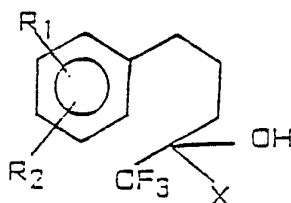
(II)

25

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

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

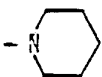



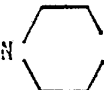


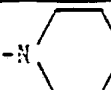

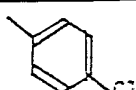

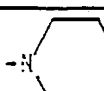

30

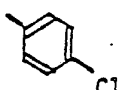





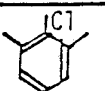
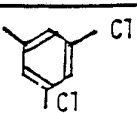


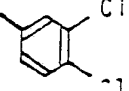

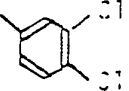


35

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

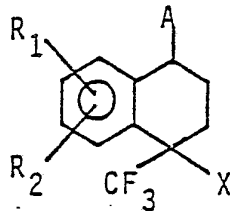
Un premier procédé de préparation d'un composé de formule I consiste à

Composé N°	R ₂	R ₁	R ₃	R ₄	X
1	H	H			
2	H	H	-CH ₃	-CH ₃	
3	H	H	H	-CH ₃	
4	H	H	 NCH ₂ CH ₂ OH		
5	H	-OCH ₃ en position 7	H	CH ₃	
6	H	-OCH ₃ en position 7	 NCH ₂ CH ₂ OH		
7	H	methylene-dioxy en position 6 et 7	H	CH ₃	
8	H	-OCH ₃ en position 7	CH ₃	CH ₃	
9	H	Cl en position 7	 N-CH ₂ -CH ₂ -OH		

Composé N°	R ₂	R ₁	R ₃	R ₄	X
10	Cl en position 6	Cl en position 7	H	H	
11	H	-OCH ₃ en position 7	H	CH ₃	
12	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	
13	H	H	 -N-CH ₂ -CH ₂ -OH		
14	H	H	H	CH ₃	
15	H	-OCH ₃ en position 7	H	-CH ₃	
16	H	H	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -OH	
17	H	Cl en position 7	 -N-CH ₂ -CH ₂ OH		
18	Cl en position 6	OCH ₃ en position 7	H	CH ₃	
19	H	H	 -N-CH ₂ -CH ₂ -OH		

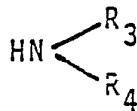
halogéner un dérivé d'une aryl-1 trifluorométhyl-1 tétraline de formule II dans laquelle R_1 , R_2 et X ont la même signification que dans la formule I, pour obtenir l'halogénure correspondant de formule

5



III

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



IV

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

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

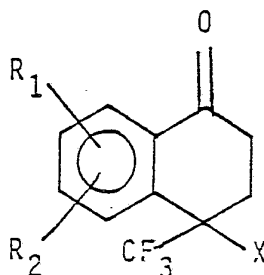
20

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

Les composés de formule I dans laquelle R_3 ou R_4 , ou R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par un second procédé qui

25 consiste à oxyder un dérivé de formule II pour obtenir la tétralone correspondante de formule

30



V

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

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

5 Lorsque l'on fait réagir la tétralone (V) avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 ou R_4 représente un atome d'hydrogène, on obtient un résidu azoté qui est une imine, et l'on préfère pour réduire cette dernière, utiliser comme hydrure $Li Al H_4$, pour obtenir un composé de formule I qui est une amine secondaire.

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

Présentation des figures :

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

- la figure 1 représente le schéma réactionnel général selon le premier procédé de préparation des composés de formule I.

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

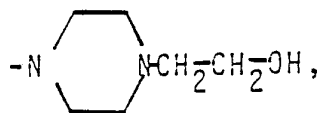
Description de modes de réalisation de l'invention :

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

25

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

30



dans la formule I).

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

- utilise tel quel ; le rendement de réaction d'halogénéation est de 88%.
- Ce bromure dissout dans 200 ml de toluène est laissé en contact avec 18g (3 équivalents) de pipérazine éthanol pendant six jours. Le mélange réactionnel est extrait trois fois avec de l'acide chlorhydrique à 20%. Les fractions acides
- 5 rassemblées sont extraites à l'éther, filtrées sur papier et traitées avec NaOH à 20%. La base ainsi libérée est extraite par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$; après plusieurs lavages à l'eau pour éliminer l'excès de pipérazine éthanol, la solution est séchée (Na_2SO_4), puis concentrée sous vide.
- On obtient ainsi 14,2g d'un mélange 55/45 des deux diastéréoisomères 4a et 4b de
- 10 l' amino-trifluorométhyl-tétraline N°4. Le rendement de la réaction est de 70%. Pour séparer ces deux diastéréoisomères, les 14,2g de l' amino trifluorométhyl tétraline N°4 brute sont dissouts à chaud dans environ 200ml de pentane.
- Après séparation d'une fraction insoluble, le diastéréoisomère 4a cristallise lentement.
- 15 On isole ainsi 6,1g du composé 4a pur. Après évaporation du solvant, les eaux-mères donnent 7,9g d'un mélange environ 20-80 des diastéréoisomères 4a et 4b. Ce mélange repris par l'éther est traité par une solution étherée de gaz chlorhydrique. Les cristaux de chlorhydrate, ainsi formés, sont séparés à l'abri de l'humidité, et tirés sous vide dans un évaporateur rotatif pendant deux heures à
- 20 80°C. Par cristallisation dans l'éthanol absolu, on sépare 4,1g du chlorhydrate du diastéréoisomère 4b pur.
- Il est également possible de séparer les deux diastéréoisomères 4a et 4b par flash-chromatographie (SiO_2 ; éluant : $\text{Et}_2\text{O-MeOH}$ 99-1); le diastéréoisomère N°4a est élué le premier.
- 25 Caractérisation du diastéréoisomère N° 4a :
- point de fusion : $F=125.5^\circ$ ($\text{Et}_2\text{O-hexane}$)
 - analyse :
- formule brute $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{F}_3$
- Poids moléculaire 404
- 30
- Tr% C:68.23 H:6.60 N:7.12
- Calc % C: 68.32 H: 6.68 N: 6.93
- 35
- RMN (CD Cl_3) : δ (ppm)

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

^{19}F : -66.7 (ref. CF Cl_3)

5 ^{13}C : 141.0, 139.5, 134.7 (arom. quaternaire)
129.6-126.7 (arom.)
128.3 (q, $J=284.7$ Hz, CF_3), 62.6, 59.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$)
57.7 (C_4), 53.5, 47.8 (4 CH_2), 31.6 (q, $J=2.2$ Hz, C_2) 15.9 (C_3)

Caractérisation du chlorhydrate du diastéréoisomère N° 4a :

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

- analyse :

formule brute $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{ON}_2\text{F}_3$

- Poids moléculaire 477

Tr % : C : 57.90 H : 6.16 N : 5.86

15 Calc % : C : 57.86 H : 6.08 N : 5,87

Caractérisation du diastéréoisomère N° 4b :

- point de fusion : non cristallisé

- Analyse : identique à celle du composé 4a.

- RMN (CD Cl_3) : δ (ppm)

20

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

25 ^{19}F : -65.0 (ref CF Cl_3)

^{13}C : 142.6, 139.4, 135.6 (arom. quat)
130.4-126.7 (arom.)
128.1 (q, $J=285$ Hz, CF_3), 61.2, 59.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$)
30 57.8 (C_4), 53.6 (q, $J=23$ Hz, C_1), 53.7, 48.7 (4 CH_2),
32.6 (q, $J=2$ Hz, C_2), 17.9 (C_3)

Caractérisation du chlorhydrate du diastéréoisomère N°4b :

- point de fusion F : 201°C (EtOH)

- analyse :

35 formule brute $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OF}_3$

poids moléculaire : 477

Tr % C : 57.9 H : 6.16 N : 5.86

Calc %: C: 57,86 H: 6,08 N: 5,87

Exemple 2:

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

- 5 (R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène, X représente un groupe phényl, R₁ représente un groupe méthoxy en position 7 et R₄ représente un groupe méthyl, dans la formule I).

On porte au reflux pendant 2 heures 15,3g (5.10⁻² mole) de trifluorométhyl-1-phényl-1-méthoxy-7-tétrahydronaphtalène -1,2,3,4, dans 150ml d'acétonitrile et
10 150ml d'eau en présence de 12g de sulfate de cuivre et de 25g de peroxydisulfate de potassium. Après extraction par CH₂Cl₂, lavage à neutralité, la solution séchée est concentrée sous vide. Le résidu est filtré sur une colonne de gel de silice (pentane-Et₂O:9/1). Après évaporation du solvant, on isole 13,5g de la tétralone cristallisée. Le rendement de la réaction d'oxydation est de 85%.

- 15 On ajoute, en agitant, à une solution refroidie à -20°C de 8g (2,5.10⁻² mole) de cette tétralone dans 100ml de toluène, 7ml de monométhylamine, puis 2,34g (1,25.10⁻² mole) de TiCl₄. On laisse la réaction revenir à température ambiante. Après 17 heures, le mélange réactionnel est hydrolysé et extrait rapidement à l'éther. Après lavage à neutralité, la solution est séchée (Na₂SO₄), puis concen-
20 trée sous vide. Le résidu obtenu est repris par 80ml de méthanol, auquel on ajoute peu à peu 906mg de NaBH₄. Après 90 minutes, le méthanol est en partie évaporé sous vide ; le résidu, repris par l'eau, est extrait à l'éther. Les produits neutres sont séparés par passage en milieu acide (HCl 10%). La base, libérée par la soude à 20% est extraite à l'éther. Après séchage (Na₂SO₄) la solution est
25 concentrée sous vide. On obtient pur un seul des deux diastéréoisomères de l'amino-trifluorométhyl tétraline N°5, le diastéréoisomère N°5b.

Caractérisation du diastéréoisomère N°5b :

- point de fusion F : 115.9°C

- analyse :

30 formule brute C₁₉ H₂₁ NF₃ ClO

poids moléculaire 371,5

Tr% C: 61,88H: 5,79

Calc % C: 61,37 H: 5,69

35

- RMN (CDCl₃) : δ (ppm)

^1H : 7.1 (O), 3.7 (m, 1H, N-CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.3 (s, 4H, CH₂)

^{19}F : - 66.0 (ref CFC1₃)

^{13}C :

158.2 (C₇), 142.1, 135.6, 133.3 (Arom. quat.)
 131.2 à 127.1 (arom), 114.7 (C₈), 114.3 (C₆),
 56.8 (C₄), 55.2 (OCH₃), 54.2 (q, J=23.7 Hz, C₁)
 35.5 (CH₃), 31.4 (C₂), 23.9 (C₃)

Caractérisation du chlorhydrate du diastéréoisomère n° 5b :

- point de fusion F : 226.5°C (EtOH)

10 - Analyse :

formule brute : C₁₉ H₂₁ NF₃ ClO

Poids moléculaire : 371,8

Tr % : C : 60.88 H : 5.79 N : 3.81

Calc %: 61.37 5.69 3.77

15

ETUDE TOXICO-PHARMACOLOGIQUE

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

Les épreuves pharmacologiques réalisées ont été les suivantes :

20 I/ Toxicité aiguë

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

La DL₁₀₀ pour tous les composés étudiés est supérieure ou égale à 400mg/kg, par exemple celle du composé 4a est supérieure ou égale à 800mg/kg.

25 La DL₀ et la DL₁₀₀ des composés N° 1, 2, 3, 4a, 4b et 5b sont rassemblées dans le tableau 1 suivant :

TABLEAU 1

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

II/ Activité analgésiqueI/ Test de la plaque chauffante chez la souris

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

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

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

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

15

TABLEAU 2

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

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

2/ Test des crampes abdominales chez la souris :

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

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

TABLEAU 3

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

III/Activité antidépressive1/ Test du désespoir chez la souris

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

Les antidépresseurs réduisent cette immobilité.

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

TABLEAU 4

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

2/ Test de l'évasion chez la souris :

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

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

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

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

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

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

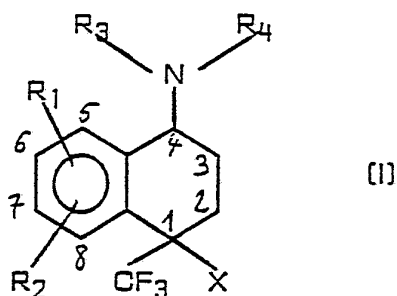
- 20 Les résultats des essais pharmacologiques relatés ci-dessus permettent d'envisager l'application thérapeutique des composés de l'invention et de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables notamment comme analgésiques et antidépresseurs.

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

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

REVENDEICATIONS

1/ Composés répondant à la formule générale



dans laquelle :

- X représente un noyau aromatique, notamment phényl, naphtyl, α ou β thienyl, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en 5 C₁ à C₈, ou trifluorométhyl,
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈ occupant l'une des positions 5, 6 ou 7, ou encore un groupe méthylène-dioxy, occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7,
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un 10 groupe alcoxy en C₁ à C₈, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7, et
- R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe méthyl ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C_n, n étant 2 ou plus, éventuellement halogéné, hydroxylé ou aminé, ou bien R₃ et R₄, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, forment un hétérocycle saturé, éventuellement 15 substitué, à cinq ou six atomes dont un ou deux sont des hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre.

2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I, X représente un noyau phényl pouvant porter un ou deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C₁ à C₈, ou trifluorométhyl.

20

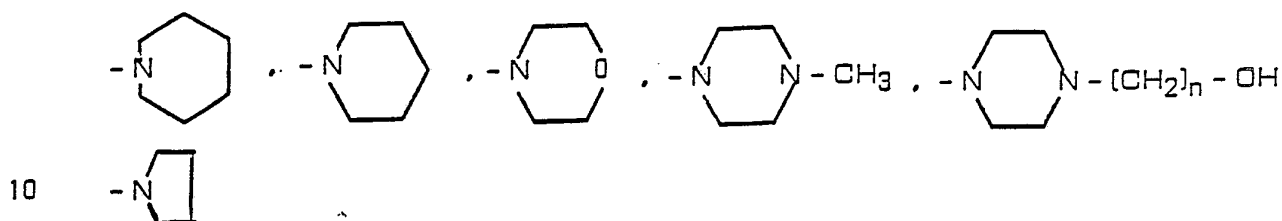
3/ Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que dans la formule I, X représente un noyau phényl portant un à deux atomes d'halogène.

4/ Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que dans la formule I, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène.

25 5/ Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que dans la formule I, R₃ représente un atome d'hydrogène et R₄ représente un

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

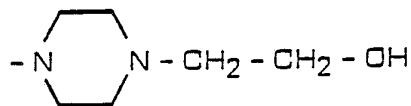
- 6/ Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que, dans la formule I, R_3 et R_4 représentent chacun un groupe méthyl ou R_3 et R_4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un
- 5 groupe de formule



dans laquelle n est 2 ou plus.

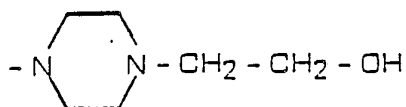
- 7/ Composés selon la revendication 1 répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor et R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.
- 15 8/ Composés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor, R_1 représente un groupe méthoxy ou un atome de chlore, R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_4 représente un groupe méthyl ou un groupe de formule $-CH_2-CH_2-OH$.
- 20 9/ Composés selon la revendication 1, répondant à la formule I dans laquelle X représente un noyau phényl portant un à deux atomes de chlore ou de fluor, R_1 représente un groupe méthoxy ou un atome de chlore, R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 et R_4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés forment un groupe de formule

25



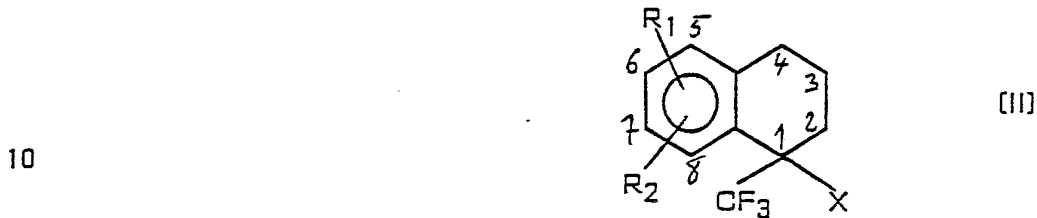
30

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



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

12/ Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on effectue une halogénéation d'un dérivé 5 d'une aryl-1 trifluorométhyl-1 tétraline de formule



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



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

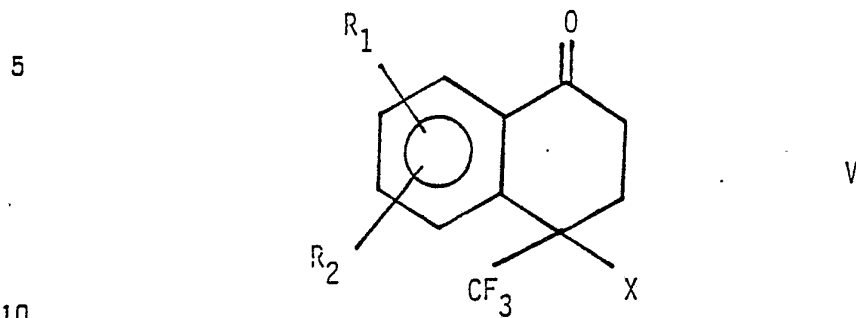


dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule I, pour obtenir un mélange des deux diastéréoisomères du composé de formule I 30 correspondant.

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

14/ Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'on fait réagir 35 l'halogénure de formule III sur l'amine de formule IV en solution toluénique pendant une durée supérieure à 24 heures à température ambiante.

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



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

15 correspondant qui est une amine secondaire.

16/ Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule II pour obtenir la tétralone correspondante de formule V, on fait réagir cette dernière avec une amine de formule IV dans laquelle R_3 et R_4

20 représentent un atome d'hydrogène, pour obtenir l'oxime correspondante que l'on réduit par un hydrure, notamment $NaBH_4$, pour obtenir le composé de formule I correspondant qui est une amine primaire.

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

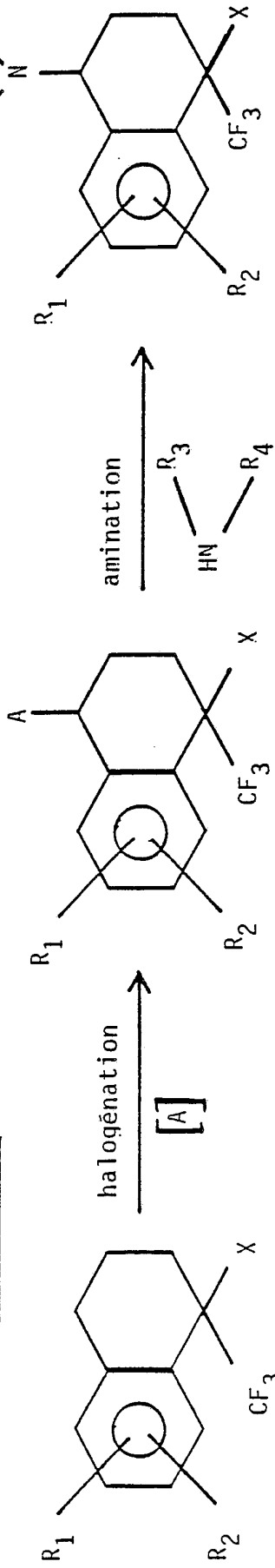
25 acceptable.

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

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

30

FIG. 1



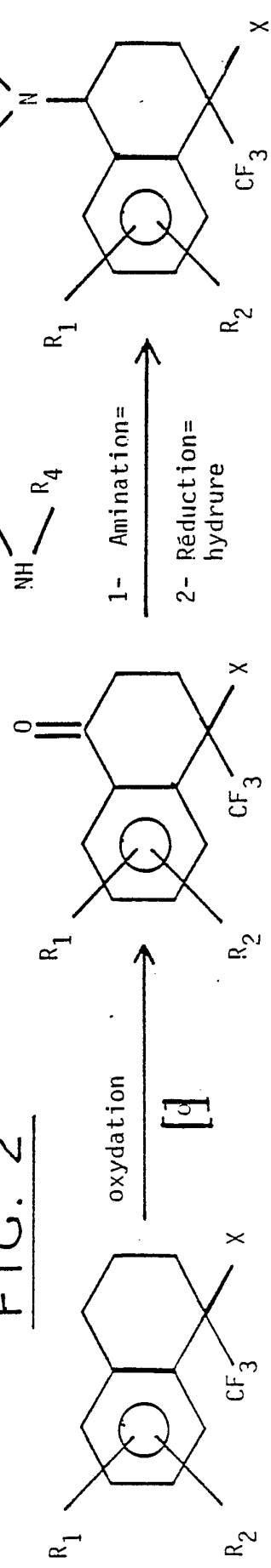
(II)

(III)

(IV)

(I)

FIG. 2



(II)

(V)

(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 88/00575

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁴ C 07 C 87/40; C 07 D 295/00; C 07 D 295/08; C 07 C 93/14; A 61 K 31/135; A 61 K 31/495		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	C 07 C 17/00; C 07 D 295/00; A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	
	Relevant to Claim No. ¹³	
A	FR, A, 2200015 (PFIZER INC.) 19 April 1974 --	
A	EP, A, 0030081 (PFIZER INC.) 10 June 1981 cited in the application --	
A	EP, A, 0028901 (PFIZER INC.) 20 May 1981 cited in the application -----	
<p>¹⁰ * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
25 April 1989 (25.04.89)	9 May 1989 (09.05.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 8800575
SA 25772


This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/04/89
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2200015	19-04-74	NL-A- 7313257	29-03-74
		DE-A, C 2348577	11-04-74
		BE-A- 805311	26-03-74
		GB-A- 1420472	07-01-76
		AU-A- 6065873	27-03-75
		AU-B- 476277	16-09-76
		CA-A- 1012555	21-06-77
		CH-A- 605607	29-09-78
		CH-A- 605611	29-09-78
		JP-A- 49069646	05-07-74
		JP-A- 54084560	05-07-79
		SE-B- 409029	23-07-79
		EP-A- 0030081	10-06-81
AU-A- 6389780	07-05-81		
AU-B- 517357	23-07-81		
CA-A- 1130815	31-08-82		
AT-T- 2668	15-03-86		
US-A- 4536518	20-08-85		
EP-A- 0028901	20-05-81	JP-A- 56079649	30-06-81
		AU-A- 6389880	07-05-81
		AU-B- 517842	27-08-81
		CA-A- 1130816	31-08-82
		AT-T- 2667	15-03-83
		JP-A- 58222017	23-12-83
US-A- 4556676	03-12-85		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 88/00575

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : C 07 C 87/40; C 07 D 295/00; C 07 D 295/08; C 07 C 93/14; A 61 K 31/135; A 61 K 31/495		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	C 07 C 17/00; C 07 D 295/00; A 61 K 31/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
A	FR, A, 2200015 (PFIZER INC.) 19 avril 1974	
A	EP, A, 0030081 (PFIZER INC.) 10 juin 1981 (cité dans la demande)	
A	EP, A, 0028901 (PFIZER INC.) 20 mai 1981 (cité dans la demande)	

<p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
25 avril 1989	3. 05. 89	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	 P.C.G. VAN DER PUTTEN	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 8800575
SA 25772

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/04/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A- 2200015	19-04-74	NL-A- 7313257	29-03-74
		DE-A, C 2348577	11-04-74
		BE-A- 805311	26-03-74
		GB-A- 1420472	07-01-76
		AU-A- 6065873	27-03-75
		AU-B- 476277	16-09-76
		CA-A- 1012555	21-06-77
		CH-A- 605607	29-09-78
		CH-A- 605611	29-09-78
		JP-A- 49069646	05-07-74
		JP-A- 54084560	05-07-79
SE-B- 409029	23-07-79		
EP-A- 0030081	10-06-81	JP-A- 56086137	13-07-81
		AU-A- 6389780	07-05-81
		AU-B- 517357	23-07-81
		CA-A- 1130815	31-08-82
		AT-T- 2668	15-03-86
		US-A- 4536518	20-08-85
EP-A- 0028901	20-05-81	JP-A- 56079649	30-06-81
		AU-A- 6389880	07-05-81
		AU-B- 517842	27-08-81
		CA-A- 1130816	31-08-82
		AT-T- 2667	15-03-83
		JP-A- 58222017	23-12-83
US-A- 4556676	03-12-85		