



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 231/12
A 61 K 31/415

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



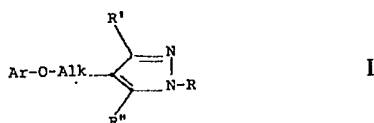
(12) FASCICULE DU BREVET A5

635 080

(21) Numéro de la demande: 8319/78	(73) Titulaire(s): Sterling Drug Inc., New York/NY (US)
(22) Date de dépôt: 04.08.1978	
(30) Priorité(s): 05.08.1977 US 822246	(72) Inventeur(s): Guy Dominic Diana, East Nassau/NY (US) Philip Michael Carabateas, Nassau/NY (US)
(24) Brevet délivré le: 15.03.1983	
(45) Fascicule du brevet publié le: 15.03.1983	(74) Mandataire: E. Blum & Co., Zürich

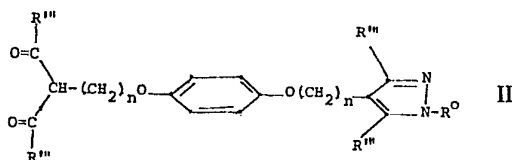
(54) **Pyrazoles substitués en position 4, leur préparation et leur utilisation thérapeutique.**

(57) On décrit des pyrazoles 4-substitués de formule

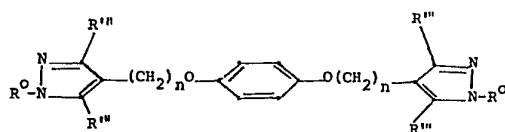


où les symboles ont la signification donnée dans la revendication 1. On les obtient par réaction des dicétones de base avec une hydrazine R^O- ou R- substituée.

Ces composés et leurs sel d'addition d'acide non toxiques ont une activité antivirale.

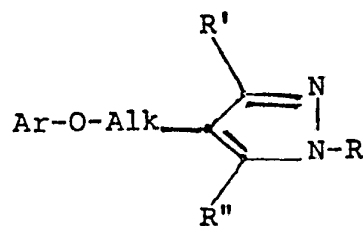


et

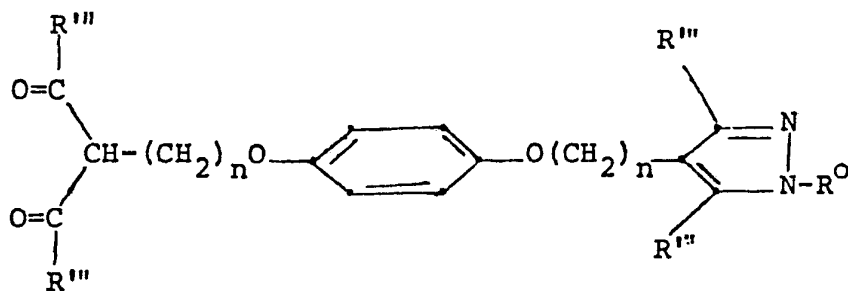


REVENDECATIONS

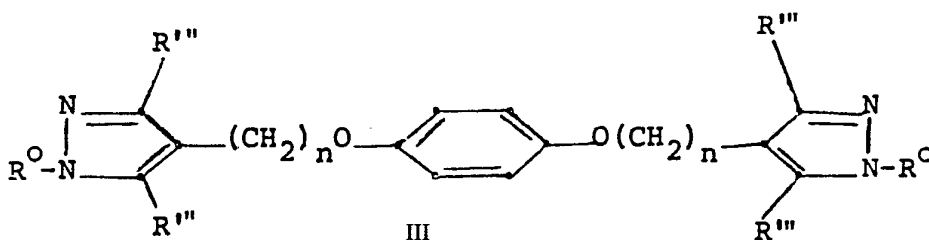
1. Composé thérapeutiquement actif de formules I, II et III:



I



II et



III

et de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, formules dans lesquelles:

R représente de l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, carboalcoxyalkyle en C₃ à C₆, phényle, (amino tertiaire)alkyle inférieur, (amino tertiaire)alcanoyle inférieur ou pyridyle;

R' représente un groupement alkyle en C₁ à C₄ ou phényle;

R'' représente un groupement alkyle en C₁ à C₄, phényle ou hydroxy;

R''' représente un groupement alkyle en C₁ à C₄;

R^o représente de l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁ à C₆;

Alk représente un groupement alkylène en C₃ à C₁₀ éventuellement interrompu par un atome d'oxygène séparé des liaisons terminales de Alk par au moins 2 atomes de carbone;

Ar représente un groupement phényle ou phényle substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, nitro, alkyle en C₁ à C₄, alcoxy en C₁ à C₄, alkylthio en C₁ à C₄, alkylsulfinyle en C₁ à C₄, hydroxyalkyle en C₂ à C₄, benzyloxy et trifluorométhyle, et

n est un nombre entier de 3 à 7.

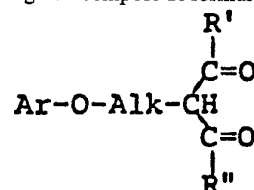
2. Composé selon la revendication 1, où Ar est un groupement 2-chloro-4-méthoxyphényle.

3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, où R est un atome d'hydrogène et R' et R'' sont des groupements alkyle en C₁ à C₄.

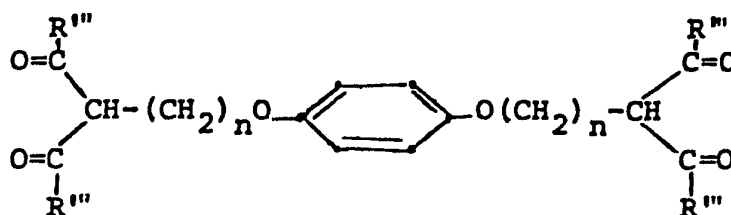
4. 4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole, ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 1.

5. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, où R est un groupement alkyle en C₁ à C₆, et R' et R'' sont des groupements alkyle en C₁ à C₄.

6. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, qui consiste à faire réagir un composé de formule V ou IV:

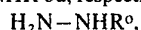
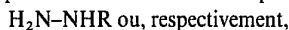


V



IV

avec un ou deux équivalents molaires d'un composé de formule:



les symboles R, R', R'', R''', R°, Ar, Alk et n ayant la signification donnée à la revendication 1.

7. Procédé pour préparer un composé selon la revendication 1, où

R ou R° est un groupement alkyle en C₁ à C₄, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, carboalcoxyalkyle en C₃ à C₆, (amino tertiaire)alkyle inférieur ou (amino tertiaire)alcanoyl inférieur, qui consiste à exécuter le procédé de la revendication 6 avec un composé de formule H₂NNH₂, et à faire réagir le composé de formule I où R ou R° est un atome d'hydrogène avec un composé R-halogénure ou R°-halogénure correspondant, en présence d'une base forte, deux équivalents molaires du composé R-halogénure étant nécessaires par équivalent molaire de composé de formule III.

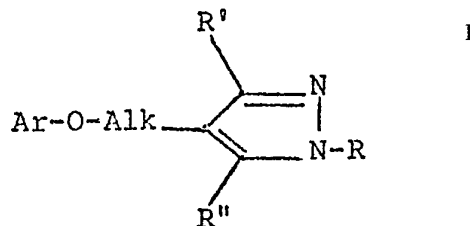
8. Composition thérapeutique permettant de lutter contre les virus, comprenant au moins un composé de formule I, II ou III selon la revendication 1, en mélange avec un support ou diluant approprié.

L'invention concerne des pyrazoles substitués en position 4, qui sont utiles comme agents antiviraux, et leur préparation.

Grandberg *et al.*, «Zhur. Obshchei Khim.» 30, 2942 (1960); «Chem. Abst.» 55, 16519e (1961) décrivent entre autres le 4-benzyl-

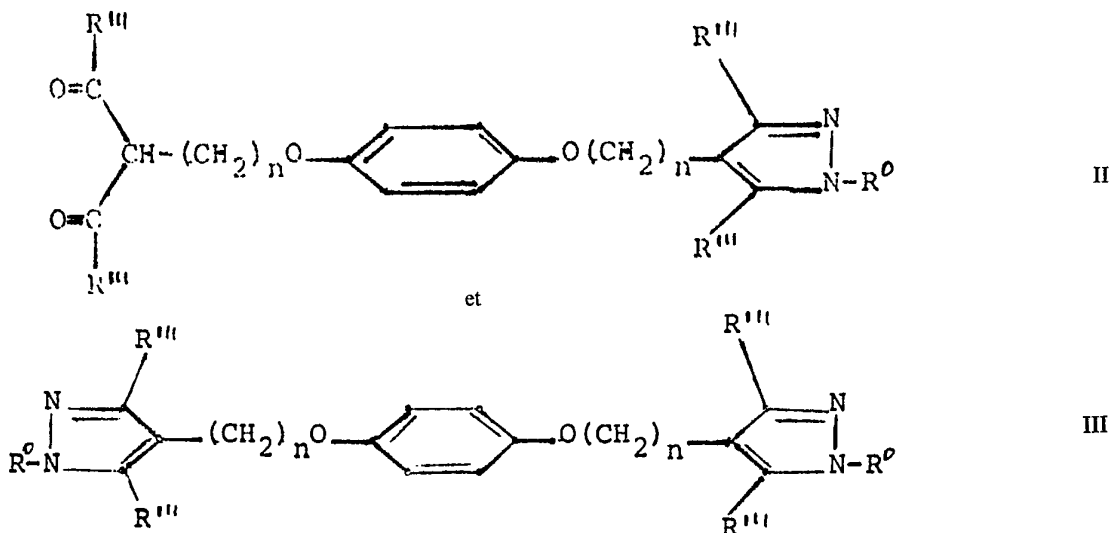
3,5-diméthylpyrazole. Aucune propriété biologique n'est décrite pour ce dernier composé.

L'invention concerne des 4-(aryloxyalkyl)pyrazoles et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, de formule:



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆, hydroxyalkyle en C₁-C₆, carboalcoxyalkyle en C₃-C₆, phényle, (amino tertiaire)alkyle inférieur, (amino tertiaire)alcanoyl inférieur ou pyridyle; R' est un groupement alkyle en C₁-C₄ ou phényle; R'' est un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, phényle ou hydroxy; Alk est un groupement alkylène en C₃-C₁₀, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène séparé par au moins 2 atomes de carbone des liaisons terminales de Alk, et Ar est un groupement phényle ou phényle substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, nitro, alkyle en C₁-C₄, alcoxy inférieur en C₁-C₄, alkylthio en C₁-C₄, hydroxyalkyle en C₂-C₄, benzyloxy et trifluorométhyle.

L'invention concerne également les composés à groupement phénylènedioxy de formule:



dans lesquelles R° est un groupement hydrogène ou alkyle inférieur, R''' est un groupement alkyle inférieur et n est un entier de 3 à 7; et les sels d'addition d'acide de ces composés.

Un composé de formule I, II ou III peut être utilisé dans une composition permettant de lutter contre les virus, qui contient une quantité efficace sur le plan antiviral dudit composé en mélange avec un support ou un diluant approprié.

Dans la formule générale précédente I, Alk désigne un pont alkylène contenant de 3 à 10 atomes de carbone. Le pont alkylène peut être linéaire ou ramifié. Une catégorie préférée de composés est celle dans laquelle Alk est un groupement alkylène à chaîne droite de 3 à 10 atomes de carbone et, si le pont Alk est ramifié, on préfère qu'il soit symétrique, c'est-à-dire que sa ramification se produit aux mêmes positions relatives par rapport aux deux extrémités du pont.

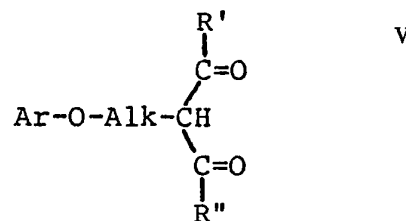
Le pont alkylène Alk est éventuellement interrompu par un atome d'oxygène séparé par au moins deux atomes de carbone des liaisons terminales de Alk. L'atome d'oxygène est de préférence au milieu du pont alkylène, équidistant des liaisons terminales de Alk.

Les chaînes carbonées de R, R°, R' et R''' peuvent être linéaires ou ramifiées, comprenant ainsi les groupements méthyle, éthyle, pro-

pyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire et butyle tertiaire.

Quand deux ou trois substituants monovalents sont présents sur le cycle phényle de Ar, ils peuvent être identiques ou différents. Quand des substituants halo sont présents, ce peut être l'un quelconque des quatre halogènes courants, le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

On peut préparer les composés de formule I en faisant réagir une dicétone ou un ester cétonique, de formule:



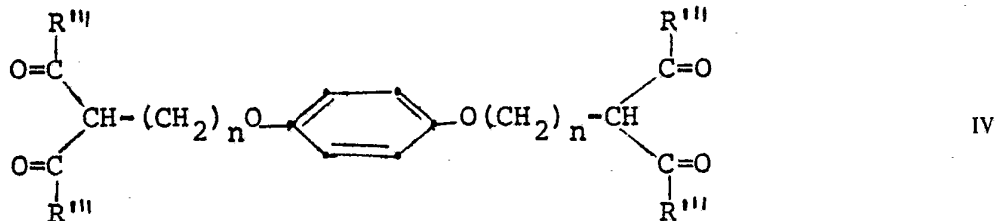
dans laquelle R' est un groupement alkyle inférieur et R'' est un groupement alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, avec l'hydrazine ou

un de ses dérivés de formule H_2NNHR . Les dicétones et les esters cétoniques intermédiaires sont obtenus comme décrit dans le brevet des EUA N° 4031246. On effectue la réaction en chauffant les réactifs ensemble, de préférence à une température comprise entre environ 50 et 100° C, dans un solvant inerte, pendant un temps allant de quelques minutes à quelques heures. On peut utiliser des quantités stœchiométriques

des réactifs bien que l'on utilise généralement un léger excès du réactif hydrazine.

Dans le cas où l'on utilise comme substance de départ un ester cétonique (R'' est un groupement alcoxy inférieur), le groupement alcoxy est coupé au cours de la réaction et l'on obtient un composé de formule I dans laquelle R'' est un groupement OH.

On peut préparer les composés de formule II et III en faisant réagir une bis-dicétone de formule:



avec l'hydrazine ou un de ses dérivés de formule H_2NNHR^0 . Des quantités substantiellement équimolaires de la bis-cétone IV et d'hydrazine donnent un monopyrazole de formule II. L'utilisation de deux ou plusieurs équivalents molaires d'hydrazine par rapport à la bis-dicétone donne un bis-pyrazole de formule III. Les conditions de réaction sont essentiellement les mêmes que celles qu'on utilise pour préparer les composés de formule I.

Il est également possible de préparer les composés de formules I, II et III, dans lesquelles R est un groupement alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkoxyalkyle, (amino tertiaire)alkyle inférieur ou (amino tertiaire)alcanoyl inférieur, par alkylation des composés correspondants de formules I, II et III, respectivement, où R ou R^0 est un atome d'hydrogène, à l'aide d'un composé R^0 - ou R-halogénure en présence d'une base forte, de préférence dans un solvant inerte et dans des conditions anhydres. Dans le cas de la formule III, deux équivalents molaires de l'halogénure d'alkyle par équivalent molaire de bis-pyrazole de formule III sont nécessaires.

Les bis-cétones intermédiaires de formule IV sont elles-mêmes préparées par l'un des procédés a) ou b) suivants:

a) On fait réagir l'hydroquinone avec deux équivalents molaires d'un composé de formule $Hal-(CH_2)_nCH(COR''')_2$, où Hal est le brome ou l'iode, en présence d'une base dans un solvant organique inerte. On prépare l'haloalkyldicétone utilisée comme réactif en faisant réagir un dihalogénure de formule $Hal(CH_2)_nHal$ avec le sel de métal alcalin d'une dicétone de formule $R'''COCH_2COR'''$.

b) On fait réagir un composé de formule $4-[Hal-(CH_2)_nO]-C_6H_4O(CH_2)_n-Hal$, où Hal est le brome ou l'iode, avec un sel de métal alcalin d'une dicétone $R'''COCH_2COR'''$, dans un solvant inerte. On prépare le bis-halogénure en faisant réagir l'hydroquinone avec un dihalogénure d'alkylène $Hal-(CH_2)_n-Hal$.

Dans le cas où l'on prépare et où l'on utilise les sels d'addition d'acide du composé de l'invention, la nature de l'anion n'est pas déterminante pourvu qu'il soit relativement non toxique vis-à-vis des mammifères, et donc acceptable sur le plan pharmaceutique. De tels anions comprennent le chlorure, le bromure, l'iodure, le sulfate, le nitrate, le phosphate, l'acétate et d'autres alcanates comme les hexanoates et le nonanoate; le lactate, le tartrate, le cyclohexylsulfamate et divers sulfonates comme le méthanesulfonate, le tosylate et le naphthalènesulfonate.

Les formules des composés de l'invention ont été établies par le mode de synthèse, par analyse élémentaire et par les déterminations spectrales infrarouge et de résonance magnétique nucléaire.

L'évaluation biologique des composés de l'invention montre qu'ils possèdent une activité antivirale. Ils sont donc utiles pour combattre les virus présents sur les surfaces inanimées, ainsi que les infections virales dans les organismes animaux. L'essai *in vitro* des composés de l'invention vis-à-vis des virus *Herpes simplex* types 1 et 2 et du rhinovirus 14 a montré qu'ils inhibent la croissance du virus à des concentrations inhibitrices minimales (CIM) comprises entre environ 0,7 et environ 50 µg/ml. On détermine les CIM par des modes opératoires

classiques de dilution en série. L'activité *in vivo* a également été démontrée dans le traitement de l'infection de l'appareil génital des souris par le virus *Herpes simplex* type 2.

On prépare les compositions antivirales en préparant une solution ou une suspension diluée dans un milieu organique ou aqueux/organique, par exemple l'alcool éthylique, l'acétone, le diméthylsulfoxyde, etc., et on les applique aux lieux à désinfecter par des moyens classiques comme la pulvérisation, l'immersion ou le frottement à l'aide d'un tampon. On peut aussi préparer les composés sous forme d'onguents ou de crèmes, en les incorporant dans des bases classiques pour onguents ou crèmes, comme les alkylpolyéthéralcools, l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, etc.; sous forme de gelées, en les incorporant dans des bases pour gelées classiques comme la glycérine ou la gomme adragante, ou sous forme de pulvérisations aérosol ou de mousses. Le composé efficace sur le plan antiviral de la composition est présent à une concentration comprise entre environ 0,7 ppm et environ 5% en poids, selon le composé chimique utilisé, l'objet à traiter et le type de composition utilisée. Pour la désinfection de surfaces inanimées avec des solutions aqueuses ou aqueuses/organiques, les concentrations comprises dans la partie inférieure de l'intervalle sont efficaces. Pour une application locale en médecine humaine ou vétérinaire sous la forme d'un onguent, d'une crème, d'une gelée ou d'un aérosol, on préfère les concentrations comprises dans la partie supérieure de l'intervalle.

Les exemples suivants illustreront mieux l'invention.

Exemple 1:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅.]

On ajoute 15,7 ml (0,32 mol) d'hydrazine hydratée, en 20 min, à une suspension de 100 g (0,272 mol) de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione dans 300 ml de méthanol. La température interne monte jusqu'à un maximum de 50° C pendant l'addition. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 1 h, puis on chasse le solvant sous vide. On dissout le résidu dans 300 ml de dichlorure de méthylène et on lave la solution résultante avec trois portions de 100 ml d'eau. On sèche la couche organique sur sulfate de sodium anhydre et on évapore le solvant, ce qui laisse 100 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole sous la forme d'une huile incolore.

On dissout la base libre ainsi obtenue dans 250 ml d'acétate d'éthyle et on traite la solution par une solution de 19,3 ml (0,30 mol) d'acide méthanesulfonique dans 50 ml d'acétate d'éthyle. On filtre le mélange et on le refroidit jusqu'à 5° C pendant 2 h. On recueille par filtration le solide qui s'est formé et on le sèche pendant une nuit sous vide, à 40° C, ce qui donne 105,5 g (84,5%) de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole sous la forme de son méthanesulfonate, p.f. 91-93° C. On obtient 14,0 g supplémentai-

res (11%), p.f. 90-92° C, à partir de la liqueur mère par évaporation et recristallisation du résidu dans l'acétate d'éthyle.

On chauffe à reflux pendant 5 h un mélange de 18,5 g (0,05 mol) de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione et de 5 ml d'hydrazine hydratée à 100% dans 100 ml d'éthanol absolu. On concentre le mélange réactionnel sous vide, on dissout le résidu dans 50 ml d'éthanol et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On concentre cette dernière solution sous vide et on cristallise le résidu deux fois dans un mélange d'alcool isopropylique et d'éther, ce qui donne 14,5 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole sous la forme de son chlorhydrate, p.f. 117-118° C. Le bromhydrate correspondant a un p.f. de 118-120° C.

On chauffe au bain de vapeur un mélange de 18,25 g (0,05 mol) de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole, sous sa forme de base libre, et de 7,9 g (0,05 mol) d'acide nonanoïque. On filtre le mélange réactionnel sur du charbon activé et on le dégaze à 50° C (0,1 mm), ce qui donne 12,7 g du sel d'addition de l'acide nonanoïque du 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole sous la forme d'un liquide jaune pâle.

Analyse pour $C_{20}H_{29}ClN_2O_2 \cdot C_9H_{18}O_2$:

Calculé: C 66,58 H 9,06 Cl 6,78%

Trouvé: C 66,67 H 9,00 Cl 6,89%

Le méthanesulfonate du 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole, quand on le teste *in vitro* vis-à-vis d'*Herpes simplex* type 1 (herpès 1), d'*Herpes simplex* type 2 (herpès 2) et du rhinovirus humain type 14, présente une activité antivirale à des concentrations inhibitrices minimales (CIM) respectivement de 3-6, 6 et 3 µg/ml. Le composé est également efficace pour traiter les souris infectées vaginalement par l'*Herpes simplex* type 2; on observe des taux de survie de 80 à 100% après administration intravaginale d'une solution aqueuse à 10% du composé dans des tampons de coton saturés.

Par des modes opératoires similaires à ceux utilisés dans l'exemple 1 et en partant de l'aryloxyalkyldicétone appropriée de formule $Ar-O-Alk-CH(COR')COR''$, et l'hydrazine ou l'hydrazine substituée H_2NNHR , on prépare les composés suivants avec des rendements allant de 30 à 90%.

Exemple 2:

4-[6-(4-Méthoxy-2-nitrophénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 4-CH₃O-2-O₂NC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 103-105° C, solide jaune cristallisé dans l'acétonitrile; CIM: 1 µg/ml (herpès 2).

Exemple 3:

4-[6-(2-Chloro-4-nitrophénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-O₂NC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 130-132° C, solide incolore cristallisé dans l'acétonitrile.

Exemple 4:

4-[6-(4-Bromophénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 4-BrC₆H₄, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], base libre, p.f. 78-80° C, solide incolore cristallisé dans l'acétonitrile. La 4-[6-(4-bromophénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione intermédiaire a un p.f. de 31-33° C.

Exemple 5:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1-méthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est CH₃, R' et R'' sont C₂H₅], base libre, liquide incolore, p.e. 190-195° C (0,01 mm), purifié par chromatographie sur silice avec de l'éther; CIM: 6 µg/ml (herpès 2).

Exemple 6:

4-[5-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)pentyl]-3,5-diéthyl-1-méthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₅, R est CH₃, R' et R'' sont C₂H₅], base libre, huile jaune, p.e. 190-200° C (0,1 mm), purifiée par chromatographie sur silice; CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

Exemple 7:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diméthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont CH₃], chlorhydrate, p.f. 150-151° C; cristaux blanc sale recristallisés dans l'acétonitrile, CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

Exemple 8:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-1,3,5-triméthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R, R' et R'' sont CH₃], base libre, huile jaune pâle, p.e. 200-205° C, (0,03 mm), purifiée par chromatographie sur silice; CIM: 0,7 µg/ml (herpès 2).

Exemple 9:

4-{2-[2-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)éthoxy]éthyl}-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₂O(CH₂)₂, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 90-92° C, aiguilles blanc sale cristallisées dans l'acétate d'éthyle; CIM: 12 µg/ml (herpès 2).

Exemples 10:

4-[6-(2,5-Dichloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2,5-Cl₂-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 148-150° C, cristaux incolores recristallisés dans l'acétonitrile.

Exemple 11:

4-[6-(2-Chloro-4-hydroxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-HOC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 109-111° C, cristaux incolores recristallisés dans l'acétonitrile et la 2-butanone; CIM: 12 µg/ml (herpès 2). La substance de départ pour cette préparation est la 4-[6-(2-chloro-4-benzoyloxyphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione (préparée à partir du 2-chloro-4-benzoylphénol et de la 4-(6-bromohexyl)-3,5-heptanedione). Le groupement benzyle est hydrolysé pendant le mode opératoire.

Exemple 12:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole-1-éthanol

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est CH₂CH₂OH, R' et R'' sont C₂H₅]. On distille le produit à 215-225° C (0,05 mm) et on le chromatographie sur silice avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir la base libre sous forme d'une huile jaune pâle; CIM: 12 µg/ml (herpès 2).

Analyse pour $C_{22}H_{33}ClN_2O_3$:

Calculé: C 64,61 H 8,13 Cl 8,64%

Trouvé: C 64,77 H 8,10 Cl 9,01%

Exemple 13:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole-acétate d'éthyle

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est CH₂COOC₂H₅, R' et R'' sont C₂H₅.]

On chauffe à reflux pendant 8 h un mélange de 18,45 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione, de 7,73 g de chlorhydrate de carbéthoxyméthylhydrazine et de 5 g de triéthyla-

mine dans 100 ml d'éthanol absolu. On isole le produit et on le distille, ce qui donne 16,7 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole acétate d'éthyle sous la forme d'une huile jaune pâle, p.e. 205-210°C (0,05 mm); CIM: 6-12 µg/ml (herpès 1 et 2).

Exemple 14:

4-[5-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)pentyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₅, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 80-83°C, solide incolore cristallisé dans l'acétate d'isopropyle; CIM: 6-12 µg/ml (herpès 2).

Exemple 15:

4-[4-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)butyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₄, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, aiguilles beige cristallisées dans l'acétate d'isopropyle; CIM: 6-12 µg/ml (herpès 2).

Exemple 16:

4-[7-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)heptyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₇, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, produit incolore cristallisé dans l'acétate d'isopropyle; CIM: 6 µg/ml (herpès 2).

Exemple 17:

4-[7-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)heptyl]-1,3,5-triméthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₇, R, R' et R'' sont CH₃], chromatographié sur silice avec de l'éther et distillé pour obtenir la base libre sous forme d'une huile jaune pâle, p.e. 175-185°C (0,1 mm); CIM: 0,7-1,5 µg/ml (herpès 2), 1,5 (herpès 1).

Exemple 18:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1-phényl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est C₆H₅, R' et R'' sont C₂H₅], chromatographié sur silice avec un mélange 97:3 de chloroforme et d'éther, et distillé pour obtenir la base libre sous la forme d'une huile jaune, p.e. 215-220°C (0,05 mm); CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

Exemple 19:

4-(6-Phénoxyéthyl)-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est C₆H₅, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 119-121°C, solide incolore cristallisé dans l'acétate d'isopropyle.

Exemple 20:

4-[6-(4-Chlorophénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 4-ClC₆H₄, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 130-132°C, solide incolore cristallisé dans l'acétonitrile; CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

Exemple 21:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-5-méthyl-1H-pyrazole-3-ol

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' est CH₃, R'' est OH].

On chauffe à reflux pendant 24 h un mélange de 11,1 g (0,03 mol) de 2-acétyl-8-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)octanoate d'éthyle, de 2,73 g (0,03 mol) de thiosemicarbazide et de 1,62 g (0,03 mol) de méthylate de sodium dans 15 ml de méthanol. On recueille le produit solide, on le lave avec de l'éthanol aqueux à 50% et on le recristallise dans l'éthanol, ce qui donne 5,6 g du 4-[6-(2-chloro-4-

méthoxyphénoxy)hexyl]-5-méthyl-1H-pyrazol-3-ol, p.f. 145-146°C; CIM: 6 µg/ml (herpès 2).

Pendant cette réaction, le groupement thiocarbamyle (CSHN₂) du thiosemicarbazide est coupé de sorte que le produit de réaction est le même que celui qu'on obtient en utilisant l'hydrazine non substituée.

Exemple 22:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-1-(2-diméthylaminoéthyl)-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est CH₂CH₂N(CH₃)₂, R' et R'' sont C₂H₅], base libre, huile jaune, p.e. 210-215°C (0,03 mm); CIM: 6 µg/ml (herpès 2).

Exemple 23:

4-[6-(4-Méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 4-CH₃OC₆H₄, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 103-105°C, solide incolore cristallisé dans l'acétonitrile.

Exemple 24:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est 2-pyridinyl, R' et R'' sont C₂H₅], base libre, huile jaune pâle, p.e. 215-222°C (0,025 mm); CIM: 6 µg/ml (herpès 2).

Exemple 25:

4-[6-(2-Chloro-4-méthylthiophénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃SC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅], chlorhydrate, p.f. 150-152°C, cristaux incolores cristallisés dans l'éthanol. L'intermédiaire, la 4-[6-(2-chloro-4-méthylthiophénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione de p.e. 200-210°C, a été préparé à partir du 2-chloro-4-méthylthiophénol et de la 4-(6-bromoheptyl)-3,5-heptanedione en présence de carbonate de potassium et d'iodure de potassium.

Par les modes opératoires des exemples précédents, on peut faire réagir avec l'hydrazine les composés suivants:

4-[6-(4-benzoyloxyphénoxy)hexyl]-4,5-heptanedione,

4-[6-(2-trifluorométhylphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione,

4-[10-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)décyl]-3,5-heptanedione,

4-{6-[2-chloro-4-(2-hydroxyéthoxy)phénoxy]hexyl}-3,5-heptanedione,

4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione,

4-[6-(4-éthylphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione pour obtenir les composés suivants correspondants:

4-[6-(4-benzoyloxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole [I, Ar est 4-C₆H₅OC₆H₄, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅],

4-[6-(2-trifluorométhylphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole [I; Ar est 2-F₃CC₆H₄, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅],

4-[10-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)décyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole [I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₁₀, R est H, R' et R'' sont C₂H₅],

4-{6-[2-chloro-4-(2-hydroxyéthoxy)phénoxy]hexyl}-3,5-diéthyl-1H-pyrazole [I; Ar est 2-Cl-4-HOCH₂-CH₂OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅],

4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-di-t-butyl-1H-pyrazole [I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C(CH₃)₃],

4-[6-(4-éthylphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole [I; Ar est 4-C₂H₅C₆H₄, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅].

Exemple 26:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1-[4-(4-morpholinyl)-1-oxobutyl]-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est COCH₂CH₂CH₂N(CH₂)₄O, R' et R'' sont C₂H₅].

On agite pendant 96 h, à la température ambiante, un mélange de 9,0 g (0,024 mol) de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole (exemple 1), de 5,31 g (0,0253 mol) du chlorhydrate de l'acide morpholinobutyrique et de 5,61 g (0,0275 mol) de dicyclohexylcarbodiimide dans 60 ml de dichlorure de méthylène. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat à siccité sous vide. On met le résidu en suspension dans de l'éther et on recueille le produit solide, ce qui donne 4,6 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1-[4-(4-morpholinyl)-1-oxobutyl]-1H-pyrazole, p.f. 93-95 °C; CIM: 3 µg/ml (herpès 1 et 2).

Exemple 27:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-1-éthyl-3,5-diméthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est C₂H₅, R' et R'' sont CH₃].

A une solution de 6,8 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diméthyl-1H-pyrazole (exemple 7) dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,13 g d'hydrure de sodium. On agite le mélange 1 h, à la température ambiante, puis on ajoute 3,8 g d'iodure d'éthyle et on agite le mélange réactionnel 6 h supplémentaires. On concentre le mélange réactionnel pour chasser le solvant, on répartit le résidu entre de l'acide chlorhydrique dilué et du dichlorure de méthylène et on lave la couche organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on la concentre. On chromatographie le résidu sur silice avec un mélange de 4:2:1 d'hexane, d'acétate d'éthyle et d'acétonitrile, ce qui donne 2,6 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-1-éthyl-3,5-diméthyl-1H-pyrazole sous la forme d'une huile jaune pâle; CIM: 0,7-1,5 µg/ml (herpès 1 et 2).

Analyse pour C₂₀H₂₉ClN₂O₂:

Calculé: C 65,83 H 8,01 N 7,68 Cl 9,72%

Trouvé: C 65,51 H 7,84 N 7,63 Cl 9,99%

Les deux composés suivants sont préparés selon le mode opératoire de l'exemple 27, en utilisant le pyrazole et l'iodure d'alkyle appropriés.

Exemple 28:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diméthyl-1-propyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est CH₂CH₂CH₃, R' et R'' sont CH₃], base libre, p.e. 195-200 °C (0,025 mm), huile incolore; CIM: 1,5 µg/ml (herpès 2).

Exemple 29:

4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diméthyl-1-butyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est (CH₂)₃CH₃, R' et R'' sont CH₃], base libre, p.e. 210 °C (0,05 mm), huile incolore; CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

Exemple 30:

a) 4-[6-(2-Chloro-4-méthylsulfinylphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione

[V; Ar est 2-Cl-4-CH₃SOC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R' et R'' sont C₂H₅].

On ajoute une solution de 23,5 g (0,0611 mol) de 4-[6-(2-chloro-4-méthylthiophénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione dans 250 ml de méthanol à une solution agitée de 14,0 g (0,066 mol) de periodate de sodium dans 250 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel, à la température ambiante, pendant 18 h puis on le concentre sous vide pour chasser les solvants. On extrait le résidu avec du dichlorure de méthylène et on concentre les extraits jusqu'à un résidu huileux. On chromatographie ce dernier plusieurs fois sur de la silice et on l'élue avec de l'acétone à 15% dans l'éther, ce qui donne 6,9 g de 4-[6-(2-chloro-4-méthylsulfinylphénoxy)hexyl]-3,5-heptanedione.

b) 4-[6-(2-Chloro-4-méthylsulfinylphénoxy)hexyl]-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃SOC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₂H₅].

On prépare ce composé à partir de 6,9 g de la dicétone obtenue dans la partie a ci-dessus et de 0,9 g d'hydrazine hydratée dans de l'éthanol. On obtient 4,0 g de produit sous la forme du chlorhydrate, cristaux incolores, p.f. 107-108 °C (dans la 2-butanone); CIM: 3 µg/ml (herpès 2), 1,5 µg/ml (rhinovirus humain 14).

Exemple 31:

a) 2-Benzoyl-8-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)-1-phényl-1-octanone

[V; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R' et R'' sont C₆H₅].

On chauffe à reflux pendant 18 h un mélange de 11,2 g (0,05 mol) de dibenzoylméthane, de 16,1 g (0,05 mol) de bromure de 6-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyle, de 20,6 g (0,15 mol) de carbonate de potassium broyé, de 2,0 g d'iodure de potassium et de 250 ml de 2-butanone. On filtre le mélange réactionnel à chaud et on le concentre jusqu'à une huile brune. On agite cette dernière avec de l'éther froid et on l'ensemence avec un échantillon du produit désiré ayant un point de fusion de 69-70 °C. On recueille le produit solide ainsi obtenu et on obtient 9,0 g de la 2-benzoyl-8-(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)-1-phényl-1-octanone; CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

b) 4-[6-(2-Chloro-4-méthoxyphénoxy)hexyl]-3,5-diphényl-1H-pyrazole

[I; Ar est 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Alk est (CH₂)₆, R est H, R' et R'' sont C₆H₅].

On prépare ce produit à partir de 9,0 g de la dicétone obtenue dans la partie a ci-dessus et de 2,0 ml d'hydrazine hydratée dans 100 ml d'éthanol. On obtient 4,9 g de produit sous forme de son chlorhydrate, solide incolore, p.f. 147-150 °C quand on le recristallise dans l'acétonitrile et l'acétone; CIM: 3 µg/ml (herpès 2).

Exemple 32:

a) 1,4-bis(3-Bromopropoxy)benzène

[Br(CH₂)₃OC₆H₄O(CH₂)₃Br.]

On chauffe à reflux pendant 18 h un mélange de 181,2 g (0,9 mol) de 1,3-dibromopropane, de 12,5 g (0,113 mol) d'hydroquinone et de 46,8 g de carbonate de potassium broyé dans 750 ml de 2-butanone. On filtre le mélange réactionnel, on l'évapore sous vide et on distille le résidu pour chasser l'excès de dibromopropane (125 °C, 22 mm), ce qui laisse 38,6 g d'un produit que l'on recristallise dans l'acétonitrile, ce qui donne 23,1 g de 1,4-bis(3-bromopropoxy)benzène, p.f. 78-80 °C.

b) 1,4-bis(3-Iodopropoxy)benzène

[I(CH₂)₃OC₆H₄O(CH₂)₃I.]

On chauffe à reflux pendant 6 h un mélange de 23,1 g de 1,4-bis(3-bromopropoxy)benzène et de 25,0 g d'iodure de sodium dans 500 ml de 2-butanone. On évapore le mélange réactionnel sous vide, on répartit le résidu entre de l'eau et du dichlorure de méthylène et on lave la portion organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on la concentre. On recristallise le résidu dans l'acétonitrile, ce qui donne 27,6 g de 1,4-bis(3-iodopropoxy)benzène, p.f. 93-95 °C.

c) 1,4-bis(4,4-Dipropionylbutyloxy)benzène

[(CH₃CH₂CO)₂CH(CH₂)₃OC₆H₄O(CH₂)₃CH + (COOCH₂CH₃)₂].

On ajoute en 15 mn une solution de 16,1 g (0,126 mol) de 3,5-heptanedione dans 50 ml de diméthylformamide à une suspension agitée de 1,2 g d'hydrure de lithium dans 100 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 1 h, à la température ambiante, puis on ajoute une solution de 27,6 g (0,0619 mol) de 1,4-bis(3-iodopropoxy)benzène dans 100 ml de diméthylformamide. On chauffe le mélange réactionnel à 60-70 °C pendant environ 16 h, puis on le concentre sous vide. On distille le résidu pour chasser les matiè-

res volatiles (150°C, 0,05 mm) et on le chromatographie sur 400 g de silice avec un mélange 95:5 de chloroforme et d'acétonitrile. On distille le produit à 250°C (0,02 mm) et on le cristallise dans l'éther, ce qui donne 4,4 g de 1,4-bis(4,4-dipropionylbutyloxy)benzène, p.f. 57-58°C.

d) 4-{3-[4-(4,4-Dipropionylbutyloxy)phénoxy]propyl}-3,5-diéthyl-1H-pyrazole

[II; R est H, R' est C₂H₅, n est 3.]

On ajoute goutte à goutte en 90 mn une solution de 0,36 ml (0,00815 mol) d'hydrazine hydratée dans 350 ml d'éthanol à une solution de 3,3 g (0,0074 mol) de 1,4-bis(4,4-dipropionylbutyloxy)benzène dans 710 ml d'éthanol, maintenue à 0-5°C, avec une agitation vigoureuse. Puis on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2,5 h et on le laisse reposer, à la température ambiante, pendant une nuit. On concentre le mélange réactionnel sous vide et on traite le résidu par de l'acide chlorhydrique éthéré. On recueille le produit solide qui se forme et on l'agite pendant 2 h avec 250 ml d'acétate d'isopropyle bouillant, puis on le filtre et on le concentre. On recristallise le résidu solide dans de l'acétate d'isopropyle, ce qui donne 1,6 g de 4-{3-[4-(4,4-dipropionylbutyloxy)phénoxy]propyl}-3,5-diéthyl-1H-pyrazole, p.f. 135-136°C.

On essaye ce composé vis-à-vis de *Herpes simplex* type 1 *in vitro* et il présente une activité antivirale à une concentration inhibitrice minimale de 1,5 µg/ml.

Exemple 33:

4,4'-(1,4-Phénylènedioxy)bis(3,1-propanediyl)bis[3,5-diéthyl-1H-pyrazole]

[III; R est H, R' est C₂H₅, n est 3.]

On refroidit à 5°C une solution de 0,83 g (0,84 mol) d'hydrazine hydratée dans 2 l d'éthanol et on l'ajoute lentement à une solution agitée de 7,7 g (0,0172 mol) de 1,4-bis(4,4-dipropionylbutyloxy)benzène dans 2 l d'éthanol maintenus à 5°C. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 90 mn, puis on le refroidit et on l'évapore pour chasser le solvant, ce qui donne une huile incolore. On dissout cette dernière dans de l'éther et on ajoute de l'acide chlorhydri-

que éthéré, ce qui provoque la séparation du chlorhydrate du produit sous forme solide. On recueille le solide et on l'extrait avec 400 ml d'acétate d'isopropyle bouillant. On recueille par filtration le produit qui reste non dissous, et on le traite par de l'hydroxyde d'ammonium pour transformer le chlorhydrate en base libre. On extrait le mélange basique avec du dichlorure de méthylène et on sèche les extraits avant de les concentrer. On recristallise le résidu dans l'acétonitrile, ce qui donne 0,7 g de 4,4'-(1,4-phénylènedioxy)bis(3,1-propanediyl)bis[3,5-diéthyl-1H-pyrazole], p.f. 110-112°C.

Dans un second essai, on ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 ml (0,110 mol) d'hydrazine hydratée à 100% dans 100 ml d'éthanol absolu à une solution agitée de 22,3 g (0,050 mol) de 1,4-bis(4,4-dipropionylbutyloxy)benzène dans 500 ml d'éthanol absolu. On agite le mélange réactionnel pendant 2 h puis on le chauffe à reflux pendant 90 mn. On chasse l'éthanol par distillation sous vide et on dissout la gomme jaune résiduelle dans de l'acétate d'isopropyle, et on l'acidifie lentement avec de l'acide chlorhydrique éthanolique. On recueille par filtration le produit solide qui se sépare, on le lave avec de l'acétate d'isopropyle et on le recristallise dans l'éthanol absolu, ce qui donne 19,2 g de 4,4'-(1,4-phénylènedioxy)bis(3,1-propanediyl)bis[3,5-diéthyl-1H-pyrazole] sous la forme de son dichlorhydrate, poudre jaune pâle, p.f. 274-276°C avec décomposition.

En remplaçant l'hydrazine dans les exemples 32 d et 33 par des quantités molaires équivalentes de méthylhydrazine, on voit que l'on peut préparer les dérivés correspondants 1-méthylpyrazole, notamment le 4-{6-[4-(4,4-dipropionylbutyloxy)phénoxy]propyl}-3,5-diéthyl-1-méthylpyrazole [II; R est CH₃, R' est C₂H₅, n est 3] et le 4,4'-(1,4-phénylènedioxy)bis(4,1-butanediyl)bis[3,5-diéthyl-1H-pyrazole] [III; R est CH₃, R' est C₂H₅, n est 3].

En remplaçant le 1,4-bis(4,4-dipropionylbutyloxy)benzène dans les exemples 32 d et 33 par une quantité molaire équivalente de 1,4-bis(8,8-dipropionylbutyloxy)benzène (p.f. 56-57°C), on voit que l'on peut préparer le 4-{7-[4-(8,8-dipropionylbutyloxy)phénoxy]heptyl}-3,5-diéthyl-1H-pyrazole [II; R est H, R' est C₂H₅, n est 7], et le 4,4'-(1,4-phénylènedioxy)bis(7,1-heptanediyl)bis[3,5-diéthyl-1H-pyrazole] [III; R est H, R' est C₂H₅, n est 7].