

Chlorhydrate de [(Pipéridyl-4)-2 éthyl]-3 Indole Monhydraté: Indalpine (LM-5008)

PAR JEAN-MICHEL LEGER ET ALAIN CARPY

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA n° 890, CNRS, UER des Sciences Pharmaceutiques,
Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 13 février 1980, accepté le 15 juillet 1980)

Abstract. $C_{15}H_{21}N_2^+ \cdot Cl^- \cdot H_2O$, $M_r = 282.81$, orthorhombic, $Pbcn$, $a = 29.589$ (2), $b = 11.085$ (1), $c = 9.841$ (1) Å, $U = 3228$ Å³, $Z = 8$, $D_x = 1.134$ Mg m⁻³. The structure was refined to $R = 0.057$ for 1768 observed reflections. Cl⁻ is hydrogen bonded to the positively charged N atom.

Introduction. La caractéristique pharmacologique commune des antidépresseurs tricycliques est d'inhiber la recapture à la fois de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) au niveau des neurones (Horn, 1976). Au cours de ces dernières années des inhibiteurs plus spécifiques de la 5-HT ont été synthétisés. Parmi ceux-ci se trouve le [(pipéridyl-4)-2 éthyl]-3 indole ou indalpine (LM-5008). Il a été récemment montré que le LM-5008 est six à sept fois plus actif que la clomipramine dans l'inhibition de la recapture de 5-HT et qu'il est inactif sur les récepteurs muscariniques (Le Fur, Kabouche & Uzan, 1978). La structure cristalline du chlorhydrate d'indalpine monohydraté est rapportée dans ce travail (Fig. 1). Des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution éthanolique. 3054 réflexions indépendantes, ayant un angle $\theta < 70^\circ$, ont été mesurées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 utilisant la radiation monochromatique Cu $K\alpha$; seules 1768 réflexions telles que $I > 2\sigma(I)$ ont été considérées comme observées. Les conditions d'enregistrement sont rassemblées dans le Tableau 1.

La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970). Parmi les 236 réflexions ayant un $E > 1.80$, quinze d'entre elles ont été choisies pour

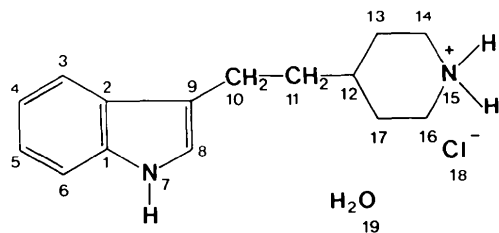


Fig. 1. Numérotation atomique. La numérotation des H est telle que H(*mn*) est le même H porté par X (*m*) (X = C ou N).

Tableau 1. Conditions d'enregistrement et d'affinement

(1) Conditions d'enregistrement

Dimensions du cristal: 0,40 × 0,15 × 0,10 mm
Température: 293 K
Radiation: cuivre ($\lambda K\alpha = 1.54178$ Å)
Monochromateur: cristal de graphite orienté
Fenêtre du détecteur: hauteur = 4 mm, largeur = 1,3* + 0,50* tg θ (mm)
Angle de 'take-off': 5°*
Mode de balayage: ω, θ avec un rapport de vitesses $\omega/\theta = 1^*$
Angle de Bragg maximum: 70°
Amplitude de balayage: $\Delta\theta = \Delta\theta_0 + B \text{ tg } \theta$, $\Delta\theta_0 = 0,8^\circ$, $B = 0,3^\circ$
Valeurs déterminant la vitesse de balayage: $\sigma_{\text{pre}} = 0,45^*$, $\sigma = 0,01^*$,
 $V_{\text{pre}} = 20^\circ \text{ min}^{-1}$, $T_{\text{max}} = 90$ s
Coefficient d'atténuation = 16,2*

	Contrôle d'intensité	Contrôle d'orientation
Réflexions choisies	132, 710	006, 0, 10, 0, 30, 0, 0
Périodicité	5400 s	100 réflexions

Correction d'intensité: Lorentz-polarisation

(2) Conditions d'affinement

Méthode: moindres carrés (matrice diagonale)
Nombre de réflexions pour affinement des paramètres réticulaires: 21
Nombre de réflexions enregistrées: 3118
Nombre de réflexions indépendantes: 3054
Nombre de réflexions utilisées: 1768
Nombre de réflexions affinées: 1768
Affinement avec schéma de pondération

$$W = 1 \text{ si } |F_o| < P \quad P = [F_o^2(\text{max.})/10]^{1/2}$$

$$W = P^2/F_o \text{ si } |F_o| > P$$

Affinement avec agitation thermique isotrope sur les atomes C, N, Cl; après cinq cycles: $R = 0.13$
Affinement avec agitation thermique anisotrope sur ces mêmes atomes; après trois cycles: $R = 0.09$
Localisation des atomes d'oxygène et d'hydrogène par fonction différence de Cochran
Affinement en pondération absolue avec agitation thermique anisotrope sur les atomes C, O, N et Cl et isotrope sur les atomes H; après trois cycles: $R = 0,057$ ($R = \sum (k|F_o| - |F_c|) / \sum k|F_o|$)

* Valeurs définies par Leger, Gadret & Carpy (1978).

démarrer le processus de convergence. Les cartes de Fourier en E ont révélé tous les atomes non-hydrogènes de la molécule. L'affinement isotrope et anisotrope ($R = 0.13$ et 0.09 respectivement), suivi de Fourier-

différences, a permis de mettre en évidence l'atome d'oxygène de la molécule d'eau puis tous les atomes d'hydrogène (à l'exception de ceux de la molécule H₂O); les hydrogènes ayant été affectés de coefficients d'agitation thermique isotrope, le facteur *R* final était égal à 0,057.* Les conditions d'affinement sont rassemblées dans le Tableau 1.

Les coordonnées réduites des atomes sont données dans le Tableau 2, les distances et les angles interatomiques dans les Tableaux 3 et 4 respectivement.

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope ainsi que des coordonnées réduites des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35478: 22 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 2. *Coordonnées réduites des atomes*

Les coordonnées des atomes non-hydrogènes ont été multipliées par 10⁴; celles des atomes d'hydrogène par 10³. Les atomes d'hydrogène de la molécule d'eau n'ont pas été localisés.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> _{eq} / <i>B</i> _i (Å ²)
C(1)	3483 (1)	1529 (4)	-1630 (5)	3,8
C(2)	3019 (1)	1447 (4)	-1968 (4)	3,4
C(3)	2878 (2)	579 (4)	-2899 (5)	4,1
C(4)	3198 (2)	-174 (4)	-3480 (6)	5,0
C(5)	3653 (2)	-83 (5)	-3134 (6)	5,3
C(6)	3804 (1)	755 (5)	-2205 (6)	5,0
N(7)	3534 (1)	2453 (4)	-720 (4)	4,3
C(8)	3116 (1)	2968 (4)	-493 (5)	4,1
C(9)	2782 (1)	2373 (4)	-1216 (5)	3,5
C(10)	2291 (1)	2593 (4)	-1190 (5)	4,1
C(11)	2040 (1)	1698 (4)	-290 (5)	3,8
C(12)	1533 (1)	1955 (4)	-171 (5)	3,6
C(13)	1317 (1)	1197 (4)	951 (5)	4,2
C(14)	819 (2)	1488 (5)	1111 (5)	5,0
N(15)	580 (1)	1290 (4)	-197 (4)	4,7
C(16)	775 (2)	2026 (5)	-1332 (6)	5,6
C(17)	1277 (1)	1752 (5)	-1494 (5)	4,6
Cl(18)	4531 (0)	3460 (1)	-54 (2)	5,5
O(19)	16 (3)	4028 (7)	707 (18)	8,9
H(150)	59 (1)	44 (4)	-44 (4)	5,4
H(151)	25 (2)	147 (4)	-9 (4)	5,5

Tableau 3. *Distances interatomiques (Å)*

C(1)–C(2)	1,416 (6)	C(9)–C(10)	1,501 (6)
C(1)–C(6)	1,400 (7)	C(10)–C(11)	1,524 (6)
C(1)–N(7)	1,369 (6)	C(11)–C(12)	1,531 (6)
C(2)–C(3)	1,393 (6)	C(12)–C(13)	1,526 (6)
C(2)–C(9)	1,432 (6)	C(12)–C(17)	1,522 (6)
C(3)–C(4)	1,388 (7)	C(13)–C(14)	1,518 (7)
C(4)–C(5)	1,391 (7)	C(14)–N(15)	1,484 (6)
C(5)–C(6)	1,378 (7)	N(15)–C(16)	1,498 (7)
N(7)–C(8)	1,379 (6)	C(16)–C(17)	1,525 (7)
C(8)–C(9)	1,366 (6)		

Tableau 4. *Angles interatomiques (°)*

C(2)–C(1)–C(6)	121,6 (4)	C(2)–C(9)–C(10)	126,1 (4)
C(2)–C(1)–N(7)	107,9 (4)	C(8)–C(9)–C(10)	127,3 (4)
C(6)–C(1)–N(7)	130,5 (4)	C(9)–C(10)–C(11)	112,7 (4)
C(1)–C(2)–C(3)	119,3 (4)	C(10)–C(11)–C(12)	113,7 (4)
C(1)–C(2)–C(9)	106,8 (4)	C(11)–C(12)–C(13)	111,3 (3)
C(3)–C(2)–C(9)	133,9 (4)	C(11)–C(12)–C(17)	113,2 (4)
C(2)–C(3)–C(4)	118,8 (4)	C(13)–C(12)–C(17)	109,2 (4)
C(3)–C(4)–C(5)	121,1 (5)	C(12)–C(13)–C(14)	111,4 (4)
C(4)–C(5)–C(6)	121,7 (5)	C(13)–C(14)–N(15)	109,8 (4)
C(1)–C(6)–C(5)	117,4 (5)	C(14)–N(15)–C(16)	112,5 (4)
C(1)–N(7)–C(8)	108,6 (4)	N(15)–C(16)–C(17)	110,2 (4)
N(7)–C(8)–C(9)	110,2 (4)	C(12)–C(17)–C(16)	111,4 (4)
C(2)–C(9)–C(8)	106,6 (4)		

Discussion. L'examen de ces deux derniers tableaux permet de constater que les valeurs trouvées sont conformes aux valeurs classiquement admises. Comme prévu, le noyau indole est plan; l'algorithme de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959) a permis de calculer l'équation de ce plan (I) (Tableau 5). Le noyau pipéridine adopte la conformation chaise; les atomes C(13), C(14), C(16) et C(17) sont situés dans un plan; C(12) et N(15) s'écartant respectivement de 0,684 (4) et -0,655 (4) Å de ce plan (II). L'angle formé par les deux plans (I) et (II) est égal à 62 (3)° (Tableau 5). Les distances N(15)–π [π milieu de C(1)–C(2)] et N(15)–N(7) ont pour valeurs respectives 8,062 (5) et 8,849 (5) Å. La distance de N(15) au plan (I) est égale à 2,450 (4) Å.

La projection de la structure sur le plan (001) est donnée sur la Fig. 2. La cohésion cristalline est assurée par des liaisons hydrogène faisant intervenir les ions Cl⁻ et la molécule d'eau. Deux molécules d'eau homologues sont également liées par pont hydrogène (Tableau 6). Enfin, quelques contacts de van der Waals confortent l'édifice cristallin.

La conformation du LM-5008 à l'état solide correspond à une forme étendue *trans*; cette conformation est

Tableau 5. *Plans moyens d'atomes*

Les équations sont données dans le système d'axes cristallographiques. Les écarts aux plans et les déviations standards sont en Å.

$$\text{Plan (I): } 0,1406X + 0,6458Y - 0,7505Z = 3,7601$$

Atomes définissant le plan et écarts au plan

C(1)	-0,013 (4)	C(6)	-0,009 (5)
C(2)	-0,015 (4)	N(7)	-0,002 (4)
C(3)	-0,007 (5)	C(8)	0,025 (5)
C(4)	0,016 (5)	C(9)	-0,002 (4)
C(5)	0,014 (5)		

$$\text{Plan (II): } 0,2250X + 0,9475Y + 0,2272Z = 2,3513$$

Atomes définissant le plan et écarts au plan

C(13)	-0,005 (5)	C(16)	-0,005 (6)
C(14)	0,005 (5)	C(17)	0,005 (5)

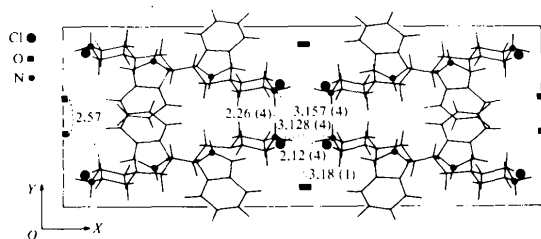


Fig. 2. Projection de la structure sur le plan (001).

Tableau 6. *Liaisons hydrogène*

Code de symétrie

- | | |
|---|--|
| (i) x, y, z | (ii) $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \bar{z}$ |
| (iii) $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, z$ | (iv) $\bar{x}, 1 - y, \bar{z}$ |

Cl(18 ⁱ)...N(15 ⁱⁱ)	3,128 (4);	Cl(18 ⁱ)...H(151 ⁱⁱⁱ)	2,12 (4) Å;
Cl(18 ⁱ)...H(151 ⁱⁱⁱ)	170 (4)°		
Cl(18 ⁱ)...O(19 ^{iv})	3,18 (1) Å		
Cl(18 ⁱ)...N(15 ⁱⁱⁱ)	3,157 (4);	Cl(18 ⁱ)...H(150 ⁱⁱⁱ)	2,26 (4) Å;
Cl(18 ⁱ)...H(150 ⁱⁱⁱ)	153 (4)°		
O(19 ⁱ)...O(19 ^{iv})	2,57 (2) Å		

définie par les valeurs des angles dièdres C(2)–C(9)–C(10)–C(11) [$\varphi = 77 (1)^\circ$] et C(9)–C(10)–C(11)–C(12) [$\psi = 176 (1)^\circ$]. Ce résultat est en accord avec l'une des trois formes prédites par calculs théoriques, pour la sérotonine ($\varphi = 80^\circ$, $\psi = 180^\circ$) (Kumbar & Sankar, 1975). Des calculs conformationnels effectués sur le LM-5008, à l'aide du programme *PCILO* (Perturbative Configuration using

Localized Orbitals) (Pullman, 1974) ont montré que la conformation *gauche* ($\varphi = 78^\circ$, $\psi = 56^\circ$) n'était séparée de la conformation la plus stable (*trans*) que par une barrière de 3 kJ. Il est à remarquer à titre de comparaison que le picrate de sérotonine monohydraté possède la conformation *gauche* (Bugg & Thewalt, 1970) alors que le sulfate de sérotonine créatinine monohydraté possède la conformation *trans* (Karle, Dragonette & Brenner, 1965). Il a d'ailleurs été rapporté 11 exemples *gauche* et 9 *trans* parmi 20 indolylamines étudiées (Falkenberg, 1972).

Les auteurs remercient Pharmuka pour l'intérêt porté à cette étude.

Références

- BUGG, C. E. & THEWALT, U. (1970). *Science*, **170**, 852–854.
 FALKENBERG, G. (1972). Thesis, Karolinska Institutet, Univ. de Stockholm.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
 HORN, A. S. (1976). *Postgrad. Med. J.* **52**, 25–30.
 KARLE, T. L., DRAGONETTE, K. S. & BRENNER, S. A. (1965). *Acta Cryst.* **19**, 713–716.
 KUMBAR, M. & SANKAR, D. V. S. (1975). *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **10**, 433–442.
 LE FUR, G., KABOUCHE, M. & UZAN, A. (1978). *Life Sci.* **23**, 1959–1966.
 LEGER, J. M., GADRET, M. & CARPY, A. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 3705–3709.
 PULLMANN, B. (1974). *The World of Quantum Chemistry*, édité par R. DAUDEL & B. PULLMAN. Dordrecht: Reidel.
 SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600–604.

Acta Cryst. (1980). **B36**, 2837–2840

Chlorhydrate d'(Amino-4 dichloro-3,5 phényl)-1 tert-Butylamino-2 Ethanol (Clenbutérol, NAB-365)

PAR ALAIN CARPY, JEAN-MICHEL LEGER ET JEAN-CLAUDE COLLETER

Laboratoire de Chimie Analytique, ERA n° 890, CNRS, UER des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux II, 91 rue Leyteire, 33000 Bordeaux, France

(Reçu le 11 mars 1980, accepté le 15 juillet 1980)

Abstract. $C_{12}H_{19}Cl_2N_2O^+ \cdot Cl^-$, $M_r = 313.65$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 6.920 (1)$, $b = 9.261 (1)$, $c = 12.171 (1)$ Å, $\alpha = 75.37 (1)$, $\beta = 89.02 (1)$, $\gamma = 86.63 (1)^\circ$, $V = 753.4 (1)$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.383$ Mg m⁻³. The structure was refined to $R = 0.06$ for 2548 observed reflections. Cl^- is hydrogen bonded to the positively charged N atom.

0567-7408/80/112837-04\$01.00

Introduction. Dans le cadre d'une étude générale de drogues actives sur les récepteurs β -adrénergiques (Leger, Gadret & Carpy, 1980), un modèle de β -bloquant a été récemment proposé. Nous nous proposons de lui comparer les conformations de drogues β -stimulantes auxquelles appartient le clenbutérol: (amino-4 dichloro-3,5 phényl)-1 tert-butylamino-2

© 1980 International Union of Crystallography