

***N*-(Diéthylamino-2 éthyl) Méthoxy-2 Méthylsulfonyl-5 Benzamide (Tiapride),
C₁₅H₂₄N₂O₄S: Etudes à 203 et 298 K**

PAR C. HOUTTEMANE, J. C. BOIVIN, G. NOWOGROCKI ET D. J. THOMAS

*Laboratoire de Cristalochimie et Physico-Chimie du Solide, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille,
BP 108, 59652 Villeneuve d'Ascq CEDEX, France*

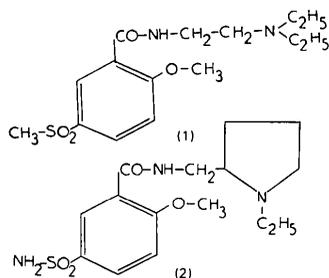
ET J. P. BONTE ET M. DEBAERT

Laboratoire de Pharmacie Chimique, Faculté de Pharmacie de Lille, 59045 Lille CEDEX, France

(Reçu le 27 avril 1982, accepté le 13 janvier 1983)

Abstract. $M_r = 328.4$, orthorhombic, *Pbca*; $a = 25.380$ (2), $b = 12.620$ (2), $c = 10.470$ (2) Å, $V = 3353$ Å³, $Z = 8$, $D_x = 1.30$ Mg m⁻³, $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71069$ Å, $F(000) = 1432$, $T = 203$ K, $R = 0.06$ for 1965 observed reflexions. The molecule of tiapride is in an extended configuration. An intramolecular hydrogen bond between the O atom of the $-\text{OCH}_3$ group and the H atom of the $-\text{NH}$ group leads to the formation of a six-membered pseudo ring.

Introduction. Le tiapride (1) est un dérivé *o*-méthoxybenzamidique qui a été introduit en thérapeutique humaine comme neuroleptique. Comparée à celle du sulpiride (2), premier terme de la série des orthopramides neuroleptiques, sa structure est plus 'flexible' ce qui peut influencer la position relative du site basique protonable par rapport au cycle aromatique.



Il était donc intéressant d'étudier cette structure à l'état cristallin afin de la comparer à celle du sulpiride que nous avons établie antérieurement (Houttemane, Boivin, Nowogrocki, Thomas & Bonte 1981).

Sous la forme commerciale, le tiapride se présente à l'état de chlorhydrate. Tous les échantillons obtenus par cristallisation d'une solution aqueuse étant maclés, nous nous sommes tournés vers l'étude de la base correspondante.

Partie expérimentale. Cristallisation de la base; diffractomètre automatique à quatre cercles PW 1100 Philips; programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970); 17 pics mis en évidence $R = 0,18$ ($T = 298$ K), désordre dynamique important; poursuite de la détermination à basse température (203 K); 25 réflexions du 'peak hunting' utilisées pour la mesure des paramètres de maille; pas de correction d'absorption appliquée; valeur maximale de θ égale à 30°; valeurs de h,k,l : 0–30, 0–15, 0–9; 1965 réflexions utilisées; méthode utilisée pour résoudre la structure: méthodes directes suivies de séries de Fourier différences successives; non retenues les réflexions telles que $I < 3\sigma(I)$; affinement par moindres carrés effectué sur F ; atomes d'hydrogène localisés par synthèse de Fourier; anisotropie pour les atomes non hydrogène; $R_{\text{final}} = 0,06$; * utilisation des facteurs de diffusion de Cromer & Waber (1965); correction de dispersion anormale pour l'atome de soufre (Cromer & Liberman, 1970).

Discussion. Les paramètres atomiques sont donnés dans le Tableau 1. Les atomes non hydrogène sont représentés par l'enveloppe de leur ellipsoïde de vibration tracée à un niveau de probabilité de 50% (Fig. 1). Les distances et les angles (Tableau 2) sont en très bon accord avec les valeurs calculées pour le sulpiride (Houttemane, Boivin, Nowogrocki, Thomas & Bonte, 1981). Dans les deux composés l'entité moléculaire se présente en configuration étendue. La présente détermination met en évidence l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène H(N1) et

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope et les paramètres des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 38308: 15 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.

l'oxygène O(3). Ceci entraîne la formation d'un double cycle mettant en jeu le cycle benzénique d'une part et les atomes C(8), N(1), H(N1) et O(3) d'autre part. L'équation du plan moyen du pseudocycle formé par les atomes C(4), C(5), O(3), H(N1), C(8) s'écrit $0,64080x - 0,35154y - 0,68249z + 6,21032 = 0$. Les écarts

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et coefficients d'agitation thermique

	$B_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j B_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$			$B_{eq} (\text{Å}^2)$
	x	y	z	
S	-885 (1)	9340 (1)	1818 (1)	2,7
O(1)	-1042 (1)	8261 (2)	2061 (3)	3,7
O(2)	-1251 (1)	10167 (2)	2156 (3)	3,4
O(3)	1057 (1)	10132 (3)	4723 (2)	2,7
O(4)	363 (1)	7161 (2)	4718 (3)	3,3
N(1)	943 (1)	8199 (2)	5730 (3)	2,6
N(2)	1798 (1)	5870 (2)	6523 (4)	2,9
C(1)	-731 (2)	9480 (4)	195 (4)	3,6
C(2)	-289 (1)	9577 (3)	2628 (3)	2,3
C(3)	-69 (1)	8780 (3)	3366 (3)	2,2
C(4)	382 (1)	8959 (3)	4083 (3)	2,1
C(5)	621 (1)	9967 (3)	4013 (3)	2,2
C(6)	404 (1)	10752 (3)	3235 (4)	2,4
C(7)	-52 (2)	10562 (3)	2559 (4)	2,5
C(8)	567 (1)	8035 (3)	4875 (3)	2,4
C(9)	1303 (2)	11157 (3)	4684 (5)	3,7
C(10)	1145 (1)	7342 (3)	6531 (4)	2,7
C(11)	1600 (1)	6806 (3)	5856 (4)	2,7
C(12)	1989 (2)	6105 (3)	7813 (4)	3,3
C(13)	2450 (2)	6845 (5)	7932 (6)	5,6
C(14)	2198 (2)	5376 (4)	5704 (5)	4,6
C(15)	2415 (3)	4371 (6)	6271 (7)	7,7

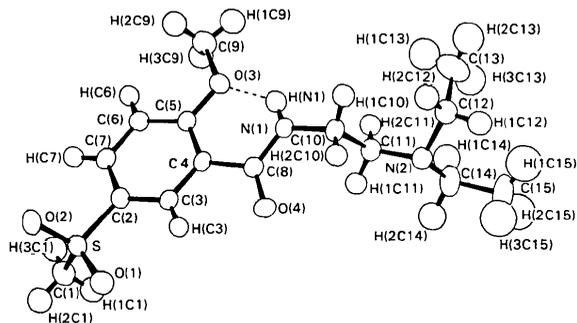


Fig. 1. Configuration spatiale d'une molécule de tiapride.

des atomes au plan moyen ne dépassent pas 0,1 Å. Ces résultats mettent en évidence la planéité du double cycle.

L'existence d'un tel double cycle n'a pu être mise en évidence aussi nettement dans le cas du sulpiride en raison du désordre affectant la partie la plus proche du cycle pyrrolidinique. Cependant même dans le sulpiride l'existence d'une liaison hydrogène entre l'atome d'azote de la partie aliphatique et l'atome d'oxygène du groupement méthoxy ne peut être mis en doute puisque la distance entre les deux atomes (2,68 Å) est pratiquement la même que celle que nous observons dans le tiapride (2,67 Å). Une configuration semblable a été mise en évidence récemment (Cesario, Pascard, El Moukhtari & Jung, 1981) dans le métoclopramide, antiémétique de formule voisine de celle du tiapride: les longueurs de liaison, y compris la liaison hydrogène responsable de la formation du double cycle, ont des valeurs très voisines dans les deux composés.

L'importance de cette configuration pourrait être déterminante dans le mécanisme d'action de cette famille thérapeutique. Une étude actuellement en cours au laboratoire sur un composé proche de cette famille de neuroleptiques devrait permettre d'éclairer cet aspect du problème.

Nous tenons à exprimer notre gratitude aux Laboratoires Delagrangé qui ont mis à notre disposition les échantillons de tiapride nécessaires à cette étude.

Références

- CESARIO, M., PASCARD, L., EL MOUKHTARI, M. & JUNG, L. (1981). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **16**(1), 13-17.
 CROMER, D. T. & LIBERMAN, D. (1970). *J. Chem. Phys.* **53**, 1891-1898.
 CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 104-109.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274-285.
 HOUTTEMANE, C., BOIVIN, J. C., NOWOGROCKI, G., THOMAS, D. J. & BONTE, J. P. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 981-984.

Tableau 2. Distances (Å) et angles (°) interatomiques

S—O(1)	1,441 (3)	O(3)—C(5)	1,350 (4)
S—O(2)	1,441 (3)	O(3)—C(9)	1,437 (5)
S—C(1)	1,753 (3)		
S—C(2)	1,760 (3)	C(8)—C(4)	1,506 (5)
		C(8)—N(1)	1,324 (4)
C(2)—C(3)	1,386 (4)	C(8)—O(4)	1,230 (4)
C(2)—C(7)	1,382 (5)	C(10)—N(1)	1,461 (5)
C(4)—C(3)	1,384 (4)	C(10)—C(11)	1,514 (5)
C(4)—C(5)	1,411 (5)		
C(6)—C(5)	1,396 (5)	N(2)—C(11)	1,461 (5)
C(6)—C(7)	1,378 (6)	N(2)—C(14)	1,465 (5)
		N(2)—C(12)	1,469 (5)
		C(12)—C(13)	1,502 (7)
		C(14)—C(15)	1,505 (9)
Liaisons hydrogène			
H(N1)—O(3)	2,08 (5)	O(3)—H(N1)—N(1)	133
O(3)—N(1)	2,673 (4)		
O(2)—S—O(1)	117,6 (4)	O(3)—C(5)—C(6)	122,4 (6)
O(2)—S—C(1)	108,0 (4)	C(2)—C(7)—C(6)	119,6 (7)
O(2)—S—C(2)	108,2 (3)	C(7)—C(6)—C(5)	120,5 (7)
O(1)—S—C(1)	109,2 (4)	C(5)—O(3)—C(9)	118,6 (6)
O(1)—S—C(2)	108,2 (3)	C(4)—C(8)—O(4)	119,3 (6)
C(1)—S—C(2)	104,9 (4)	C(4)—C(8)—N(1)	118,5 (5)
S—C(2)—C(7)	120,0 (5)	O(4)—C(8)—N(1)	122,2 (6)
S—C(2)—C(3)	119,6 (4)	C(8)—N(1)—C(10)	121,7 (6)
C(3)—C(2)—C(7)	120,4 (7)	N(1)—C(10)—C(11)	109,3 (4)
C(2)—C(7)—C(4)	121,6 (6)	N(2)—C(14)—C(15)	112,4 (8)
C(3)—C(4)—C(5)	118,2 (5)	C(10)—C(11)—N(2)	113,6 (5)
C(3)—C(4)—C(8)	115,5 (6)	C(11)—N(2)—C(12)	113,0 (6)
C(8)—C(4)—C(5)	126,3 (7)	C(11)—N(2)—C(14)	107,6 (6)
C(4)—C(5)—O(3)	117,3 (5)	C(12)—N(2)—C(14)	113,3 (7)
C(4)—C(5)—C(6)	120,0 (7)	N(2)—C(12)—C(13)	117,4 (7)