

229. Synthèses de nouvelles phényl-1-triazoline-1,2,4-ones-5 substituées en 3 et 4

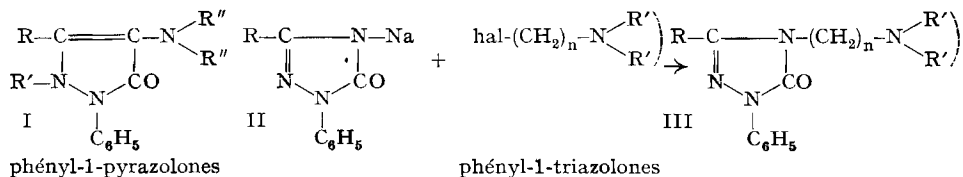
2^e communication [1]¹⁾

par Ph. Gold-Aubert, D. Melkonian et L. Toribio

(13 VIII 64)

Dans un premier article, nous avons décrit une nouvelle méthode de synthèse de dérivés du phényl-1-triazole-1,2,4 à partir des uréides [1]. L'analogie de ces substances avec les pyrazolones (I) nous a amenés à effectuer la synthèse de phényl-triazolones portant en 4 un alcoyle ou un amino-alcoyle à fonction amino tertiaire, en vue d'une étude des propriétés pharmacologiques de ces composés.

Un rapprochement avec le noyau barbiturique, dont nous avons étudié auparavant des dérivés mono-N-substitués [2], nous a amenés à préparer les sels sodiques des phényl-1-triazoline-1,2,4-ones-5 (II). Celles-ci se comportent en effet comme des acides très faibles et, en solution aqueuse, leurs sels sodiques sont fortement hydrolysés. Ces sels réagissent aisément avec les amines tertiaires halogénées pour donner des dérivés du Type III.



La réaction peut se produire à la température d'ébullition de solvants tels que l'alcool, le benzène ou même l'éther, dans des temps variant de 4 à 8 h. On peut travailler, soit en faisant réagir le sel sodique de la triazolone avec la base halogénée, soit en dissolvant la triazolone dans une solution de l'équivalent de 2 molécules d'alcoolate de sodium, dans l'éthanol absolu, et en ajoutant une solution d'un équivalent du chlorhydrate de la base halogénée.

Dans ce dernier cas, on obtient un premier précipité immédiat de NaCl, dû à la libération de la base halogénée, puis une précipitation progressive d'une deuxième molécule de NaCl, due à la condensation en position 4 du noyau triazole.

Les substances obtenues par réaction avec les halogénalcoylamines tertiaires (tableau 1) sont des bases solides, blanches, insolubles dans l'eau, très solubles dans les alcools, l'éther ou le benzène. En introduisant du gaz chlorhydrique dans leurs solutions éthérées, on obtient de beaux cristaux blancs des chlorhydrates. Ceux-ci sont solubles dans l'eau et présentent une saveur amère et un effet légèrement anesthésiant, caractéristiques.

Essayées chez le Rat et la Souris, ces substances se sont révélées être de puissants anti-inflammatoires (essai au formol) et des analgésiques (essai à l'acide acétique), et présentent une très faible toxicité (chez la Souris, DL_{50} *per os* > 1000 mg/kg).

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 2071.

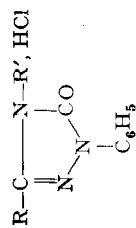
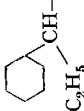


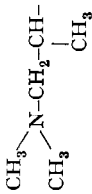






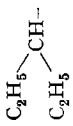
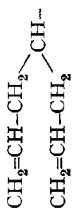


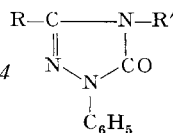
Tableau 1. Chlorhydrates des phényl-1-triazoline-1,2,4-ones-5 substituées

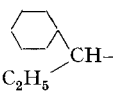

N°	R	R'	Formule brute	P.M.	% Azote calc.	tr.	F°
I			C ₂₁ H ₂₇ ON ₄ Cl	386,5	14,48	14,65	224-225
II	"		C ₂₂ H ₂₉ ON ₄ Cl	400,5	13,98	13,93	186-188
III	"		C ₂₂ H ₂₉ ON ₄ Cl	400,5	13,98	14,00	217-219
IV	"		C ₂₃ H ₂₉ ON ₄ Cl	412,5	13,57	13,54	210
V	"		C ₂₄ H ₃₁ ON ₄ Cl	426,5	13,13	13,03	209-212
VI	"		C ₂₅ H ₂₉ O ₂ N ₄ Cl	428,5	13,06	13,10	220-222
VII	"		C ₂₃ H ₃₁ ON ₄ Cl	414,5	13,51	13,38	189-190
VIII			C ₂₀ H ₂₅ ON ₄ Cl	372,5	15,03	15,15	163
IX		"	C ₁₉ H ₂₁ ON ₄ Cl	366,5	15,27	15,10	163-165
X		"	C ₂₁ H ₂₇ ON ₄ Cl	390,5	14,34	14,15	148-151

Les analyses ont été effectuées sur les chlorhydrates, plus aisés à purifier et à recristalliser que les bases.

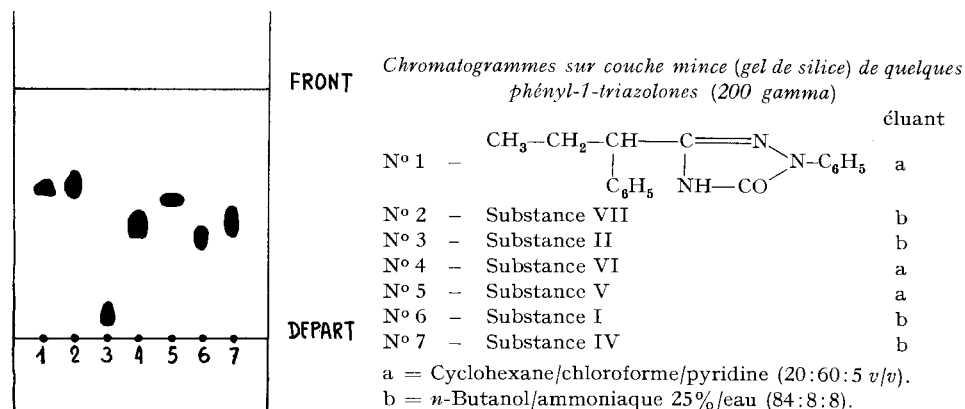
Le second tableau présente les alcoyl-4-phényl-1-(α -phénylpropyl)-3- Δ^2 -triazoline-1,2,4-ones-5, obtenues par réaction à reflux de la triazolone sodique appropriée avec un excès d'halogénure d'alcoyle dans l'alcool. Les rendements peuvent atteindre 90%. Ce sont des solides blancs, cristallisables dans les alcools, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants non polaires.

Tableau 2. Phényl-1-triazoline-1,2,4-ones 5 alcoylées en 4



N°	R	R'	Formule brute	P. M.	% Azote calc.	tr.	F°
XI		-CH ₃	C ₁₈ H ₁₉ ON ₃	293	14,33	14,28	93
XII	..	-C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₀ ON ₃	306	13,72	13,73	106-110
XIII	..	-C ₃ H ₇ <i>n</i>	C ₂₀ H ₂₃ ON ₃	321	13,08	13,00	72-75
XIV	..	-C ₃ H ₇ <i>i</i>	C ₂₀ H ₂₃ ON ₃	321	13,08	13,28	122-124
XV	..	-C ₄ H ₉ <i>n</i>	C ₂₁ H ₂₅ ON ₃	335	12,53	12,62	95
XVI	..	-C ₄ H ₉ <i>i</i>	C ₂₁ H ₂₅ ON ₃	335	12,53	12,47	105
XVII	..	-C ₄ H ₉ <i>sec.</i>	C ₂₁ H ₂₅ ON ₃	335	12,53	12,53	120-122
XVIII	..	-C ₅ H ₁₁ <i>n</i>	C ₂₂ H ₂₇ ON ₃	349	12,03	11,91	55-57
XIX	..	-C ₆ H ₁₃ <i>n</i>	C ₂₃ H ₂₉ ON ₃	363	11,57	11,37	55-57
XX	..	-C ₁₀ H ₂₁ <i>n</i>	C ₂₇ H ₃₇ ON ₃	419	10,02	9,98	48-50
XXI	..	-CH ₂ - 	C ₂₄ H ₂₃ ON ₃	369	11,38	11,32	91-92
XXII	..	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂₀ H ₂₁ ON ₃	319	13,16	12,97	55-58

En vue de déterminations analytiques, nous avons effectué des chromatogrammes sur couche mince de quelques-unes des substances les plus actives pharmacologiquement (v. fig.).



Partie expérimentale²⁾

A titre d'exemple, nous indiquons la préparation de quelques dérivés des tableaux 1 et 2, les autres étant obtenus par des procédés analogues. Tous ces corps ayant été obtenus par des réactions univoques à partir de substances de structure connue, nous nous sommes contentés, quant à l'analyse centésimale, du dosage de l'azote²⁾.

Phényl-1-(α -phénylpropyl)-3-diméthylaminoéthyl-4- Δ^2 -triazoline-1,2,4-one-5 (I, Tableau 1). On dissout dans 1500 ml d'éthanol absolu 92 g Na (4 moles). On ajoute 1116 g (4 moles) de phényl-1-(α -phénylpropyl)-3-triazolone, puis 430 g (4 moles) de chloréthyl-diméthylamine fraîchement distillée. On chauffe 16 h à reflux en agitant, puis filtre le NaCl formé. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. On ajoute au résidu 250 ml de NaOH 10%, extrait à l'éther et lave à l'eau la couche étherée. Après avoir séché cette solution étherée sur Na₂SO₄, on ajoute, en agitant et en refroidissant, la quantité théorique d'HCl en solution dans l'éthanol. Le chlorhydrate I précipité est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Rendement 1006 g (65%) de I.

Phényl-1-(α -phénylpropyl)-3-morpholinoéthyl-4- Δ^2 -triazoline-1,2,4-one-5 (VI, Tableau 1). Dans un ballon on dissout $\frac{1}{40}$ mole de phényl-1-(α -phénylpropyl)-3-triazolone (7 g), en agitant, dans une solution alcoolique de $\frac{1}{20}$ mole d'alcoolate de sodium (1,15 g Na dans 50 ml EtOH absolu), puis introduit à filet la solution de $\frac{1}{40}$ mole (4,7 g) de chlorhydrate de N-chloréthylmorpholine dans 50 ml d'éthanol absolu. Il se produit aussitôt un précipité blanc (NaCl). En maintenant l'agitation, on chauffe 6 h à reflux. Ensuite on filtre à chaud le NaCl formé, puis, par refroidissement au frigo et filtration, on récolte la base qui cristallise en masse (F. 105–108°).

C₂₃H₂₈ON₄ (392) Calc. N 14,29% Tr. N 14,33%

On dissout la base dans l'éthanol en chauffant modérément, ajoute à chaud la quantité théorique de HCl en solution dans l'éthanol et abandonne à la cristallisation. Rendement 6,4 g (65%) de VI.

Phényl-1-(α -phénylpropyl)-3-méthyl-4- Δ^2 -triazoline-1,2,4-one-5 (XI, Tableau 2). On dissout en agitant $\frac{1}{40}$ mole (7 g) de phényl-1-(α -phénylpropyl)-3-triazolone dans une solution de $\frac{1}{40}$ mole Na (0,6 g) dans 50 ml de méthanol, ajoute $\frac{1}{20}$ mole (7,1 g) d'iodure de méthyle (excès) et chauffe 3 h à reflux. Ensuite on filtre, évapore le filtrat à sec et reprend le résidu par l'éther. Par évaporation on obtient un produit blanc qu'on recristallise dans le méthanol à 80%. Rendement 6,3 g (85%) de XI.

SUMMARY

We describe the synthesis and the properties of new 3 and 4 substituted 1-phenyl-1,2,4-triazoline-5-ones. The aminated alkyl stems fixed in position 4 strongly increase the analgesic and anti-inflammatory properties of these substances.

SAPOS S.A. (Département de Recherches), Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 1^{re} communication: PH. GOLD-AUBERT *et al.*, *Helv.* 47, 1188 (1964).
 [2] PH. GOLD-AUBERT *et al.*, *Helv.* 44, 105 (1961).

²⁾ Les analyses élémentaires furent faites par le Dr EDER à l'Ecole de Chimie (Université de Genève).