

- KRAJEWSKI, J. W., URBAŃCZYK-LIPKOWSKA, Z., GLUZIŃSKI, P., BLEIDELIS, J. & KEMME, A. (1979b). *Acta Cryst.* **B35**, 2625–2629.
- LEMIEUX, R. U., PAVIA, A. A., MARTIN, J. C. & WATANABE, K. A. (1969). *Can. J. Chem.* **47**, 4427–4439.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1974). *MULTAN 74. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. of York, England, and Louvain, Belgium.
- MANLEY, S. A. & TYLER, J. K. (1970). *J. Chem. Soc. D*, pp. 382–383.
- NARDELLI, M., MUSATTI, A., DOMIANO, P. & ANDRETTI, G. (1978). *PLALIN*. A program for the calculation of the weighted least-squares planes and lines, of the angles formed by them, and of the e.s.d.'s. Univ. of Parma, Italy.
- STEWART, J. M., KUNDELL, F. A. & BALDWIN, J. C. (1970). The XRAY 70 system. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
- TOROMANOFF, E. (1967). *Top. Stereochem.* **2**, 157–198.
- VANGEHR, K., LUGER, P. & PAULSEN, H. (1979). *Carbohydr. Res.* **70**, 1–11.
- WELLS, J. A. & MALLOY, T. B. JR (1974). *J. Chem. Phys.* **60**, 3987–3993.

*Acta Cryst.* (1982). **B38**, 1489–1495

## Structure d'un Antidépresseur Tricyclique, le Chlorhydrate d'Amineptine, Dérivé du Dihydro-10,11 5H-Dibenzo[*a,d*]cycloheptène

PAR J. P. REBOUL ET B. CRISTAU

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille II,  
27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 5, France

ET G. PÈPE

Centre de Recherche sur les Mécanismes de la Croissance Cristalline, Campus Luminy, Case 913,  
13288 Marseille CEDEX 2, France

(Reçu le 29 avril 1981, accepté le 19 novembre 1981)

### Abstract

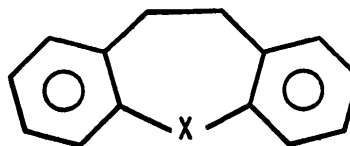
Crystals of amineptine hydrochloride ( $C_{22}H_{28}NO_2 \cdot Cl^-$ ;  $M_r = 373.92$ ) are monoclinic,  $C2/c$ , with  $a = 22.456$  (3),  $b = 7.673$  (1),  $c = 26.328$  (7) Å,  $\beta = 117.41$  (1)°,  $V = 4027.2$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $D_c = 1.23$ ,  $D_m = 1.23$  (1) Mg m<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1600$ ,  $\mu(Cu K\alpha) = 1.69$  mm<sup>-1</sup>. The structure was determined by multi-solution direct methods and refined by full-matrix least squares to an  $R$  of 0.066 for 2971 independently measured reflections. The dihedral angle between the two planes of the benzene rings is 118.2 (2)°; a part of the side chain appears to exhibit a small movement. Conformational parameters are calculated and compared to those of similar tricyclic antidepressant drugs.

### Introduction

Dans le cadre d'un programme de recherches cristallographiques consacrées à divers médicaments psychotropes tricycliques et à leurs supports structuraux de base, nous avons récemment résolu la structure du dihydro-10,11 5H-dibenzo[*a,d*]cycloheptène (Reboul, Cristau & Pépe, 1981).

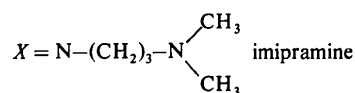
Le présent mémoire est consacré à son dérivé, le chlorhydrate de l'acide (dihydro-10,11 5H-dibenzo[*a,d*]cycloheptyl-5 amino)-7 heptanoïque ou chlorhydrate d'amineptine.

Il s'agit d'un médicament découvert en France et proposé depuis 1978 en psychiatrie comme anti-dépresseur (Survector<sup>R</sup>). Au plan de la pharmacologie moléculaire, son mécanisme d'action est réputé être essentiellement dopaminergique alors que les autres antidépresseurs sont plutôt noradrénergiques et sérotoninergiques.



$X = CH_2$ , dihydro-10,11 5H-dibenzo[*a,d*]cycloheptène (DDCH)

$X = CH-NH-(CH_2)_6-COOH$  amineptine



Sur le plan structural l'amineptine se démarque des autres antidépresseurs (type imipramine) par le fait que le substituant porte un azote protonisable directement fixé sur le cycle central et se termine par une fonction carboxylique libre.

### Données expérimentales

Le chlorhydrate d'amineptine fourni par les laboratoires Servier a été dissous dans un mélange équimoléculaire éthanol-eau (1 g/60 ml). L'évaporation lente à 273 K a fourni de petits cristaux incolores sous forme d'aiguilles parallélipédiques.

La maille et le groupe de symétrie ont été obtenus par analyse de clichés de diffraction effectués sur chambre de précession avec la radiation Cu  $K\alpha$ . Le groupe de symétrie est  $Cc$  ou  $C2/c$ .

Les paramètres cristallins ont été affinés sur diffractomètre automatique CAD-4 à l'aide de 25 réflexions indépendantes. L'enregistrement des réflexions a été effectué à température ambiante (293 K) à l'aide de la radiation Cu  $K\alpha$  jusqu'à  $\theta = 70^\circ$  en balayage  $\omega/2\theta$ . Quatre réflexions ont eu leur intensité respective contrôlée toutes les 2 h. Elles n'ont pas montré de variation supérieure à 5%.

Les mesures ont été corrigées des facteurs de Lorentz et polarisation; 2971 réflexions indépendantes d'intensité  $I > 3\sigma(I)$  [ $\sigma(I)$  étant l'erreur due au comptage statistique] ont été retenues pour la détermination et l'affinement de la structure. Il n'a pas été tenu compte de l'absorption, le cristal utilisé ayant une section à peu près carrée n'excédant pas 0,02 mm<sup>2</sup>.

### Détermination de la structure

La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide du programme *MULTAN* (Main, 1980) dans le cadre d'une hypothèse centrée. Les facteurs de structure normalisés  $E \geq 1,2$  ont été retenus pour la détermination de phase. La carte de densité électronique correspondant à la meilleure figure de mérite fait apparaître la molécule entière à l'exception des atomes d'hydrogène.

L'affinement de la structure a été conduit par moindres carrés à l'aide du programme *SHELX* (Sheldrick, 1976), les facteurs de structure étant tous affectés d'un même poids unitaire.

L'affinement des paramètres relatifs aux 26 atomes non hydrogène identifiés précédemment, affectés de facteurs de température isotropes conduit à un facteur résiduel de 0,142. A ce niveau une carte de densité différence indique un léger désordre dans la région C(19), C(20), se traduisant par des distances et angles anormaux. Nous avons bloqué les distances C(18)—C(19), C(19)—C(20) et C(20)—C(21) à 1,52 Å

Tableau 1. Les paramètres atomiques (coordonnées  $\times 10^4$ )

$$B_{eq} = 8\pi^2 (U_{11}U_{22}U_{33})^{1/3}.$$

	x	y	z	$B_{eq}$ (Å <sup>2</sup> )
C(1)	5421 (2)	2273 (6)	3592 (2)	3,7 (2)
C(2)	4846 (2)	2611 (7)	3081 (2)	4,3 (2)
C(3)	4438 (2)	1256 (7)	2781 (2)	4,3 (2)
C(4)	4594 (2)	-431 (6)	2979 (2)	4,1 (2)
C(5)	5333 (2)	-2631 (6)	3715 (2)	3,9 (2)
C(6)	5247 (3)	-2941 (6)	4248 (2)	4,9 (2)
C(7)	5467 (2)	-2167 (8)	5225 (2)	5,4 (3)
C(8)	5740 (3)	-1256 (8)	5728 (2)	6,1 (3)
C(9)	6181 (3)	91 (9)	5801 (2)	5,5 (3)
C(10)	6322 (2)	528 (7)	5357 (2)	4,2 (2)
C(11)	6029 (2)	-384 (5)	4835 (2)	3,7 (2)
C(12)	5602 (2)	-1787 (6)	4769 (2)	4,0 (2)
C(13)	5168 (2)	-802 (5)	3493 (2)	3,6 (2)
C(14)	5579 (2)	589 (5)	3798 (2)	3,2 (2)
C(15)	6186 (2)	334 (5)	4377 (2)	3,3 (2)
N(16)	6753 (1)	-713 (4)	4354 (1)	3,3 (1)
C(17)	6907 (2)	-167 (7)	3882 (2)	5,1 (2)
C(18)	7562 (2)	-848 (9)	3954 (2)	6,4 (3)
C(19)	7613 (3)	-223 (15)	3428 (2)	10,2 (5)
C(20)	8332 (3)	-143 (13)	3521 (2)	11,8 (5)
C(21)	8410 (3)	620 (7)	3022 (2)	6,8 (3)
C(22)	8027 (3)	-303 (8)	2452 (2)	7,3 (3)
C(23)	8255 (2)	191 (6)	2018 (2)	5,0 (2)
O(24)	8666 (2)	1245 (5)	2074 (1)	7,6 (2)
O(25)	7936 (2)	-736 (5)	1546 (1)	6,8 (2)
Cl	8083 (1)	45 (1)	486 (1)	4,0 (1)

dans plusieurs cycles d'affinement dans lesquels tous les atomes non hydrogène ont été affectés de facteurs d'agitation thermique anisotropes, ce qui a permis d'atteindre un  $R$  de 0,093.

A ce niveau de la résolution une carte de Fourier différence laisse apparaître la plupart des atomes d'hydrogène. Dans les étapes suivantes de l'affinement, les atomes d'hydrogène ont été introduits puis affinés en calculant théoriquement leur position et en leur affectant un facteur d'agitation thermique isotrope égal à celui de l'atome auquel ils sont reliés. Le facteur de reliabilité final de 0,066 a été obtenu avec des facteurs de structure ayant tous un poids unitaire.

Les valeurs des paramètres atomiques avec leurs écarts-type sont portés dans le Tableau 1.\*

### Géométrie moléculaire

La molécule de chlorhydrate d'amineptine est représentée sur la Fig. 1. Les distances et angles comparés à

\* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, des paramètres atomiques des atomes d'hydrogène et des distances et angles faisant intervenir les atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 36557: 25 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.

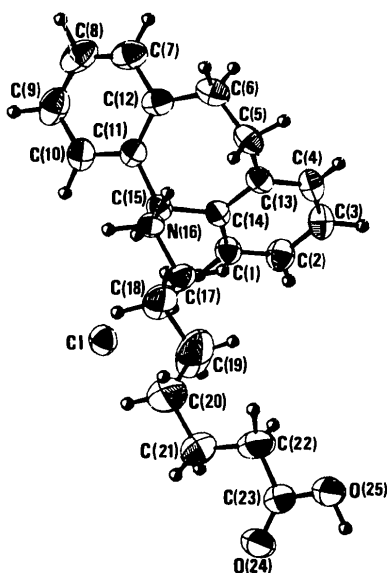


Fig. 1. Géométrie moléculaire du chlorhydrate d'amineptine obtenue à l'aide du programme ORTEP (Johnson, 1965). Les ellipsoïdes de vibration des atomes non hydrogène ont une probabilité de 50%. Les atomes d'hydrogène sont représentés par des sphères de rayon arbitraire. La numérotation des cycles non conforme aux règles de l'IUPAC est celle des auteurs ayant étudié l'iminodibenzyle, l'iminostilbène, le DDCH et la carbamazépine (Reboul, Cristau, Estienne & Astier, 1980; Reboul, Cristau, Soyfer & Estienne, 1980; Reboul, Cristau & Pépe, 1981; Reboul, Cristau, Soyfer & Astier, 1981).

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) avec écarts-type dans l'amineptine comparées à celles du DDCH

	Amineptine	DDCH
C(1)–C(2)	1,394 (5)	1,377 (5)
C(1)–C(14)	1,383 (6)	1,387 (5)
C(2)–C(3)	1,371 (7)	1,383 (5)
C(3)–C(4)	1,379 (7)	1,387 (5)
C(4)–C(13)	1,403 (5)	1,382 (5)
C(5)–C(6)	1,520 (9)	1,523 (5)
C(5)–C(13)	1,490 (6)	1,500 (5)
C(6)–C(12)	1,515 (6)	1,535 (5)
C(7)–C(8)	1,368 (8)	1,374 (4)
C(7)–C(12)	1,399 (9)	1,391 (5)
C(8)–C(9)	1,383 (9)	1,367 (5)
C(9)–C(10)	1,385 (9)	1,383 (5)
C(10)–C(11)	1,405 (6)	1,408 (5)
C(11)–C(12)	1,398 (6)	1,389 (5)
C(11)–C(15)	1,508 (7)	1,520 (5)
C(13)–C(14)	1,398 (5)	1,400 (5)
C(14)–C(15)	1,518 (4)	1,504 (5)
C(15)–N(16)	1,530 (6)	
N(16)–C(17)	1,498 (7)	
C(17)–C(18)	1,487 (8)	
C(18)–C(19)	1,521 (9)	
C(19)–C(20)	1,519 (9)	
C(20)–C(21)	1,519 (9)	
C(21)–C(22)	1,519 (6)	
C(22)–C(23)	1,501 (9)	
C(23)–O(24)	1,183 (6)	
C(23)–O(25)	1,321 (5)	

Tableau 3. Angles interatomiques (°) avec écarts-type dans l'amineptine comparés à ceux du DDCH

	Amineptine	DDCH
C(1)–C(2)–C(3)	119,4 (4)	120,2 (2)
C(1)–C(14)–C(13)	120,4 (3)	118,7 (2)
C(1)–C(14)–C(15)	117,6 (3)	121,7 (2)
C(2)–C(3)–C(4)	120,5 (4)	119,1 (2)
C(2)–C(1)–C(14)	120,6 (4)	121,0 (2)
C(3)–C(4)–C(13)	121,1 (4)	121,2 (2)
C(4)–C(13)–C(14)	118,0 (4)	119,2 (2)
C(4)–C(13)–C(5)	121,2 (4)	121,2 (2)
C(5)–C(6)–C(12)	120,5 (4)	120,4 (2)
C(5)–C(13)–C(14)	120,7 (3)	119,4 (2)
C(6)–C(5)–C(13)	113,1 (4)	113,3 (2)
C(6)–C(12)–C(11)	127,5 (5)	125,2 (2)
C(6)–C(12)–C(7)	115,1 (4)	115,0 (2)
C(7)–C(12)–C(11)	117,4 (4)	119,5 (2)
C(7)–C(8)–C(9)	119,2 (6)	119,9 (2)
C(8)–C(7)–C(12)	123,3 (5)	121,4 (2)
C(8)–C(9)–C(10)	119,5 (5)	119,3 (2)
C(9)–C(10)–C(11)	121,2 (5)	121,8 (2)
C(10)–C(11)–C(12)	119,4 (5)	117,6 (2)
C(10)–C(11)–C(15)	115,1 (4)	117,5 (2)
C(11)–C(15)–C(14)	114,8 (3)	114,6 (2)
C(11)–C(15)–N(16)	110,1 (3)	
C(12)–C(11)–C(15)	125,4 (4)	124,6 (2)
C(13)–C(14)–C(15)	121,9 (3)	119,4 (2)
C(14)–C(15)–N(16)	114,0 (3)	
C(15)–N(16)–C(17)	113,6 (3)	
N(16)–C(17)–C(18)	112,8 (4)	
C(17)–C(18)–C(19)	104,9 (4)	
C(18)–C(19)–C(20)	112,8 (4)	
C(19)–C(20)–C(21)	114,4 (5)	
C(20)–C(21)–C(22)	115,8 (5)	
C(21)–C(22)–C(23)	113,4 (5)	
C(22)–C(23)–O(24)	126,7 (4)	
C(22)–C(23)–O(25)	110,6 (4)	
O(24)–C(23)–O(25)	122,7 (5)	

Tableau 4. Ecart des atomes (\*) à leur plan moyen ainsi que l'écart de quelques autres atomes à ces plans (Å)

Plan A {C*(7) → C*(12)}	$-0,6824x + 0,6340y - 0,3637z = -9,5534$		
Plan B {C*(1) → C*(4) et C*(13) → C*(14)}	$0,8566x - 0,1121y - 0,5036z = 2,2727$		
Plan C {C*(22), C*(23), O*(24), O*(25)}	$-0,6115x + 0,7006y - 0,3678z = -11,4757$		
	Plan A	Plan B	Plan C
C*(7)	-0,001 (6)	C*(1)	0,003 (5)
C*(8)	-0,012 (7)	C*(2)	0,001 (5)
C*(9)	-0,010 (5)	C*(3)	-0,004 (5)
C*(10)	-0,003 (5)	C*(4)	0,003 (5)
C*(11)	0,014 (5)	C*(13)	0,001 (5)
C*(12)	-0,012 (5)	C*(14)	-0,004 (5)
C(5)	0,014 (6)	C(5)	-0,016 (7)
C(6)	-0,017 (5)	C(6)	-1,336 (5)
C(15)	0,134 (3)	C(15)	-0,097 (3)
N(16)	-1,244 (5)	N(16)	1,135 (5)
C(23)	-3,052 (5)	C(23)	9,121 (6)
O(24)	-3,160 (5)	O(24)	9,697 (6)
O(25)	-3,003 (5)	O(25)	9,632 (5)
			H(25) -0,001 (6)

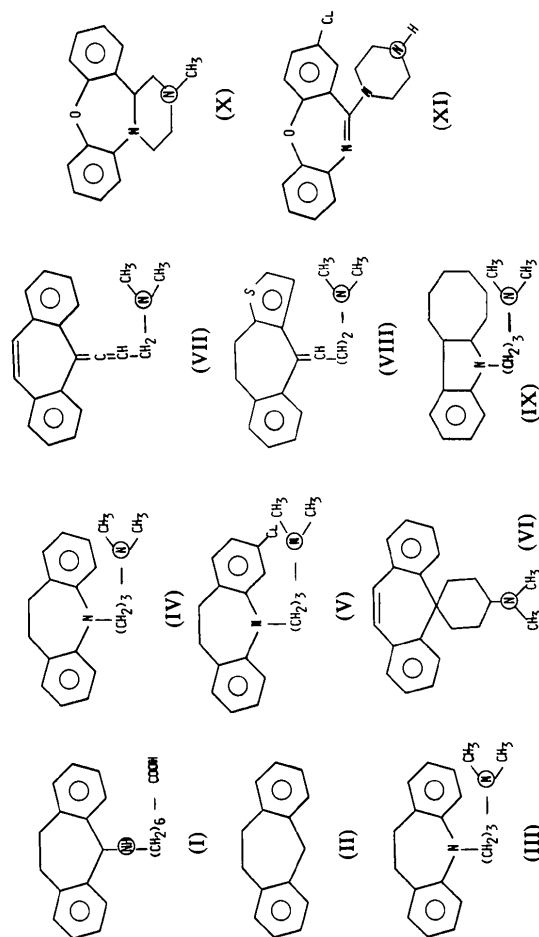
Tableau 5. Comparaison de quelques paramètres stériques pour les dérivés de structure voisine du chlorhydrate d'amineptine

Composé	Paramètres du squelette tricyclique			Paramètres de départ de substituants			Paramètres situant l'azote protonisable					Références
	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	$\tau_A$ (°)	$\tau_B$ (°)	$d_1$ (Å)	$d_2$ (Å)	$d_3$ (Å)	$\chi_1$ (Å)	$\chi_2$ (Å)	$\varphi$ (°)	
Amineptine HCl	118,2 (2)	26,7 (2)	18,1 (3)	84,4 (3)	-67,5 (3)	3,762 (6)	3,831 (6)	1,530 (6)	1,244 (6)	1,135 (6)	80,0 (2)	(a)
Dihydro-10,11,5H-dibenzo-[a,d]cycloheptène (DDCH)	123,1 (2)	28,6 (1)	15,8 (2)									(b)
Imipramine HCl I	130,2 (2)	32,5 (2)	-24,0 (3)	138,5 (2)	-162,1 (2)	7,218 (4)	6,249 (4)	4,977 (3)	3,601 (4)	3,711 (4)	42,5 (1)	(c)
Imipramine HCl II	123,0 (2)	26,6 (2)	-10,8 (3)	150,4 (2)	-160,1 (3)	6,076 (4)	6,537 (4)	4,526 (3)	2,235 (4)	1,158 (4)	44,4 (1)	(d)
Imipramine HBr I	131,7 (6)	31,7 (5)	-22,1 (10)	138,4 (7)	-160,9 (9)	7,223 (13)	6,261 (15)	4,978 (10)	3,615 (13)	3,716 (15)	42,8 (2)	(d)
Imipramine HCl	122,9 (6)	26,2 (4)	-13,5 (10)	150,0 (8)	-162,1 (8)	6,022 (13)	6,546 (13)	4,482 (10)	2,313 (12)	1,076 (13)	44,8 (2)	(e)
Clomipramine HCl	123,4 (2)	32,4 (2)	-24,8 (2)	140,5 (2)	-164,7 (2)	6,553 (4)	6,116 (3)	4,502 (3)	3,715 (4)	4,011 (3)	45,1 (1)	(f)
N,N'-Diméthyl-spiro[cyclohexane-1:5'-5'H-dibenzo-[a,d]cycloheptène]amine-4	120,8 (9)	26,0 (7)	9 (1)	58 (1)	-52 (1)	7,24 (2)	5,54 (2)	4,45 (2)	2,02 (2)	4,40 (2)	42,2 (2)	(f)
DMPD (malate)	138,3 (1)	24,6 (1)	4,4 (2)	132,7 (2)	-130,2 (2)	6,937 (3)	6,304 (3)	4,786 (3)	3,627 (3)	4,313 (3)	44,8 (1)	(g)
IB 503 (HCl)	131,9 (4)	26,1 (6)	-19,8 (5)	126,4 (14)	-144,6 (11)	6,204 (8)	7,272 (7)	4,989 (15)	4,383 (8)	2,413 (7)	41,1 (1)	(h)
Ipindole (HCl, H <sub>2</sub> O)	127,8 (2)*	34,9 (2)	-11,5 (3)*	170,0 (3)	-169,8 (3)*	6,816 (5)	7,138 (5)*	4,945 (4)	3,344 (5)	0,565 (5)*	35,8 (1)	(i)
Miansérine (HBr)	106 (2)	26 (2)	16 (2)	149 (2)	-87 (2)*	5,65 (3)	5,06 (3)	2,79 (3)	0,29 (3)	1,96 (3)	50,9 (4)	(j)
Amoxapine	119,5 (2)	25,1 (1)	-3,7 (3)	143,9 (3)	143,9 (3)	7,694 (5)	6,148 (5)	4,199 (5)	0,183 (5)	2,690 (5)	36,7 (1)	(k)

Références : (a) Présent travail; (b) Reboul, Cristau & Pépe (1981); (c) Post, Kennard & Horn (1975); (d) Paulus (1978); (e) Post & Horn (1977); (f) Rodgers, Kennard, Sheldrick & Horn (1976); (g) Jones, Kennard & Horn (1978); (h) Bastian & Weber (1971); (i) Rodgers, Kennard, Horn & Riva di Sansaverino (1974); (j) Van Rij & Feil (1973); (k) Cosulich & Lovell (1977).

\* Cas particulier.

Tableau 5 (suite). Formules



ceux du DDCH sont regroupés dans les Tableaux 2 et 3.

Les atomes C(7 → 12) sont contenus dans un plan moyen *A*; les atomes C(1 → 4) et C(13 → 14) le sont dans un plan moyen *B* (Tableau 4). La valeur du déplacement maximum des atomes à leur plan moyen [0,014 (5) Å] traduit la planéité des cycles.

Les deux cycles aromatiques, comme pour tous les composés tricycliques cités dans le Tableau 5, ne sont pas coplanaires. Ils font entre eux un angle de pliage de 118,2 (2)°, valeur qui est inférieure à celle observée pour le DDCH, 123,1 (2)°.

La fermeture de l'angle de pliage d'un ensemble tricyclique sous l'effet d'un substituant fixé sur le cycle central avait déjà été observé dans des séries apparentées: phénothiazine (Reboul & Cristau, 1978; Marsau, 1972), iminodibenzyle (Reboul, Cristau, Estienne & Astier, 1980), iminostilbene (Reboul, Cristau, Soyfer & Estienne, 1980). Ce fait trouve son explication dans des phénomènes d'encombrement stériques entre substituant et massif tricyclique.

Dans le cas de l'amineptine ce pliage n'affecte pas les angles valentiels du cycle épine, notamment

Tableau 6. Principaux angles de torsion ( $^{\circ}$ ) de l'amineptine comparés à ceux du DDCH

	Amineptine	DDCH
C(1)–C(14)–C(13)–C(5)	179,6 (4)	–179,1 (3)
C(1)–C(14)–C(15)–C(11)	–115,7 (3)	–113,3 (2)
C(4)–C(13)–C(14)–C(15)	–176,0 (3)	–179,1 (2)
C(7)–C(12)–C(11)–C(15)	174,1 (4)	–179,4 (2)
C(10)–C(11)–C(12)–C(6)	179,2 (4)	–178,9 (3)
C(10)–C(11)–C(15)–C(14)	131,0 (3)	127,0 (2)
C(11)–C(12)–C(6)–C(5)	0,3 (3)	–3,8 (2)
C(11)–C(15)–N(16)–C(17)	–175,8 (3)	
C(12)–C(6)–C(5)–C(13)	54,5 (2)	57,9 (2)
C(12)–C(11)–C(15)–C(14)	–45,8 (2)	–53,2 (2)
C(12)–C(11)–C(15)–N(16)	84,4 (3)	
C(13)–C(14)–C(15)–C(11)	60,8 (2)	66,9 (2)
C(13)–C(14)–C(15)–N(16)	–67,5 (2)	
C(14)–C(13)–C(5)–C(6)	–69,2 (3)	–70,1 (2)
C(14)–C(15)–N(16)–C(17)	–45,2 (2)	
C(15)–C(11)–C(12)–C(6)	–4,2 (2)	1,3 (2)
C(15)–C(14)–C(13)–C(5)	3,1 (2)	0,7 (2)
C(15)–N(16)–C(17)–C(18)	–164,9 (4)	
N(16)–C(17)–C(18)–C(19)	–177,8 (5)	
C(17)–C(18)–C(19)–C(20)	–157,2 (5)	
C(18)–C(19)–C(20)–C(21)	175,1 (5)	
C(19)–C(20)–C(21)–C(22)	57,9 (3)	
C(20)–C(21)–C(22)–C(23)	165,0 (4)	
C(21)–C(22)–C(23)–O(24)	3,6 (3)	
C(21)–C(22)–C(23)–O(25)	–175,8 (4)	

C(11)–C(15)–C(14) mais en revanche modifie les angles de torsion de ce même cycle qui dissipent les contraintes imposées par le substituant aminoheptanoïque.

Le cycle central épine est sous une forme bateau *gauche* du fait de la position des atomes C(5), C(6) et C(15) qui se situent du même côté du plan moyen défini par les atomes C(11  $\rightarrow$  14).

Les valeurs de quelques angles de torsion dièdres sont portées dans le Tableau 6. Ils décrivent d'une part la géométrie du cycle épine de l'amineptine comparée à celle du DDCH et d'autre part celle de la chaîne aminoheptanoïque.

#### Comparaison de la structure de l'amineptine à celle d'autres antidépresseurs tricycliques (ADTC)

Les antidépresseurs tricycliques aminés, important groupe pharmacologique auquel se rattache l'amineptine, peuvent subir une modulation structurale assez large, tant au plan du massif tricyclique qu'au niveau du substituant porteur de l'azote protonisable (Tableau 5 dans lequel sont indiquées les formules d'ADTC dont la structure rayons X a été publiée). Afin de situer l'amineptine par rapport aux autres ADTC nous avons sélectionné les valeurs de trois groupes de paramètres calculés à partir des données radiocristallographiques.

#### (a) Paramètres décrivant le squelette tricyclique

Qu'il s'agisse de l'angle de pliage  $\alpha$ , de l'angle d'annulation  $\beta$ , de l'angle de torsion  $\gamma$ , de la distance  $\delta$  entre les centres des cycles aromatiques (Reboul & Cristau, 1978), les valeurs relatives à l'amineptine se situent dans les limites de celles calculées pour les autres ADTC.

#### (b) Paramètres de départ du substituant

L'orientation du départ du substituant peut être décrite à l'aide de deux angles dièdres  $\tau_A\{C(12)–C(11)–C(15)–N(16)\}$  et  $\tau_B\{C(13)–C(14)–C(15)–N(16)\}$ . Ces paramètres angulaires sont assez fluctuants compte tenu de l'état d'hybridation  $sp^2$  ou  $sp^3$  de l'atome du système tricyclique sur lequel se fixe le substituant; à cet égard l'amineptine se démarque nettement des antidépresseurs imipraminiques.

#### (c) Paramètres situant l'azote protonisable par rapport aux cycles aromatiques

Nous avons défini quatre types de paramètres pour situer l'azote protonisable  $N_p$  des différents ADTC: il s'agit des distances  $d_1$  et  $d_2$  de  $N_p$  aux centres des cycles aromatiques, de la distance  $d_3$  de  $N_p$  à l'atome central portant le substituant, des distances  $\chi_1$  et  $\chi_2$  de  $N_p$  aux plans moyens des cycles aromatiques et de l'angle  $\phi$  sous lequel  $N_p$  voit les centres des cycles aromatiques. Pour la plupart de ces paramètres l'amineptine se démarque très nettement des autres ADTC. Leurs valeurs (Tableau 5) traduisent l'originalité structurale de l'amineptine – dont l'azote protonisable est directement fixé sur le massif tricyclique – alors que dans les autres ADTC, un, deux ou trois atomes de carbone séparent cet azote du cycle central substitué. A cet égard, et sans en tirer de conclusions prématurées, il n'est pas inutile de rappeler que tous les ADTC n'agissent strictement pas de la même manière au niveau moléculaire. On admet généralement que les ADTC inhibent la réabsorption d'amines biogènes par les neurones présynaptiques. On a montré que l'amineptine agit électivement en inhibant la réincorporation de la dopamine. Au contraire, les ADTC type amine tertiaire, comme la clomipramine, inhibent la réabsorption de la hydroxy-5 tryptamine; ceux à fonction amine secondaire, comme la désipramine, la noradrénaline.

#### Interactions moléculaires

Une vue stéréoscopique (Fig. 2) permet de mettre en évidence au niveau moléculaire, l'orientation de la chaîne aminoheptanoïque par rapport au système tricyclique et, au niveau du contenu de la maille, l'empilement moléculaire.

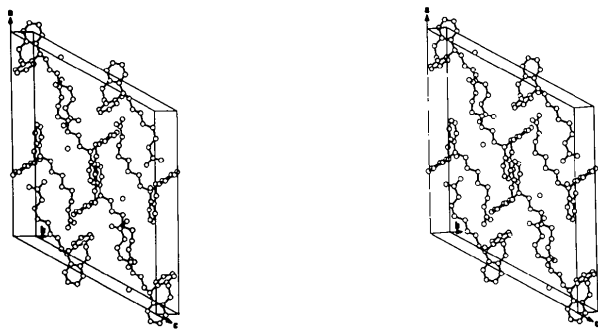


Fig. 2. Vue stéréoscopique du chlorhydrate d'amineptine montrant l'empilement moléculaire. L'axe  $a$  est vertical et  $b$  est vers le spectateur.

Tableau 7. Quelques distances (Å) inter- et intramoléculaires voisines ou inférieures aux contacts de van der Waals

L'indicage (i), ..., (xii) indique les positions équivalents à savoir:

(i)	$x, 1 - y, z$	(ii)	$\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} + y, z$
(iii)	$x, 1 + y, z$	(iv)	$\frac{3}{2} - x, -\frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$
(v)	$\frac{3}{2} - x, -\frac{1}{2} - y, 1 - z$	(vi)	$1 - x, y, \frac{1}{2} - z$
(vii)	$\frac{3}{2} - x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$	(viii)	$1 - x, -y, 1 - z$
(ix)	$\frac{3}{2} - x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$	(x)	$-\frac{1}{2} + x, -\frac{1}{2} + y, z$
(xi)	$\frac{1}{2} + x, -\frac{1}{2} + y, z$	(xii)	$\frac{3}{2} - x, -\frac{1}{2} - y, 1 - z$

C(1)···C(15)	2,484 (7)	O(24)···O(25)	2,198 (6)
C(1)···N(16)	3,563 (7)	O(24)···H(25)	2,33 (4)
C(1)···C(17)	3,589 (7)	Cl···H(1)	2,79 (3)
C(4)···C(5)	2,530 (7)	Cl···H(15)	2,96 (3)
C(5)···H(61)	2,10 (4)	Cl···H(171)	3,33 (3)
C(5)···H(62)	2,08 (4)	H(1)···H(15)	2,18 (7)
C(6)···C(7)	2,458 (8)	H(4)···H(51)	2,27 (7)
C(6)···H(51)	2,02 (4)	H(51)···H(52)	1,63 (7)
C(6)···H(52)	2,11 (4)	H(51)···H(61)	2,38 (7)
C(10)···C(15)	2,459 (7)	H(51)···H(62)	2,23 (7)
C(10)···H(15)	2,41 (4)	H(52)···H(61)	2,37 (7)
C(10)···N(16)	3,342 (6)	H(52)···H(161)	2,00 (7)
C(15)···C(17)	2,532 (7)	H(61)···H(62)	1,53 (7)
C(15)···H(1)	2,59 (4)	H(10)···H(15)	2,09 (7)
C(15)···H(10)	2,56 (4)	H(15)···H(162)	2,25 (7)
N(16)···C(18)	2,486 (6)	H(15)···H(171)	2,39 (7)
C(21)···O(24)	2,848 (7)	H(161)···H(162)	1,39 (7)
C(2)···C(2 <sup>vi</sup> )	3,433 (7)	O(24)···H(4 <sup>ii</sup> )	2,50 (4)
C(2)···C(3 <sup>vi</sup> )	3,489 (7)	Cl···H(25 <sup>vii</sup> )	2,05 (4)
C(3)···C(3 <sup>vi</sup> )	3,464 (7)	Cl···H(162 <sup>ix</sup> )	2,28 (4)
C(8)···C(20 <sup>x</sup> )	3,478 (7)	Cl···H(161 <sup>iii</sup> )	2,37 (3)
C(8)···C(12 <sup>viii</sup> )	3,552 (7)	Cl···H(52 <sup>iii</sup> )	2,79 (3)
Cl···O(25 <sup>vii</sup> )	3,017 (4)	Cl···H(181 <sup>ix</sup> )	2,89 (3)
Cl···N(16 <sup>ix</sup> )	3,142 (3)	H(2)···H(51 <sup>iii</sup> )	2,43 (7)
Cl···N(16 <sup>iii</sup> )	3,281 (3)	H(2)···H(211 <sup>ix</sup> )	2,48 (7)
C(1)···H(8 <sup>viii</sup> )	2,91 (4)	H(51)···H(211 <sup>x</sup> )	2,27 (7)
C(2)···H(8 <sup>viii</sup> )	3,01 (4)	H(8)···H(202 <sup>xii</sup> )	2,31 (7)
C(14)···H(8 <sup>viii</sup> )	2,96 (4)		

Un calcul des distances interatomiques entre les molécules du cristal (Tableau 7) fait essentiellement ressortir trois zones de contacts:

– Des contacts entre atomes du système tricyclique de deux molécules différentes. Ces contacts varient entre les valeurs suivantes: C···C 3,433 (7) à 3,464 (7) Å, C···H 2,91 (4) à 3,01 (4) Å, H···H voisins de 2,4 (7) Å.

– Des contacts entre un système tricyclique d'une part et la chaîne aminoheptanoïque d'autre part. Ces contacts avoisinent les valeurs suivantes: C···C 3,478 (5) Å, O···H 2,50 (4) Å, H···H 2,27 (7) Å.

Ces deux types de contacts sont à la limite de la somme des rayons de van der Waals.

– Des contacts plus importants faisant intervenir l'atome de chlore. On observe des contacts qui varient entre les valeurs suivantes: Cl<sup>-</sup>···N 3,142 (3) à 3,281 (3) Å, Cl<sup>-</sup>···OH voisin de 3,017 (4) Å, Cl<sup>-</sup>···H 2,05 (7) à 2,89 (3) Å. L'atome de chlore est fortement lié à l'atome d'oxygène O(25): la distance Cl···OH étant de 3,017 (4) Å démontre une liaison hydrogène importante. A part ce contact étroit on dénote trois autres distances Cl···H toutes inférieures à la somme des rayons de van der Waals (3 Å) (Tableau 7). Cl<sup>-</sup>···H(162<sup>ix</sup>) 2,28 (4) Å, Cl<sup>-</sup>···H(161<sup>iii</sup>) 2,37 (3) Å, Cl<sup>-</sup>···H(1) 2,79 (3) Å.

En résumé l'atome de chlore échange des contacts relativement étroits avec quatre molécules voisines et permet ainsi l'assemblage des molécules dans le cristal et assure donc la cohésion cristalline.

Nous tenons à remercier Monsieur J. P. Astier pour l'enregistrement des intensités diffractées qui a été effectué au Centre de Recherche sur les Mécanismes de la Croissance Cristalline, Université à Marseille et Monsieur J. Estienne pour l'aide qu'il nous a apporté dans la réalisation de ce travail.

#### Références

- BASTIAN, J. M. & WEBER, H. P. (1971). *Helv. Chim. Acta*, **54**, 293–297.
- COSULICH, D. B. & LOVELL, F. M. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 1147–1154.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- JONES, P. G., KENNARD, O. & HORN, A. S. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 2027–2030.
- MAIN, P. (1980). *MULTAN80*. Programme pour la détermination de structure cristalline. Univ. de York, Angleterre.
- MARSAU, P. (1972). Thèse, Univ. de Bordeaux I.
- PAULUS, E. F. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1942–1947.
- POST, M. L. & HORN, A. S. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2590–2595.
- POST, M. L., KENNARD, O. & HORN, A. S. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 1008–1013.
- REBOUL, J. P. & CRISTAU, B. (1978). *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.* **75**, 1110–1118.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., ESTEINNE, J. & ASTIER, J. P. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 2108–2112.

- REBOUL, J. P., CRISTAU, B. & PÈPE, G. (1981). *Acta Cryst.* B37, 394–398.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ASTIER, J. P. (1981). *Acta Cryst.* B37, 1844–1848.
- REBOUL, J. P., CRISTAU, B., SOYFER, J. C. & ESTIENNE, J. (1980). *Acta Cryst.* B36, 2683–2688.
- RODGERS, J. R., KENNARD, O., HORN, A. S. & RIVA DI SANSEVERINO, L. (1974). *Acta Cryst.* B30, 1970–1974.
- RODGERS, J. R., KENNARD, O., SHELDRIK, G. M. & HORN, A. S. (1976). *Acta Cryst.* B32, 1293–1295.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- VAN RIJ, C. & FEIL, D. (1973). *Tetrahedron*, 29, 1891–1893.

*Acta Cryst.* (1982). B38, 1495–1500

## Structure de l'Hydrogénonitrate de l'Isopropyl-1 {[ (Pipéridyl-1 amino)-4 pyridyl-3]sulfonyl}-3 Urée

PAR L. DUPONT ET O. DIDEBERG

*Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B – 4000 Liège, Belgique*

ET J. DELARGE, G. DIVE ET L. THUNUS

*Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Université de Liège, rue Fusch 5, B – 4000 Liège, Belgique*

(Reçu le 2 juin 1981, accepté le 19 novembre 1981)

### Abstract

As part of an investigation of pyridinesulfonamide compounds, some of which have a large diuretic potentiality, the structure of 1-isopropyl-3-{[4-(1-piperidylamino)-3-pyridyl]sulfonyl}urea hydrogen-nitrate,  $C_{14}H_{24}N_5O_3S^+ \cdot NO_3^-$ , is reported. This study was undertaken to analyse the modifications induced when a phenyl ring is replaced by a piperidyl ring. Crystals are monoclinic,  $P2_1/a$ , with  $a = 23.098$  (6),  $b = 5.345$  (2),  $c = 16.265$  (5) Å,  $\beta = 98.51$  (3)°,  $V = 1985.9$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_c = 1.35$  Mg m<sup>-3</sup>,  $F(000) = 856$ ,  $\mu(Cu K\alpha) = 17.19$  mm<sup>-1</sup>. The structure was determined by multiresolution direct methods and refined by full-matrix least squares to an  $R$  of 0.083 for 2485 independent reflections. The conformation of the pyridinesulfonylurea chain is in good agreement with those previously reported and is not dependent on crystal arrangement. It allows a bifurcated hydrogen bond with N–H–O angles 131 (1) and 110 (1)° and O–H–O 83 (1)°. The piperidine ring has a chair conformation; the dihedral angle between its mean plane and that of the pyridine ring is 79.1 (5)°. Molecules are linked together by two N–H...O hydrogen bonds in which nitrate anions are involved and by van der Waals interactions.

### Introduction

L'étude pharmacologique du torasémide et de ses dérivés (Delarge & Lapière, 1978; Delarge, Lapière, de Ridder & Ghys, 1980) a montré que de manière générale l'activité diurétique était perdue pour peu que l'on modifie la fonction amine en position 4 sur le noyau pyridine (Fig. 1). Le remplacement en  $R_1$  de N par O, S ou SO<sub>2</sub> aboutit toujours à des composés inactifs (Delarge, 1977; Christiaens, 1978). Par ailleurs, l'introduction d'un second N dans le substituant  $R_1$ , comme par exemple lors de la préparation de dérivés des pipérazinopyridines ou de certains amino-alkylaminopyridines détruit toujours le pouvoir biologique du produit. Par contre, la coexistence de deux atomes N voisins, notamment au niveau d'un groupement hydrazinique permet, dans certains cas, de conserver l'activité diurétique (Thunus, Lapière & Ghys, 1979). Le composé étudié ici par voie cristallographique en est un exemple typique. Le Tableau 1 présente les noms et les références des produits dérivés du torasémide dont les structures cristallines ont été déterminées précédemment. Il cite aussi la nomenclature utilisée dans la suite pour repérer les molécules; ainsi TP sera le nom attribué au composé du titre.