



N° 898.278

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le:

22 -05- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 22 novembre 1983 à 10 h. 25*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.,
Via Carlo Imbonati, 24, I - 20159 Milan (Italie)

repr. par l'Office Parette (Fréd. Maes) à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Benzoxazines antipsychotiques
(Inv. : L. Bernardi, E. Lazzari, M.L. Malnati, G. Mazzini,
L. Pegrassi et A. Rossi)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Grande-Bretagne le 24 novembre 1982,
n° 82 33533

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 22 mai 1984
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur


L. WUYTS

898078

Br/5342.

FC 137.

MEMOIRE DESCRIPTIF

à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

pour

"Benzoxazines antipsychotiques"

par

la Société : FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.,
Via Carlo Imbonati, 24,
I - 20159 MILAN (Italie).

Priorité d'une demande de brevet déposée en Grande-
Bretagne, le 24 novembre 1982, sous le N° 82 33533.

Inventeurs : Luigi BERNARDI, Ettore LAZZARI, Maria
Luisa MALNATI, Giuseppe MAZZINI,
Lorenzo PEGRASSI, Alessandro ROSSI.

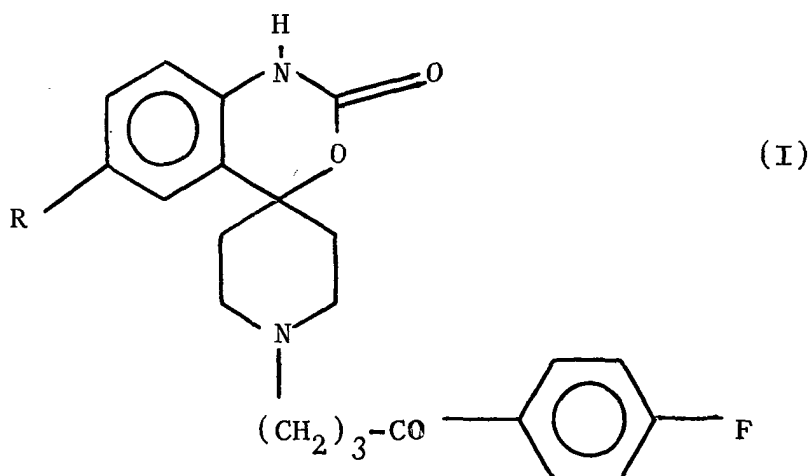
8

Benzoxazines antipsychotiques.

La présente invention concerne une classe de benzoxazines exerçant des activités pharmacologiques intéressantes sur le système nerveux central et utiles pour le traitement des troubles psychiques, en particulier, des syndromes schizophréniques.

Dans la littérature, on décrit d'autres composés ayant une structure semblable à celle des composés de la présente invention, mais exerçant une activité différente. Par exemple, dans EP-A-0065864 et EP-A-0070171, on décrit des dérivés de spiro-pipéridine exerçant une activité antihypertensive.

La présente invention fournit des 1'-(3-benzoylpropyl)-spiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)-4'-pipéridin)-2-ones de formule (I) :



dans laquelle R représente un atome d'halogène, un groupe cyano, un groupe amino ou un groupe nitro, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Ces composés exercent une activité antipsychotique.

Des "sels pharmaceutiquement acceptables" sont des sels qui conservent l'efficacité biologique et les propriétés de la base libre et qui ne sont pas inopportuns du point de vue biologique ou autre. Parmi les acides appropriés pour la préparation des sels, il y a l'acide chlorhydrique, l'acide bromhy-

drique, l'acide sulfurique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthane-sulfonique et analogues.

5 Parmi les atomes d'halogènes préférés que R peut représenter, il y a les atomes de chlore, de brome et de fluor.

Des composés particulièrement préférés suivant la présente invention sont :

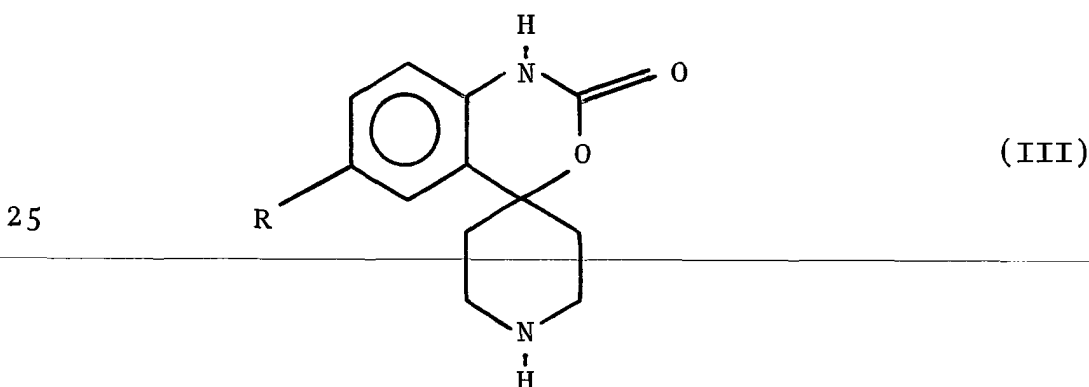
10 la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one,

la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one,

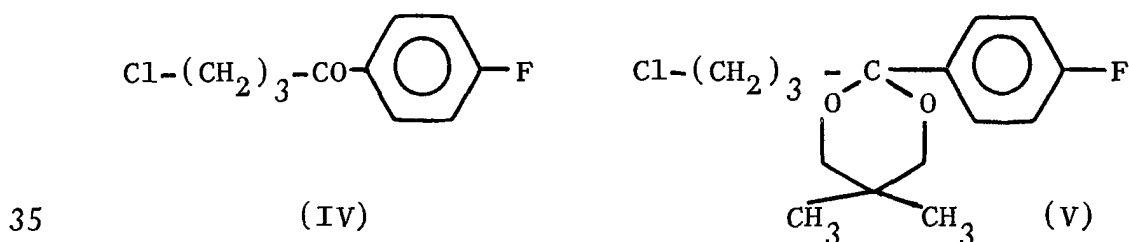
15 la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one, et

la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

20 On prépare les composés de formule (I) suivant l'invention par alkylation de spiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-ones de formule (III) :



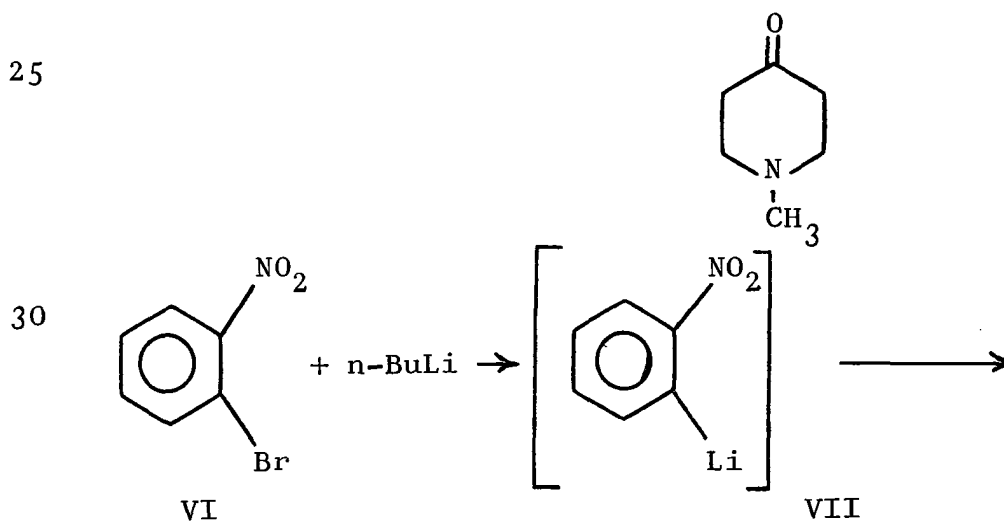
30 avec des composés de formule (IV) ou (V) :

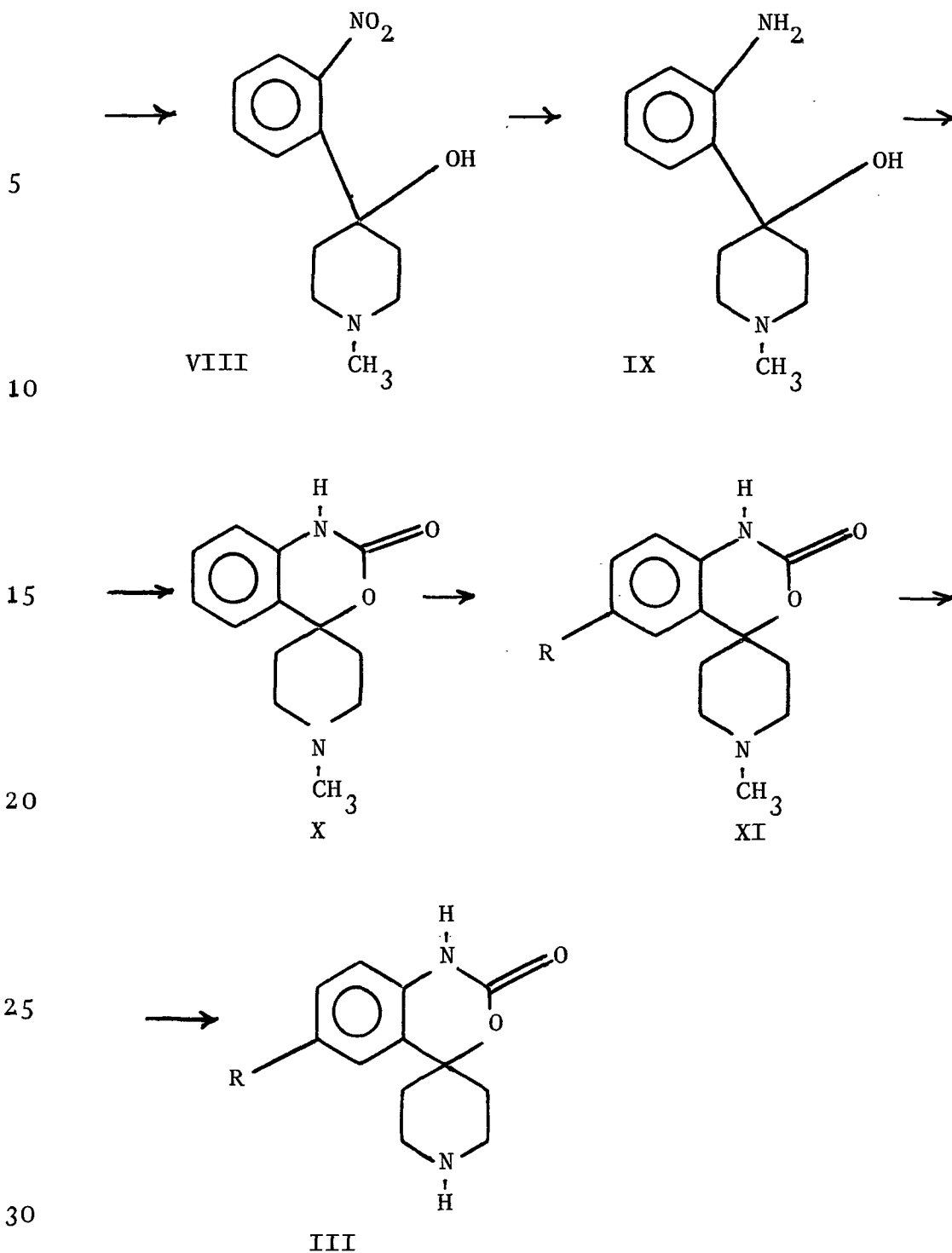


où R a la signification définie ci-dessus.

On effectue généralement cette réaction en présence d'iodure de potassium et d'une base organique ou inorganique telle que la triéthylamine, le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium, dans un solvant approprié tel qu'un alcool contenant jusqu'à 6 atomes de carbone, le toluène, le benzène, l'acétonitrile, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane, à une température se situant dans l'intervalle allant d'environ 50 à environ 160°C. De préférence, on effectue l'alkylation en faisant réagir un composé de formule (III) à 100°C en présence d'iodure de potassium et de carbonate de potassium anhydre et en utilisant le diméthylformamide comme solvant, avec le composé protégé (V) comme réactif d'alkylation. On traite le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique dans du méthanol pour obtenir les 1'-benzoylpropylspiro-(3,1-benzoxazine-4(2H-4'-piperidin)-2-ones de formule (I). On prépare les composés de formule (III), qui sont les produits intermédiaires principaux, comme indiqué dans le schéma A ci-dessous.

Schéma A





On soumet un 2-bromonitrobenzène (VI) à une métallation à une température d'environ -100°C par échange halogène/métal avec n-BuLi, puis on fait réagir avec la 1-méthyl-4-pipéridone (VII) pour obte-

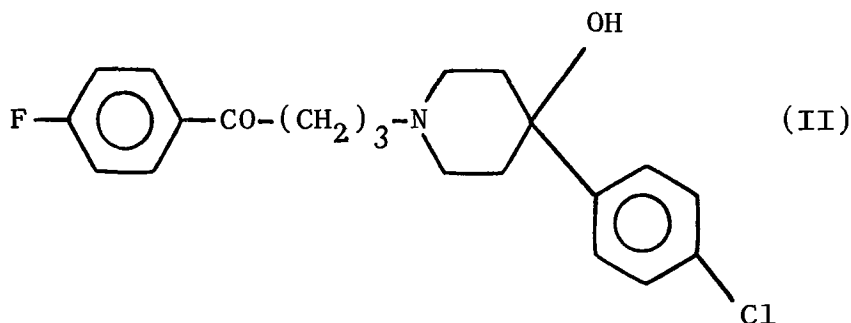
8

nir le nitrocarbinol (VIII). Ensuite, on soumet le groupe nitro à une réduction catalytique en aminocarbinol (IX) que l'on cyclise en un composé (X) par réaction avec du phosgène ou avec le carbonyldiimide.

On transforme les composés de formule (X) en composés de formule (XI) dans laquelle R représente un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe amino ou un groupe cyano par une réaction connue en soi, par exemple, par halogénéation aromatique, nitration, nitration et réduction, diazotation et remplacement diazoïque respectivement comme décrit dans les exemples ci-après.

On obtient le composé intermédiaire de formule (III) à partir d'un composé de formule (XI) moyennant une désalkylation à l'intervention de la réaction de Braun.

Les composés et les sels de la présente invention exercent des activités pharmacologiques intéressantes sur le système nerveux central. Plus particulièrement, ils exercent une activité significative en tant qu'agents antipsychotiques avec une très faible toxicité et une très faible incidence d'effets secondaires comparativement à l'halopéridol (II)



qui est un médicament largement utilisé dans la thérapie des troubles psychiques, en particulier, des syndromes schizophréniques.

[Handwritten signature]

Les composés et les sels de l'invention se sont avérés être très actifs comme antagonistes au comportement ascensionnel provoqué par l'apomorphine chez la souris, c'est-à-dire comme antagonistes dopaminergiques centraux, suivant la technique de Protais P. et al. (Psychopharmacology, 50, 1 (1976)).

Les neuroleptiques classiques peuvent être même plus actifs dans le modèle expérimental mentionné ci-dessus, mais ils sont excessivement actifs pour briser le rendement comportemental. En revanche, les composés et les sels de la présente invention ont donné des résultats qui étaient moins actifs ou inactifs dans une série d'essais comportant les effets secondaires inopportuns exercés sur la coordination neuromusculaire chez le rat par l'essai à la barre rotative (Dunham, M.W. et al., J. Am. Pharm. Ass. 46, 208 (1957)), l'interférence avec la réponse conditionnée d'évitement chez le rat (Gupta, B.D. et al., Psychopharmacologia, 14, 95 (1969)), l'induction potentielle de la catalepsie chez le rat (la catalepsie est généralement l'état dans lequel un animal se mettra de lui-même dans des positions corporelles inhabituelles qu'il maintiendra pendant des périodes prolongées ; voir, par exemple, Rech, R.H. et al., "An Introduction to Psychopharmacology" Raven Press, N.Y., 1971, et "The Potential antagonism to rational behaviour produced by dopaminergic agents in rats with 6-OHDA induced unilateral lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway", (Ungerstedt, U. et al., Brain Res. 14, 461, 1969)).

Les composés et les sels de la présente invention ont également fait l'objet d'essais suivant Irwin S. "Technique in mice" (Psychopharmacologia 13, 322 (1968)) et il a été démontré qu'ils

8

affectaient faiblement l'activité spontanée et la température du corps et qu'ils avaient également de très faibles toxicités. Un résumé des caractéristiques pharmacologiques principales des composés et des sels de la présente invention vis-à-vis de l'halopéridol est donné dans le tableau I ci-après.

TABLEAU I

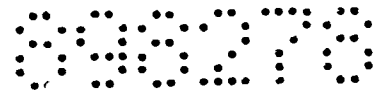
Essais	Composé de l'exem- ple 1	Composé de l'exem- ple 3	Halo- péri- dol
Antagonisme à l'apomorphine chez la souris (DE ₅₀ , mg/kg par voie orale)	1,7	2,7	0,2
Réduction de l'activité spontanée et de la température du corps chez la souris (dose active minimum, mg/kg par voie orale)	12,5 100	15 110	0,78 3,12
DL ₅₀ chez la souris (mg/kg par voie orale)	>800	>800	75
Dose active minimum (rat, mg/kg par voie orale) dans : l'essai à la barre rotative	>50	50	0,5
Essai de réponse d'évitement conditionné	25	20	0,5
Comportement de retournement	>20	>15	0,5
Catalepsie provoquée	>200	200	0,5

8

Comme le démontre ce profil pharmacologique, les composés de l'invention sont des agents antipsychotiques plus sélectifs que l'halopéridol. En fait, ils sont de puissants antagonistes centraux de la dopamine exerçant nettement moins d'effets d'interruption du rendement comportemental, tout en ayant de très faibles toxicités.

L'implication de la dopamine dans des états psychotiques est fortement suggérée par plusieurs observations cliniques basées non seulement sur le fait que tous les médicaments neuroleptiques connus bloquent les récepteurs de la dopamine, tandis que même des composés d'une structure apparentée n'exerçant pas un tel effet n'ont pas d'activité thérapeutique, mais également sur la découverte selon laquelle les antagonistes de la dopamine ou les agents libérant de la dopamine peuvent aggraver la psychose pré-existante chez des patients souffrant d'une maladie schizophrénique active. Le blocage des systèmes récepteurs de dopamine peut être plus ou moins spécifique et peut apparaître dans différentes régions de l'organisme. Un blocage répandu des récepteurs de la dopamine entraîne habituellement une importante altération comportementale comme cela se produit lors du traitement avec ce que l'on appelle les neuroleptiques spécifiques. En fait, presque tous les agents neuroleptiques habituellement disponibles produisent différents troubles neurologiques à la fois chez les animaux de laboratoire et chez les patients. Les composés et les sels de la présente invention ont un profil antipsychotique plus sélectif et ils sont de très puissants antagonistes centraux de la dopamine n'exerçant aucune influence ou n'exerçant qu'une très faible influence sur le tonus musculaire, la coordination neuromusculaire,

8



le rendement comportemental et la pression artérielle, comme l'indiquent les résultats du tableau I ; en conséquence, on peut s'attendre à ce qu'ils soient utilisés avantageusement dans la thérapie des troubles psychotiques.

De plus, un composé représentatif de la présente invention (le composé de l'exemple 1 ci-après) a fait l'objet d'essais vis-à-vis du composé préparé conformément à l'exemple 5 de EP-A-0065864 (repris dans le tableau II ci-après sous le numéro 20855).

Le composé 20855 est la 1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxo-n-butyl]-spiro[pipéridine-4,4'-2'-oxo-3',1'-benzoxazine] et , parmi les composés décrits dans EP-A-0065864 et EP-A-0070171, il est le composé le plus semblable aux composés de la présente invention. Le tableau II ci-après démontre clairement que le composé de la technique antérieure n'est pas doté d'une activité antipsychotique.

TABLEAU II

Essai	Composé de l'exemple 1	20855
Antagonisme à l'apomorphine chez la souris (DE_{50} , mg/kg par voie orale)	1,7	> 20

La présente invention fournit également des compositions pharmaceutiques comprenant un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables comme ingrédient actif, conjointement avec un diluant ou un support pharmaceu-

8

tiquement acceptable. Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont utiles pour le traitement des troubles psychotiques. Les composés de formule (I) et leurs sels peuvent
 5 être administrés par voie parentérale ou par voie orale, de préférence, par voie orale et ils sont administrés à un patient humain en une quantité thérapeutiquement efficace. Suivant le mode d'administration, les compositions peuvent être sous une
 10 forme de dosage solide, semi-solide ou liquide, par exemple, des comprimés, des pilules, des capsules, des poudres, des liquides, des suspensions ou analogues. La composition contiendra un diluant ou un support pharmaceutique classique, ainsi qu'un composé
 15 actif de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et, en outre, elle peut contenir d'autres agents médicaux, agents pharmaceutiques, supports, adjuvants, etc.

Le dosage des médicaments de la présente
 20 invention varie suivant le sexe, l'âge, l'état ou le rapport médical du patient, ainsi qu'en fonction du mode et du but de l'administration. En règle générale, les médicaments peuvent être administrés sous forme de doses individuelles ou de doses divisées
 25 de façon à fournir l'ingrédient actif, par exemple, à raison d'environ 0,01 à 20 mg, de préférence, à raison d'environ 0,03 à 11 mg/kg du poids du corps et par jour.

Les compositions pharmaceutiques contenant
 30 les composés de l'invention peuvent être préparées suivant des méthodes classiques avec les ingrédients habituels. C'est ainsi que, pour l'administration par voie orale, les compositions pharmaceutiques contenant les composés de l'invention sont, de préfé-
 35 rence, des comprimés, des pilules ou des capsules

8



contenant la substance active conjointement avec des diluants tels que le lactose, le dextrose, le mannitol, le sorbitol, le sucrose et la cellulose ; des lubrifiants, par exemple, la silice, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium ou de calcium et/ou les polyéthylène-glycols ; de même, elles peuvent contenir des agents liants tels que les amidons, la gélatine, la méthyl-cellulose, la gomme arabique, la gomme adragante et la polyvinylpyrrolidone ; des agents désintégrants tels que les amidons, l'acide alginique et les alginates ; des mélanges effervescents ; des colorants ; des édulcorants ; des agents mouillants tels que la lécithine, les polysorbates et les lauryl-sulfates ; et, en règle générale, des substances non toxiques et pharmacologiquement inactives utilisées dans des formulations pharmaceutiques. Ces préparations pharmaceutiques peuvent être fabriquées de façon connue, par exemple, par des procédés de mélange, de granulation, de formation de comprimés, ainsi que par des procédés d'enrobage au moyen de sucre ou de pellicules. De même, les autres formulations pharmaceutiques contenant les composés de l'invention peuvent être préparées par des procédés connus et elles peuvent être, par exemple, des sirops ou des gouttes pour administration par voie orale, des solutions stériles pour injection ou des suppositoires.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Les températures sont indiquées en °C.

30 EXEMPLE 1

1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

Etape 1 : Le produit intermédiaire 1-méthyl-4-(2-nitrophényl)-4-hydroxypipéridine

8

A une solution (refroidie à -100°C) de 19,3 g de 2-bromonitrobenzène dans 480 ml de tétrahydrofur anhydre, sous une atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte 79 ml d'une solution 1,6M de n-BuLi dans de l'hexane. Après 2 heures, on ajoute 10,9 g de 1-méthyl-4-pipéridone et on agite le mélange obtenu pendant 8 heures à -100°C . Ensuite, on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N à 0°C pour acidifier à un pH de 2 et on extrait la solution avec de l'hexane. On porte la phase aqueuse à un pH de 10 et on l'extrait avec de l'éther éthylique. Par évaporation des extraits, on obtient 8,95 g de 1-méthyl-4-(2-nitrophényl)-4-hydroxypipéridine d'un point de fusion de $166-167^{\circ}$.

Etape 2 : Le produit intermédiaire 1-méthyl-4-(2-aminophényl)-4-hydroxypipéridine

On hydrogène un mélange de 25 g du composé préparé dans l'étape 1 et de 2 g de charbon palladié à 10% dans 1.000 ml d'éthanol à 20° et sous pression atmosphérique. Ensuite, on filtre le mélange réactionnel et on l'évapore jusqu'à siccité pour obtenir 20,5 g de 1-méthyl-4-(2-aminophényl)-4-hydroxypipéridine d'un point de fusion de $135-136^{\circ}$ dans l'éther diisopropylique.

Etape 3 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

A une solution convenablement agitée de 13 g de 1-méthyl-4-(2-aminophényl)-4-hydroxypipéridine dans 400 ml de tétrahydrofur anhydre, on ajoute une solution de 12,74 g de carbonyldiimidazole dans 120 ml de tétrahydrofur anhydre. Après agitation pendant 20 heures, on concentre la solution à un faible volume et on ajoute 200 ml de chloroforme. On lave quatre fois la solution avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium et on l'évapore pour

8



obtenir 14,52 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 156-157° après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

5 Etape 4 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

 A 15°, on ajoute goutte à goutte une solution de 22,3 g de brome dans 75 ml d'acide acétique dans une solution de 16,2 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one et de 6,3 g d'acétate de sodium anhydre dans 280 ml d'acide acétique. On agite le mélange pendant une nuit à la température ambiante et on le filtre. On dissout le solide rougeâtre dans du chlorure de méthylène et on le lave avec une solution aqueuse à 15% de bisulfite de sodium. On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium et on l'évapore pour obtenir 16,45 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 210-212°.

20 Etape 5 : Le produit intermédiaire 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

 On ajoute lentement une solution de 15,5 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one dans 150 ml de chloroforme à une solution bouillante agitée de 7,91 g de bromure de cyanogène dans 160 ml de chloroforme sous une atmosphère d'azote et on chauffe la solution obtenue à reflux pendant 10 heures. On extrait la matière de départ n'ayant pas réagi avec de l'acide chlorhydrique 0,5N. Ensuite, on lave la solution de chloroforme avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de sodium et on l'évapore pour obtenir 12,75 g de 1'-cyano-spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-

2-one d'un point de fusion de 275-276° (dans l'acé-
tonitrile).

Etape 6 : Le produit intermédiaire spiro-(3,1-benzo-
xazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

5 Pendant 3 heures, on chauffe à reflux une
solution de 12 g de 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-
6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one dans 180 ml de di-
méthylformamide, 80 ml d'eau et 120 ml d'acide chlor-
hydrique à 37%. On rend le mélange refroidi (dilué
10 avec 500 ml d'eau) basique avec une solution concen-
trée d'hydroxyde de sodium et on l'extrait avec du
n-butanol. Par concentration du butanol sous vide,
on obtient 10,8 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-
4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de
15 253-255° après recristallisation dans l'acétonitrile.

Etape 7 : Composé sous rubrique

On chauffe, à 100°, un mélange de 0,6 g de
la spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-
2-one décrite ci-dessus, de 0,36 g d'iodure de potas-
sium, de 0,6 g de carbonate de potassium anhydre et
20 de 0,53 g de 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-
5,5-diméthyl-1,3-dioxanne dans 6 ml de diméthylforma-
mide. Après 4 heures, on sépare les sels inorgani-
ques par filtration et on élimine le solvant sous
25 vide. Ensuite, on hydrolyse l'acétal brut ainsi
obtenu par agitation pendant 2 heures à la tempéra-
ture ambiante dans 15 ml de méthanol et 7,5 ml d'acide
chlorhydrique 2,5N. On concentre cette solution, on
la rend basique avec de l'hydroxyde de sodium aqueux
30 à 20% et on l'extrait avec du chloroforme. On évapore
les extraits pour obtenir 0,57 g de 1'-[3-(4-fluoro-
benzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-
pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 206-208°
(dans l'acétate d'éthyle).

8

EXEMPLE 2

1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

5 Etape 1 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

On ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 ml de chlorure de sulfuryle dans 55 ml de dichlorométhane à une solution de 8 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one (exemple 1) dans 80 ml de dichlorométhane à 0°. Après agitation pendant 2 jours à la température ambiante, on sépare le mélange obtenu par filtration et l'on obtient 9,8 g du chlorhydrate de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one. La base libre a un point de fusion de 209-212°.

15 Etape 2 : Le produit intermédiaire 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

20 Conformément au procédé décrit précédemment (voir exemple 1 - étape 5), à partir de 6 g du dérivé 6-chloro préparé ci-dessus et de 3,9 g de bromure de cyanogène, on obtient 4,7 g de 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 250°.

25 Etape 3 : Le produit intermédiaire spiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

Conformément au procédé habituel, on hydrolyse 4,5 g du dérivé 1'-cyanospiro décrit ci-dessus pour obtenir 3,3 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 230-232°.

Etape 4 : Composé sous rubrique

30 Conformément au procédé décrit précédemment, à partir de 2,6 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one, de 1,8 g d'iodure de potas-

8

sium, de 3,1 g de carbonate de potassium anhydre et de 2,4 g de 2-(3-chloro-propyl)-2-(4-fluorophényl)-5,5-diméthyl-1,3-dioxanne dans 30 ml de diméthylformamide, on obtient 2,6 g de 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)-propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 186-188°.

EXEMPLE 3

1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

10 Etape 1 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

On dissout 19,2 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one (exemple 1) dans 80 ml d'acide sulfurique concentré et on ajoute 6,2 ml d'acide nitrique à 65% à -15°C. Après agitation pendant une heure, on verse le mélange obtenu dans 300 g d'eau glacée, puis on le sépare par filtration pour obtenir le sulfate de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one duquel on obtient 21,2 g de la base libre d'un point de fusion de 258-261° après traitement basique.

20 Etape 2 : Le produit intermédiaire 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

On ajoute une solution de 10 g du dérivé 6-nitro préparé ci-dessus dans 80 ml de diméthylformamide et 120 ml de chloroforme à une solution bouillante de 8,3 g de bromure de cyanogène dans 100 ml de chloroforme et on chauffe le mélange à reflux pendant 8 heures. On ajoute 200 ml de chloroforme et on lave la solution avec une solution aqueuse à 10% d'acide tartrique, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et avec une solution saturée de chlorure de sodium. Par évaporation du chloro-

8



forme, on obtient 7,1 g de 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 270° (décomposition).

5 Etape 3 : Le produit intermédiaire spiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

10 Pendant une heure, on chauffe à reflux une solution de 7,05 g de 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one dans 125 ml de diméthylformamide, 58 ml d'eau et 81,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On refroidit le mélange et on le sépare par filtration pour obtenir 5,5 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one sous forme de son chlorhydrate ; point de fusion : 300° après recristallisation dans l'eau.

15 Etape 4 : Composé sous rubrique

20 Conformément au procédé décrit précédemment (voir exemple 1, étape 7), à partir d'un mélange de 4,32 g du chlorhydrate de spiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one, de 2,6 ml de triéthylamine, de 2,78 g d'iodure de potassium, de 4,3 g de carbonate de potassium anhydre et de 3,73 g de 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-5,5-diméthyl-1,3-dioxanne dans 60 ml de diméthylformamide, on obtient 2,58 g de 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 215-216°.

EXEMPLE 4

1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

30 Etape 1 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-amino-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

35 On hydrogène une solution de 9,5 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one (voir exemple 3) dans 250 ml d'éthanol

8



absolu sur 3,8 g de charbon palladié à 10%. Lorsqu'il n'y a plus d'absorption d'hydrogène, on sépare le mélange réactionnel par filtration et on l'évapore jusqu'à siccité pour obtenir 7,75 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-amino-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 247-249° (dans l'éthanol).

5
10
Etape 2 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

Au cours d'une période de 30 minutes, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,9 g de nitrite de sodium dans 4,9 ml d'eau à un mélange agité de 12,2 g du dérivé 6-amino préparé ci-dessus dans 15 25,5 ml d'eau et 32 ml d'une solution aqueuse à 40% d'acide fluoborique à -5°.

Après une heure, par filtration, on sépare le précipité de fluoroborate de diazonium, on le sèche sous vide, puis on le chauffe pendant 2 heures 20 à 190° sous une atmosphère d'azote. On dissout le résidu visqueux obtenu dans l'eau et on l'extrait, avec de l'acétate d'éthyle, de la solution aqueuse rendue basique. Par évaporation de la phase organique, on obtient 7,38 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 221-223°.

25
Etape 3 : Le produit intermédiaire 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

30 Conformément aux procédés décrits précédemment, à partir de 7,5 g du composé préparé ci-dessus, par traitement avec 5,6 g de bromure de cyanogène, on obtient 7,6 g de 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un 35 point de fusion de 227-229°.

Etape 4 : Le produit intermédiaire spiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

Conformément au procédé décrit précédemment (voir exemple 1 - étape 6), à partir de 6,25 g du
5 dérivé 1'-cyanospiro ci-dessus, on obtient 5,5 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 245-247°.

Etape 5 : Composé sous rubrique

Conformément au procédé décrit précédemment
10 (voir exemple 1 - étape 7), à partir de 4,8 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one, de 3,46 g d'iodure de potassium, de 5,8 g de carbonate de potassium anhydre et de 5 g de 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-5,5-diméthyl-1,3-
15 dioxanne dans 55 ml de diméthylformamide, on obtient 4,8 g de 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 170-172° (dans l'acétate d'éthyle).

EXEMPLE 5

20 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

Etape 1 : Le produit intermédiaire 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

25 A 0°, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g de nitrite de sodium dans 5 ml d'eau à un mélange de 8,3 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-amino-4(2H)4'-pipéridin)-2-one dans 9,7 ml d'eau et 9,7 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après une
30 heure, on ajoute cette solution froide contenant le sel de diazonium à une solution de 3,3 g de cyanure de cuivre et de 4 g de cyanure de sodium dans 10 ml d'eau chauffée à 70°. Après agitation pendant une
35 100°, on refroidit le mélange, on le rend basique et

8

on l'extrait avec du n-butanol. Par évaporation sous vide, on obtient 6 g de 1'-méthylspiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 247-249°.

5 Etape 2 : Le produit intermédiaire 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

Conformément au procédé décrit précédemment, à partir de 1,6 g du composé préparé ci-dessus et de 1,5 g de bromure de cyanogène, on obtient 1,3 g de 1'-cyanospiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 284-286°.

10 Etape 3 : Le produit intermédiaire spiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

15 Pendant 2 heures, on chauffe, à 80°, un mélange de 2,7 g du composé préparé ci-dessus et de 14 g de poussière de zinc dans 250 ml d'une solution aqueuse à 95% d'acide acétique. On évapore le solvant et on reprend le résidu avec un mélange de chloroforme et une solution d'hydroxyde d'ammonium 2N. Par évaporation de la couche organique, on obtient 1,3 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 268-270° (dans l'acétonitrile).

20 Etape 4 : Composé sous rubrique

Conformément au procédé décrit précédemment (voir exemple 1 - étape 7), à partir de 1 g de spiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one, de 0,73 g d'iodure de potassium, de 1,23 g de carbonate de potassium anhydre et de 0,99 g de 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-5,5-diméthyl-1,3-dioxanne dans 15 ml de diméthylformamide, on obtient 0,6 g de 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)-propyl]-spiro-(3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one d'un point de fusion de 194-195° (dans l'acé-

8

tate d'éthyle).

EXEMPLE 6

Chlorhydrate de 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-
(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one

5 A une solution de 0,5 g du composé préparé
à l'exemple 1 dans 10 ml d'éthanol, on ajoute un
excès de chlorure d'hydrogène à 5% dans l'éthanol.
On ajoute de l'éther diéthylique jusqu'à précipita-
tion complète.

10 On filtre le solide formé, on le lave avec
de l'éther et on le recristallise dans de l'alcool
isopropylique. On obtient 0,48 g du composé sous
rubrique d'un point de fusion de 248-249°.

EXEMPLE 7

15 Préparation de comprimés pesant 500 mg et contenant
100 mg de l'ingrédient actif

<u>Ingrédient</u>	<u>Quantité pour</u> <u>10.000 comprimés</u>
1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]- 20 spiro-(3,1-benzoxazine-6-bromo- 4(2H)4'-pipéridin)-2-one	1.000 g
Mannitol	3.000 g
Sucrose 6 x	500 g
Amidon de maïs	300 g
25 Talc	125 g
Stéarate de magnésium	75 g

On mélange tous les ingrédients, à l'excep-
tion de l'amidon de maïs, du stéarate de magnésium
et du talc, on forme des petits cylindres et on
30 tamise deux fois à travers un tamis à 20 mailles.
On transfère le mélange ainsi obtenu dans un mélan-
geur à enveloppe double et après addition de l'amidon
de maïs, du stéarate de magnésium et du talc, on mé-
lange pendant 10 minutes et on comprime au poids vou-
35 lu en utilisant des poinçons de 1,27 cm à faces

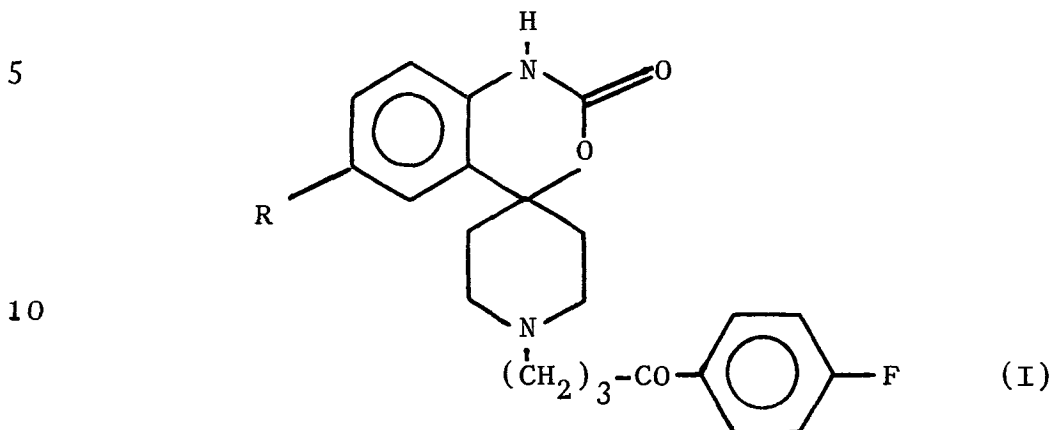
g

plates et à bords chanfreinés.

§

REVENDICATIONS

1. 1'-(3-benzoylpropyl)spiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one de formule (I) :



dans laquelle R représente un atome d'halogène, un
15 groupe cyano, un groupe amino ou un groupe nitro,
ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé suivant la revendication 1,
dans lequel R est un atome de chlore, un atome de
brome ou un atome de fluor.

20 3. Composé suivant la revendication 1,
à savoir la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-
(3,1-benzoxazine-6-bromo-4(2H)4'-pipéridin)-2-one
ou son chlorhydrate.

4. Composé suivant la revendication 1,
25 à savoir la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-
(3,1-benzoxazine-6-chloro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

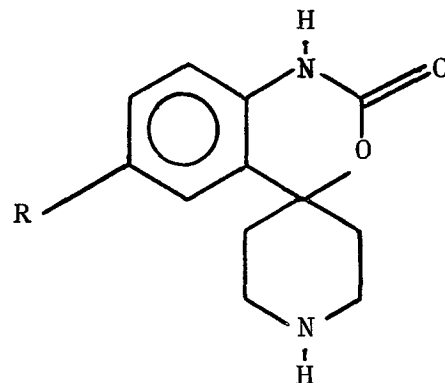
5. Composé suivant la revendication 1,
à savoir la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-
(3,1-benzoxazin-6-nitro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

30 6. Composé suivant la revendication 1,
à savoir la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-
(3,1-benzoxazine-6-fluoro-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

7. Composé suivant la revendication 1,
à savoir la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]spiro-
35 (3,1-benzoxazine-6-cyano-4(2H)4'-pipéridin)-2-one.

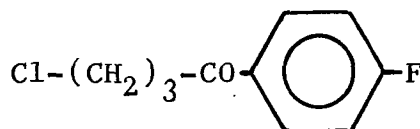
8

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 1 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui consistent à alkyler une spiro-(3,1-benzoxazine-4(2H)4'-pipéridin)-2-one de formule (III) :

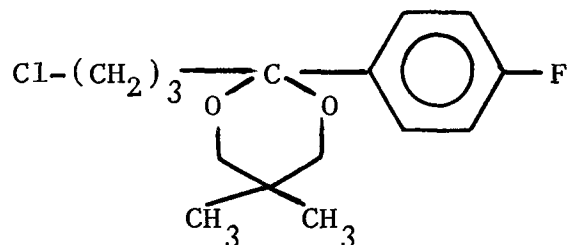


(III)

dans laquelle R a la signification définie dans la revendication 1, avec un composé de formule (IV) ou (V) :



(IV)



(V)

éliminer le groupe protecteur de cétal du composé obtenu si la réaction a été effectuée avec un composé de formule (V) et éventuellement transformer le composé obtenu de formule (I) en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) telle que définie dans la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables comme ingrédient actif, conjointement avec un excipient ou un support pharmaceutiquement acceptable.

[Handwritten signature]



10. Composé de formule (I) telle que
définie dans la revendication 1 ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables en vue de l'utiliser
pour le traitement des troubles psychotiques chez
les êtres humains.

Bruxelles, le 22 novembre 1983.

P.Pon. Société : FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

Pr. OFFICE PARETTE (FRED. MAES).