

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.10.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 29.04.94 Bulletin 94/17.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO Société Anonyme — FR.

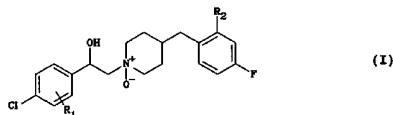
⑦2 Inventeur(s) : Schofield Joseph, Allen John, Vassal Thierry et Frost Jonathan.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Ludwig Jacques Synthelabo.

⑤4 N-oxydes de dérivés de 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl] pipéridin-1-yl]éthanol, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule générale (I)



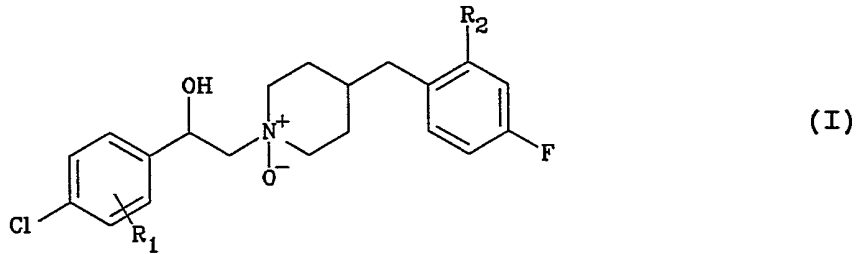
dans laquelle les symboles R₁ et R₂ représentent des atomes d'hydrogène ou bien l'un d'entre eux représente un groupe hydroxy et l'autre, un atome d'hydrogène, sous forme d'isomères purs ou de mélange de ces isomères.
Application en thérapeutique.



La présente invention a pour objet les N-oxydes de dérivés de
 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-
 yl]éthanol, sous forme d'isomères géométriques purs ou de
 5 mélanges de ces isomères, leur procédé de préparation et leur
 application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale
 (I)

10



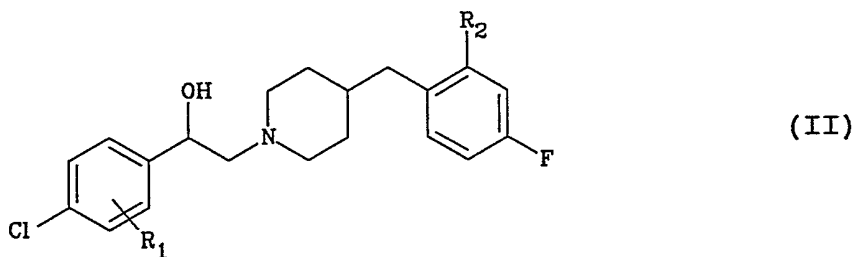
15

dans laquelle les symboles R_1 et R_2 représentent des atomes
 d'hydrogène ou bien l'un d'entre eux représente un groupe
 hydroxy et l'autre, un atome d'hydrogène.

20 Ils peuvent se présenter sous forme d'isomères optiques purs
 ou de mélanges de tels isomères.

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule
 25 (I) par oxydation des composés de formule générale (II)

30



35 Le composé de formule (II) dans laquelle R_1 et R_2 repré-
 sentent des atomes d'hydrogène est connu d'après le brevet
 EP 0109317.

Les enantiomères de ce composé sont décrits dans le brevet FR 89 04835.

- 5 Les composés de formule (II) dans laquelle R_1 représente un groupe hydroxy et R_2 représente un atome d'hydrogène sont connus d'après la demande de brevet FR 91 01088.
- 10 Le composé de formule (II) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupe hydroxy est décrit dans une demande de brevet français en cours de dépôt.
- 15 Les exemples suivants illustrent la préparation des composés selon l'invention.

Exemple 1

- 20 N-oxyde de (\pm)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, isomères cis et trans.

On introduit dans une ampoule à décanter, 1,66 g de chlorhydrate de (\pm)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-
25 phényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, 40 ml de chlorure de méthylène et 20 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. On agite le mélange, on décante la phase organique et on l'évapore jusqu'à la moitié de son volume puis on ajoute 100 mg de chlorure de benzyl triéthylammonium
30 et une solution de 1,335 g d'hexahydrate de monoperoxy-phtalate de magnésium à 85% dans 20 ml d'eau. On agite à la température ambiante pendant 2h puis on dilue le mélange avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et 30 ml de chlorure de méthylène. On décante la phase organique et on
35 extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées pour donner un solide blanc.

Par chromatographie sur couche mince sur silice, avec un mélange 9/1 de chloroforme et de méthanol, on détecte la présence de deux isomères géométriques A et B.

- 5 On recristallise le mélange d'isomères dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique pour obtenir 800 mg de l'isomère A, le N-oxyde le moins polaire en chromatographie sur couche mince.
- 10 En purifiant les liqueurs de cristallisation par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 97/3 de chloroforme et de méthanol, on obtient 500 mg supplémentaires d'isomère A.
- 15 Une autre élution avec un mélange 90/10 de chloroforme et de méthanol donne 142 mg d'isomère B, le N-oxyde le plus polaire en chromatographie sur couche mince.
- 20 On dissout les 1,3 g d'isomère A dans du chloroforme chaud puis on refroidit et on provoque la cristallisation par addition d'éther diéthylique. Le produit solide obtenu est filtré, lavé à l'éther diéthylique et séché sous vide, sur anhydride phosphorique à 50°C. On obtient 1,2 g de produit qui est de nouveau purifié par chromatographie sur colonne de
- 25 gel de silice avec un mélange 97/3 de chloroforme et de méthanol et recristallisation dans les conditions décrites précédemment. On obtient ainsi 1,13 mg d'isomère A.
Point de fusion : 196°C.
- 30 Des études structurales ont permis d'attribuer à l'isomère A, la configuration suivante : forme chaise de la pipéridine ; chaînes trans, équatoriales ; liaisons N-O et C-H en position 4 de la pipéridine, axiales.
- 35 On purifie d'autre part, les 142 mg d'isomère B par recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther diéthylique, filtration et séchage sous vide sur anhydride phosphorique à 40°C. On obtient 92,7 mg de composé.
Point de fusion : 128-131°C.

On a pu attribuer à l'isomère B, la configuration suivante :
forme chaise de la pipéridine ; chaînes cis.

Exemple 2

5 N-oxyde de (+)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

On agite sous argon, une solution de 251 mg de (+)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et 17,8 mg de chlorure de benzyl triéthylammonium dans du chlorure de méthylène puis on ajoute goutte à goutte, en 20mn, une solution de 224,2 mg d'hexahydrate de monoperoxyphthalate de magnésium à 85% dans 6 ml d'eau, en refroidissant à l'aide d'un bain d'eau. On agite le mélange vigoureusement pendant 2h, puis on le dilue avec 20 ml de chlorure de méthylène, 10 ml d'eau et 5 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On décante la solution organique et on extrait la phase aqueuse avec 20 ml de chlorure de méthylène.

20 Les phases organiques sont regroupées, lavées avec 30 ml d'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 97/3 de chloroforme et de méthanol et recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique. On obtient 221 mg de composé, avec la configuration suivante : forme chaise de la pipéridine ; chaînes trans, équatoriales.

Point de fusion : 184°C.

$[\alpha]_D^{25} = +37,5^\circ$ (c=1 ; CHCl₃).

30

Exemple 3

N-oxyde de (-)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

35 On agite sous argon, une solution de 108,6 mg de (-)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et 9,6 mg de chlorure de benzyl triéthylammonium dans 3 ml de chlorure de méthylène, puis on ajoute goutte à goutte, une solution de 96,4 mg d'hexahydrate de monoperoxy-

phtalate de magnésium à 85% dans 3 ml d'eau. On agite le mélange pendant 2h puis on le dilue avec 10 ml d'eau, 5 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et 10 ml de chlorure de méthylène. On sépare la phase organique et on

5 extrait la phase aqueuse avec deux fois 10 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de chloroforme et d'éther diéthylique.

10 On obtient 90 mg de composé, avec la configuration suivante : forme chaise de la pipéridine ; chaînes cis.
Point de fusion : 180°C.
 $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ (c = 1 ; \text{CHCl}_3)$

15 Exemple 4

N-oxyde de (\pm)-1-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

On introduit dans un ballon muni d'un agitateur magnétique,

20 400 mg de (\pm)-1-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, 25 ml de chlorure de méthylène, 25 mg de chlorure de benzyl triéthylammonium et 272 mg d'hexahydrate de monoperoxyphthalate de magnésium à 85%.

25 On agite le mélange pendant 2h10mn puis on rajoute 110 mg d'hexahydrate de monoperoxyphthalate de magnésium. On agite encore pendant 1h20mn puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait ensuite trois fois à l'acétate d'éthyle, on lave une fois à l'eau, on sèche sur

30 sulfate de magnésium puis on filtre et on évapore à sec. On obtient 600 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 92/8 de chloroforme et de méthanol. On obtient 240 mg de composé, avec la configuration suivante : forme chaise de la

35 pipéridine ; chaînes trans.
Point de fusion > 260°C.

Exemple 5

N-oxyde de (\pm)-1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, isomères cis et trans.

5

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit 6 g (16,5 mmoles) de (\pm)-1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, 300 ml de chlorure de méthylène, 300 ml d'eau, 1 g de chlorure de benzyl triéthylammonium et 4,9 g d'hexahydrate de monoperoxyphthalate de magnésium. On agite à la température ambiante pendant 3h30mn puis on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N, on décante, on extrait deux fois à l'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de magnésium, on
10
15 filtre et on évapore à sec.

Par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 92/8 de chloroforme et de méthanol, on récupère 1,25 g d'un isomère A pur et 1,2 g d'isomère A impur.

20 La configuration de l'isomère A est la suivante : chaînes trans.

Point de fusion : 208-209°C.

On chromatographie le produit impur sur gel de silice, avec
25 un mélange 94/6 de chloroforme et de méthanol, puis on reprend les fractions dans du chloroforme et un peu de méthanol et on cristallise dans de l'éther diéthylique pour obtenir 125 mg d'un isomère B dont la configuration est la suivante : chaînes cis.

30 Point : 194-195°C.

Exemple 6

N-oxyde de (\pm)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, isomères cis et
35 trans.

On introduit dans un ballon 380 mg (1,05 mmoles) de (\pm)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, 25 ml de chlorure de méthylène, 25 ml

d'eau, 100 mg de chlorure de benzyl triéthylammonium et 310 mg d'hexahydrate de monoperoxyphthalate de magnésium. On agite le mélange à la température ambiante pendant 4h, puis on décante, on extrait deux fois à l'acétate d'éthyle, on
5 lave une fois à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec.

Après plusieurs synthèses, on obtient 500 mg de produit correspondant à 430 mg de produit de départ.

10 On chromatographie sur gel de silice avec un mélange 92/8 de chloforme et de méthanol et on recristallise dans de l'acétate d'éthyle pur. On obtient d'une part, 310 mg d'un isomère avec la configuration suivante : forme chaise de la pipéridine ; chaînes trans, (Point de fusion : 195-196°C),
15 et d'autre part, 30 mg d'un isomère avec la configuration suivante : forme chaise de la pipéridine ; chaînes cis, (Point de fusion : 187-188°C).

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives de médicaments.

- 5 Les composés de l'invention ont, en particulier, fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [³H]ifenprodil aux récepteurs sensibles aux polyamines du cortex cérébral de rat, d'après le protocole décrit par Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.*, 176, 249-250, (1990).

10

Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 0°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™ (Ikawerk) ou Polytron™ (Kinematica).

- 15 L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant 10mn à 45000xg, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.

- 20 Un aliquote de 100 µl de cette suspension est incubé dans un volume final de 1000 µl avec 1 nM de [³H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mMole) pendant 120mn à 0°C, en présence de 3 µM de GBR 12909 (Research Biochemicals Inc., Natick, MA, USA), en l'absence ou en présence de substance compétitrice.

- 25 Après incubation, le mélange est dilué avec 5 ml de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 0°C) glacé et les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ pré-traités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon glacé.

- 30 On détermine la liaison non spécifique avec l'ifenprodil 10µM, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe de 50% la liaison du [³H]ifenprodil.

La CI₅₀ du composé de l'invention le plus actif est de 7nM.

35

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [³H]ifenprodil aux récepteurs sigma du cortex cérébral de rat (Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.*, 183, 1670, (1990)).

Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 25°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™ (Ikawerk) ou Polytron™ (Kinematica).

5 L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant 10 minutes à 45000xg, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.

Un aliquote de 100 µl de cette suspension est incubé dans un
10 volume final de 1000 µl avec 0,5 nM de [³H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mme) pendant 30 minutes à 37°C, en l'absence ou en présence de substance compétitrice. Après incubation les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ prétraités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon
15 glacé.

On détermine la liaison non spécifique avec de l'ifenprodil 10µM, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe de
20 50% la liaison du [³H]ifenprodil.

Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,095 et 0,514 nM.

25 Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention suggèrent qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de désordres cérébraux tels que ceux qui sont consécutifs, par exemple, à une attaque ischémique, un arrêt cardiaque ou respiratoire, une thrombose ou une
30 embolie cérébrale, pour le traitement de la sénilité cérébrale, de la démence consécutive aux infarctus multiples, de la démence sénile, par exemple de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Pick, pour le traitement de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et d'autres maladies neurodégénératives
35 telles que la chorée de Huntington, pour le traitement de la schizophrénie, pour le traitement des traumatismes crâniens ou spinaux, pour le traitement des états convulsifs et pour le traitement de certains cancers.

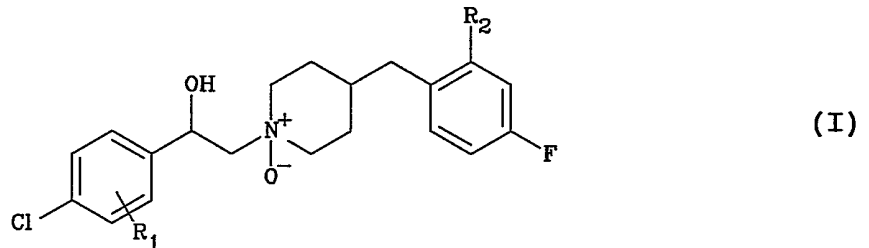
A cet effet il peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables ou injectables.

Revendications

1. Composés, sous forme d'isomères purs ou de mélanges de ces isomères, répondant à la formule générale (I)

5

10



dans laquelle les symboles R_1 et R_2 représentent des atomes d'hydrogène ou bien l'un d'entre eux représente un groupe hydroxy et l'autre, un atome d'hydrogène.

15

2. Le N-oxyde de (\pm)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

20

3. Le N-oxyde de (+)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

25 4. Le N-oxyde de (-)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

30 5. Le N-oxyde de (\pm)-1-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

6. Le N-oxyde de (\pm)-1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

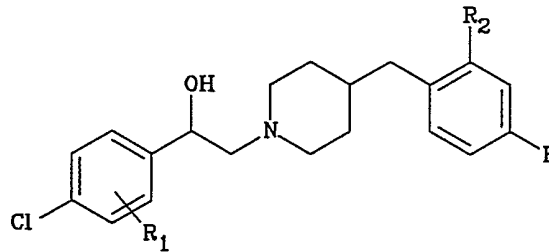
35

7. Le N-oxyde de (\pm)-1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

8. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule générale (II)

5

10



(II)

au moyen du monoperoxyphthalate de magnésium.

15

9. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 604 707 (FARMOS-YHTYMA OY.) * le document en entier * ---	8
A	SYNTHESIS Novembre 1987, STUTTGART DE pages 1015 - 1017 P. BROUGHAM ET AL. ---	8
A,D	EP-A-0 109 317 (SYNTHELABO) * le document en entier * -----	1-7,9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
25 MARS 1993		FRELON D.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)