

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 877 005**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **04 11303**

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 401/12 (2006.01), C 07 D 241/04, 213/74, 217/
22, 215/38, A 61 K 31/496, A 61 P 25/30, 25/24, 25/16, 25/14,
25/10, 15/10

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.10.04.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 28.04.06 Bulletin 06/17.

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) : *BIOPROJET Société civile* — FR.

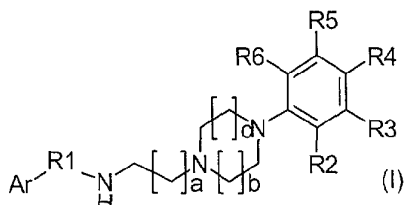
⑦2 Inventeur(s) : CAPET MARC, DANVY DENIS,
LEVOIN NICOLAS, MORVAN MARCEL, BERREBI
BERTRAND ISABELLE, CALMELS THIERRY,
ROBERT PHILIPPE, SCHWARTZ JEAN CHARLES et
ROUSSEAU JEANNE MARIE ep. LECOMTE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES D'ARYLPIPERAZINE.

⑤7 L'invention concerne des composés de formule gé-
nérale (I):



leur procédé de préparation, ainsi que leur utilisation en
tant qu'agent thérapeutique.

FR 2 877 005 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'arylpipérazine, leur procédé de préparation et leur utilisation en tant qu'agents thérapeutiques.

Plus précisément, les composés selon la présente invention présentent la propriété d'être des ligands sélectifs du récepteur D3 de la dopamine.

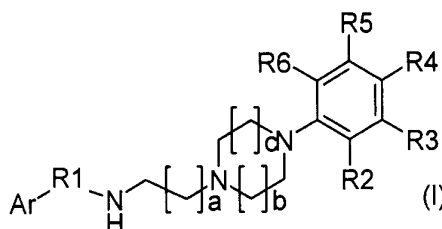
5 De nombreux dérivés d'arylpipérazine sont déjà connus comme antagonistes de la dopamine au niveau de ses récepteurs de type D2, certains d'entre eux jouissant de propriétés neuroleptiques, ou encore comme antagonistes de la sérotonine ou de la noradrénaline.

Le brevet DE 2 143 730 décrit des dérivés d'arylpipérazine présentant des propriétés analgésiques et antihypertenseurs ; néanmoins ces composés
10 présentent un cycle hétéroaryle, éventuellement substitué par divers groupes non aromatiques.

Il a maintenant été découvert, et ce de façon totalement inattendue, que les composés selon l'invention, constituant une nouvelle série de dérivés
15 d'arylpipérazine présentaient une forte affinité pour le récepteur D3 de la dopamine.

Ces ligands sélectifs de D3 sont utiles comme médicaments en neuropsychiatrie, notamment dans le traitement des états psychotiques ou dépressifs, dans le traitement de désordres moteurs tels que les dyskinésies ou
20 tremblements essentiels. En outre, ils sont utiles dans le traitement des états de dépendance à la nicotine, la cocaïne, l'alcool, les morphiniques ainsi que pour faciliter la désaccoutumance chez les sujets pharmacodépendants.

La présente invention concerne donc les composés de formule (I) :



25 dans laquelle :

- R1 représente un hétéroaryle à cinq ou six chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, choisi parmi 2-pyridyle, 2-pyrimidinyle, 2-pyridazinyle, 2-pyrazinyle, 2-imidazolyle, 2-oxazolyle, 2-thiazolyle, 3-isoxazolyle, 3-isothiazolyle, 1,2,4-triazol-2-yle, 1,3,4-oxadiazol-2-yle, 1,3,4-thiadiazol-2-yle, éventuellement substitué par un ou plusieurs
30

groupements identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alkyle, monofluoroalkyle, polyfluoroalkyle, alkoxy, polyfluoroalkoxy, alkylsulfanyle, polyfluoroalkylsulfanyle ;

▪ Ar est un aryle ou hétéroaryle, éventuellement fusionné avec R1 et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alkyle, monofluoroalkyle, polyfluoroalkyle, alkoxy, polyfluoroalkoxy, alkylsulfanyle, polyfluoroalkylsulfanyle, cyano, carbamoyle, dialkylcarbamoyle ;

▪ a = 2, 3 ou 4 ;

▪ b et c identiques ou différents représentent 1 ou 2 ;

▪ R2, R3, R4, R5 et R6 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement hydroxy, alkyle, monofluoroalkyle, polyfluoroalkyle, alkoxy, polyfluoroalkoxy, alkylsulfanyle, polyfluoroalkylsulfanyle, cyano, -NRR', -COOR, -COR, -CONRR' ou bien deux des R2, R3, R4, R5 et R6 adjacents sont reliés entre eux pour former un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle saturé ou insaturé, fusionné au noyau phényle auquel ils sont rattachés ;

où R, R' identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ;

ainsi que leurs stéréoisomères ou leur mélanges, leurs formes tautomères, leurs hydrates, solvates, leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

De préférence, R1 représente 2-pyridyle.

De préférence, Ar est un aryle, plus préférentiellement phényle, éventuellement fusionné avec R1, et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe alkyle.

De préférence, a = 3 .

De préférence, b et c représentent 1 .

De préférence, R2, R3, R4, R5 et R6 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement polyfluoroalkyle, tel qu'un groupe perfluoroalkyle, tel que trifluorométhyle.

Les composés de formule (I) peuvent être notamment choisis parmi :

- 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine

- 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- Dichlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 5 - 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine
- 10 - 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(4-fluorophényl)pyridine
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine
- 15 - 2-{4-[4-(2,3-dichlorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine
- 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 20 - Chlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-quinoléine
- Chlorhydrate de 1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-isoquinoléine
- Chlorhydrate de 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-quinoléine
- 25 - Chlorhydrate de 1-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-isoquinoléine

ainsi que leurs stéréoisomères ou leur mélanges, leurs formes tautomères, leurs hydrates, solvates, leurs sels, formes libres et esters pharmaceutiquement acceptables.

Plus préférentiellement, les composés de formule (I) peuvent être choisis parmi :

- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine

- Dichlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
 - 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- ainsi que leurs stéréoisomères ou leur mélanges, leurs formes tautomères, leurs hydrates, solvates, leurs sels, formes libres et esters pharmaceutiquement acceptables.

Selon la présente invention, les radicaux Alkyle représentent des radicaux hydrocarbonés saturés, en chaîne droite ou ramifiée, de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 1 à 5 atomes de carbone.

On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, hexadécyle, et octadécyle.

On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylpentyle et 3-méthylheptyle.

Les radicaux Alkoxy selon la présente invention sont des radicaux de formule –O-Alkyle, l'alkyle étant tel que défini précédemment.

Parmi les atomes d'Halogène, on cite plus particulièrement les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence le fluor.

Les radicaux Alkényle représentent des radicaux hydrocarbonés, en chaîne droite ou linéaire, et comprennent une ou plusieurs insaturations éthyléniques. Parmi les radicaux Alkényle, on peut notamment citer les radicaux allyle ou vinyle.

Les radicaux Alkynyle représentent des radicaux hydrocarbonés, en chaîne droite ou linéaire, et comprennent une ou plusieurs insaturations acétyléniques. Parmi les radicaux Alkynyle, on peut notamment citer l'acétylène.

Le radical Cycloalkyle est un radical hydrocarboné mono-, bi- ou tri-cyclique saturé ou partiellement insaturé, non aromatique, de 3 à 10 atomes de carbone, tel que notamment le cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle, ainsi que les cycles correspondants contenant une ou plusieurs insaturations.

Aryle désigne un système aromatique hydrocarboné, mono ou bicyclique de 6 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux Aryle, on peut notamment citer le radical phényle ou naphthyle, plus particulièrement substitué par un moins un atome d'halogène.

Parmi les radicaux -AlkyleAryle, on peut notamment citer le radical benzyle ou phénétyle.

5 Les radicaux Hétéroaryles désignent les systèmes aromatiques comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, mono ou bicyclique, de 5 à 10 atomes de carbone. Parmi les radicaux Hétéroaryles, on pourra citer le pyrazinyle, le thiényle, l'oxazolyle, le furazanyle, le pyrrolyle, le 1,2,4-thiadiazolyle, le naphthyridinyle, le pyridazinyle, le quinoxalinyle, le phtalazinyle, l'imidazo[1,2-a]pyridine, l'imidazo[2,1-b]thiazolyle, le cinnolinyle, le triazinyle, le benzofurazanyle, l'azaindolyle, le benzimidazolyle, le benzothiényle, le thiénoypyridyle, le thiénoypyrimidinyle, le pyrroloypyridyle, l'imidazopyridyle, le benzoazaindole, le 1,2,4-triazinyle, le benzothiazolyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, le triazolyle, le tétrazolyle, l'indolizinyne, l'isoxazolyle, l'isoquinolinyle, 15 l'isothiazolyle, l'oxadiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le purinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, l'isoquinolyle, le 1,3,4-thiadiazolyle, le thiazolyle, le triazinyle, l'isothiazolyle, le carbazolyle, ainsi que les groupes correspondants issus de leur fusion ou de la fusion avec le noyau phényle.

20 L'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence aux sels d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, et les sels d'addition de base, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en 25 faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition acide on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valérate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, 30 fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-beta-hydroxynaphtoates, acide gentisique, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinaleslaurylsulfonate, et analogues. (Voir par exemple

S.M. Berge et al. « Pharmaceutical Salts » *J. Pharm. Sci.*, 66 :p.1-19 (1977) qui est incorporé ici en référence). Les sels d'addition acide peuvent également être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme acide avec une base organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Les sels d'addition acide comprennent les sels aminés et métalliques. Les sels métalliques adaptés comprennent les sels de sodium, potassium, calcium, baryum, zinc, magnésium et aluminium. Les sels de sodium et de potassium sont préférés. Les sels d'addition inorganiques de base adaptés sont préparés à partir de bases métalliques qui comprennent hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc. Les sels d'addition aminés de base adaptés sont préparés à partir d'amines qui ont une alcalinité suffisante pour former un sel stable, et de préférence comprennent les amines qui sont souvent utilisées en chimie médicinale en raison de leur faible toxicité et de leur acceptabilité pour l'usage médical : ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diéthanolamine, procaine, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium, triéthylamine, dibenzylamine, éphénamine, dehydroabietylamine, N-éthyl-piperidine, benzylamine, tétraméthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthylamine, éthylamine, acides aminés basiques, par exemple lysine et arginine, et dicyclohexylamine, et analogues.

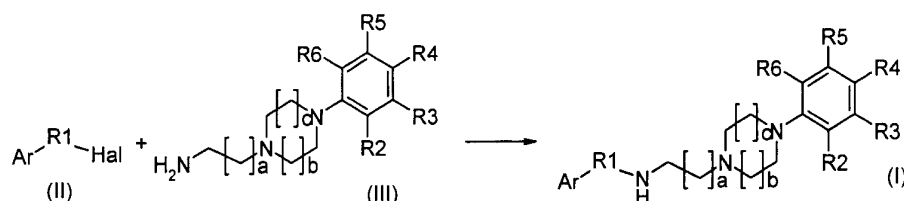
L'invention se rapporte également aux stéréoisomères ou leurs mélanges, les formes tautomères, les hydrates, solvates, sels et esters pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I).

Les composés de l'invention de formule (I) définis tels que précédemment, possédant une fonction suffisamment acide ou une fonction suffisamment basique ou les deux, peuvent inclure les sels correspondants d'acide organique ou minéral ou de base organique ou minérale pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme du métier, notamment celles décrites par Larock dans *Comprehensive Organic*

Transformations, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans les exemples qui suivent.

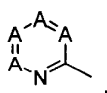
Selon un autre objet, la présente invention concerne donc également le
 5 procédé de préparation des composés de formule (I) précédemment décrits comprenant l'étape de couplage des composés de formule (II) et (III) correspondants selon le schéma suivant :



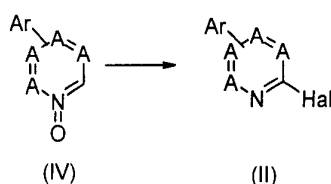
où, dans la formule (II) et (III), Ar, R1, R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même
 10 signification que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore.

Généralement, la substitution est effectuée en chauffant à 300-350°C ou en chauffant dans un four à micro-ondes. Cette réaction peut également être catalysée par des composés organiques (dérivés du phénol,
 15 4-diméthylaminopyridine, trifluoroéthanol) ou inorganiques (fluorures alcalins ou alcalino terreux, métaux de transition comme le palladium ou le nickel).

Les dérivés de formule (II) dans laquelle R1, de formule

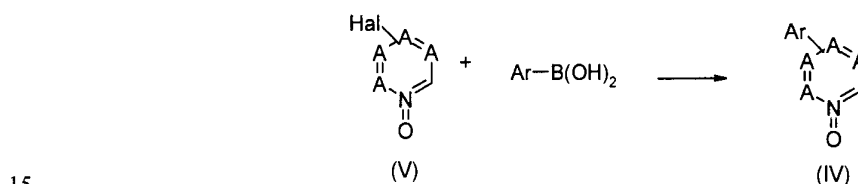


20 et A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote, représente un motif azine ou diazine et pour lesquels Ar a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés à partir de leurs N-oxydes de formule (IV) dans laquelle Ar à la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote, selon le schéma
 25 suivant :



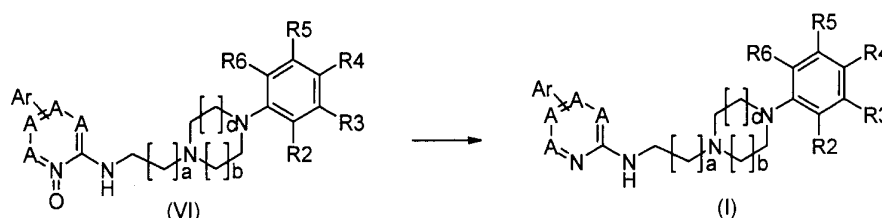
Cette réaction peut être effectuée par réaction sur un agent d'halogénéation, notamment chloration comme l'oxychlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore ou le chlorure de sulfonyle, éventuellement en présence d'un chlorure inorganique (chlorure de sodium) dans un solvant organique tel que le toluène ou le chloroforme ou sans solvant à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les N-oxydes d'azine ou de diazine de formule (IV) dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote peuvent être obtenus par couplage entre un arylboronique et un N-oxyde d'halogénoazine ou d'halogénodiazine (V) dans laquelle Ar à la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote :



Cette réaction peut être effectuée en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition tel que le palladium.

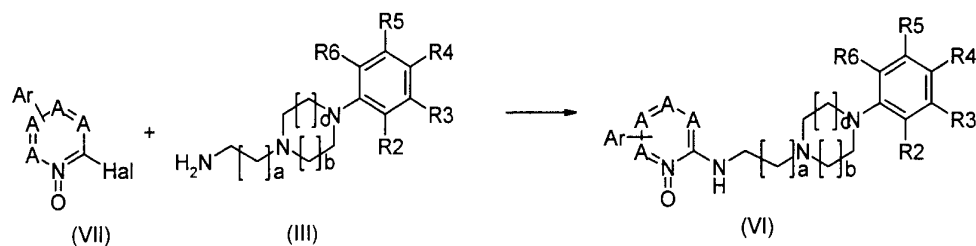
Les dérivés de formule (I) dans laquelle R1 représente un motif azine ou diazine peuvent également être préparés par réduction de leurs N-oxydes de formule (VI) dans laquelle Ar, R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote



La réduction de la fonction N-oxyde peut être réalisée à l'aide de trichlorure de phosphore dans le chloroforme à température ambiante, par des phosphines comme la triphénylphosphine dans le toluène, par hydrogénation à l'aide de

dihydrogène ou par transfert (acide formique, formiate, cyclohexène, cyclohexadiène) en présence d'un métal de transition (palladium sur charbon) dans un solvant organique comme le toluène ou un alcool.

5 Les N-oxydes de formule (VI) dans laquelle Ar, R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote peuvent être préparés à partir des N-oxydes d'halogénoazine ou N-oxydes d'halogénodiazine de formule (VII),
 10 notamment N-oxydes de chloroazine ou N-oxydes de chlorodiazine, dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote et des amines de formule (III) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I).

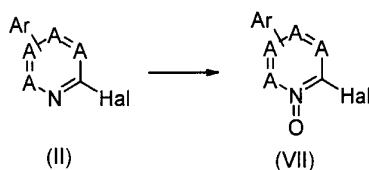


15

La substitution des dérivés de N-oxyde d'halogénoazine ou N-oxyde d'halogénodiazine de formule (VII) peut être effectuée en présence d'une base telle que l'hydrogencarbonate de sodium par exemple dans l'alcool tert-amylique au reflux pendant une nuit. Cette réaction peut également être réalisée
 20 en chauffant à 300-350°C ou en chauffant dans un four à micro-ondes. Cette réaction peut aussi être catalysée par des composés organiques (dérivés du phénol, 4-diméthylaminopyridine, trifluoroéthanol) ou inorganiques (fluorures alcalins ou alcalino-terreux, métaux de transition comme le palladium ou le nickel).

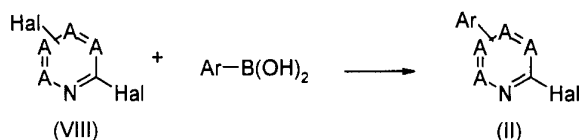
25 Les N-oxydes d'halogénoazine ou N-oxydes d'halogénodiazine de formule (VII) dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote peuvent être obtenus par oxydation des halogénohétérocycles de formule (II) dans laquelle R1 représente un motif azine ou diazine et pour lesquels Ar a la même signification

que dans la formule (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote



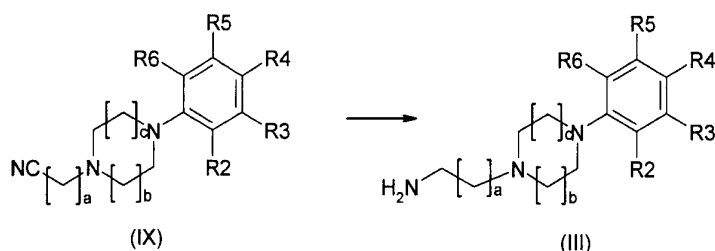
Cette oxydation peut être effectuée par l'acide méta-chloroperbenzoïque
 5 dans le chloroforme à température ambiante ou à chaud. Il peut être effectué
 aussi par d'autres agents oxydants tels que l'eau oxygénée en présence d'acide
 acétique, d'acide formique, d'acide trifluoroacétique, d'anhydride acétique ou
 d'anhydride trifluoroacétique ; par le complexe urée-eau oxygénée dans le
 dichlorométhane ou dans l'acide formique par exemple et éventuellement en
 10 présence de sels métalliques tels que des oxydes de rhénium ou de tungstène.

Les chlorohétérocycles de formule (II) dans laquelle R1 représente un motif
 azine ou diazine et pour lesquels Ar a la même signification que dans la formule
 (I) et chacun des A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote
 15 peuvent être préparées à partir des N-oxydes de formule (IV) dans laquelle Ar à
 la même signification que dans la formule (I) et chacun des A représente
 indépendamment un atome de carbone ou d'azote comme décrit plus haut. Ils
 peuvent également être préparées par couplage d'un arylboronique avec une
 halogénochloroazine ou une halogénodiazine de formule (VIII) dans laquelle Ar à
 20 la même signification que dans la formule (I), chacun des A représente
 indépendamment un atome de carbone ou d'azote et Hal' représente un brome,
 un iode ou un pseudohalogène (paratoluènesulfonate, mésylate, triflate) :



25 Cette réaction peut s'effectuer en présence d'une quantité catalytique d'un
 métal de transition tel que le palladium, en présence d'une base telle que le
 carbonate de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le toluène à
 une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu
 réactionnel.

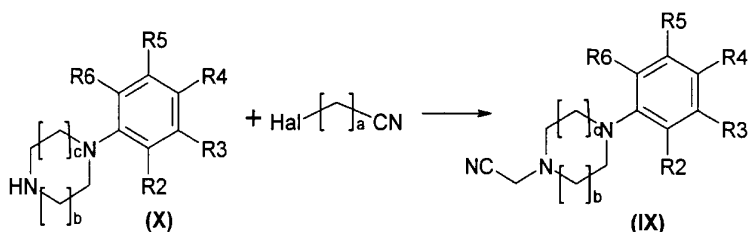
Les amines de formule (III) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparées par réduction des nitriles de formule (IX) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I)



Cette réduction peut être réalisée par le dihydrogène en présence d'un métal de transition (nickel de Raney ou palladium par exemple) ou par un hydrure (hydrure double de lithium et d'aluminium par exemple).

10

Les nitriles de formule (IX) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés à partir des amines cycliques (X) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I)



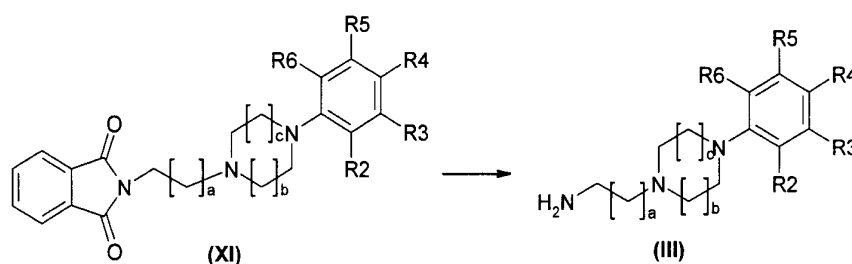
15

où Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome.

Cette réaction peut être réalisée en présence d'une base inorganique (carbonate de potassium) et en présence ou non d'une quantité catalytique d'iodure de potassium dans l'acétonitrile au reflux.

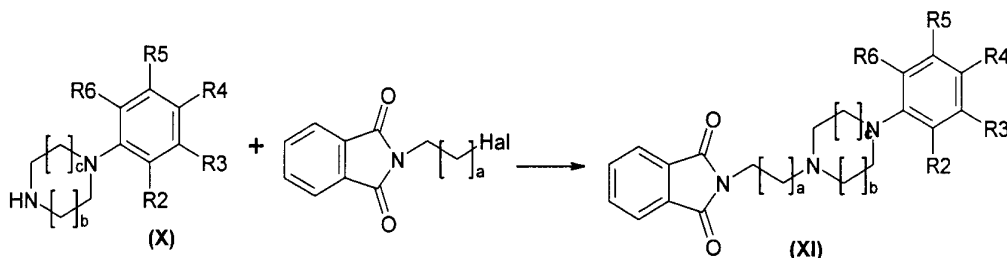
20

Les amines de formule (III) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) peuvent également être préparées à partir des dérivés du phtalimide (XI) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I)



La déprotection de la fonction phthalimide peut être effectuée avec de l'hydrazine monohydratée ou la méthylhydrazine dans un alcool (méthanol ou éthanol) à une température comprise entre 0°C et 40°C ou encore en utilisant les méthodes décrites ou citées par J. O. Osby, M. G. Martin et B. Ganem *Tetrahedron Lett.* 25(20) 2093-2096 (1984).

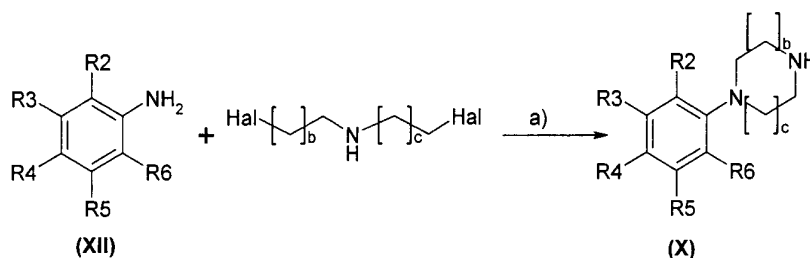
Les dérivés du phthalimide (XI) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) peuvent être obtenus à partir des dérivés d'amine cyclique (X) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, b et c ont la même signification que dans la formule (I)



où Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome.

Cette alkylation peut être réalisée avec le N-(ω -bromoalkyl)phthalimide en présence d'une base inorganique comme un carbonate ou un hydrogénocarbonate, en présence ou non d'iodure de potassium et dans un solvant organique comme l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le N,N-diméthylacétamide ou le toluène à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

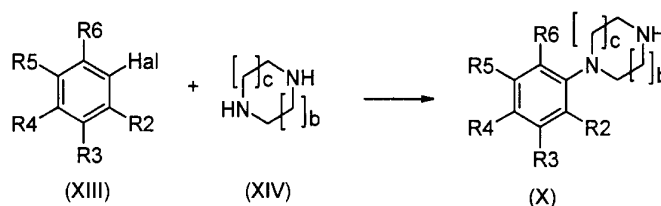
Les amines cycliques de formule (X) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, b et c ont la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés par dialkylation d'anilines de formule (XII) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, b et c ont la même signification que dans la formule (I) :



où Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore.

Cette réaction peut être réalisée par chauffage dans un solvant aromatique.

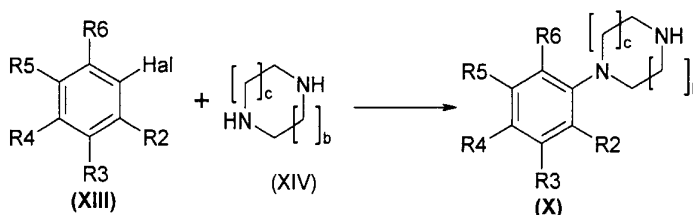
5 Les amines cycliques de formule (X) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, b et c ont la même signification que dans la formule (I) peuvent également être préparés par substitution d'halogénoaromatiques, de préférence fluoroaromatiques de formule (XIII) dans laquelle R2, R3, R4, R5 et R6 ont la même signification que dans la formule (I) lorsque ce dernier porte un groupement électroattracteur avec une diamine de formule (XIV) dans laquelle b et c ont la même signification que dans la formule (I)



où Hal représente un atome d'halogène, de préférence le fluor.

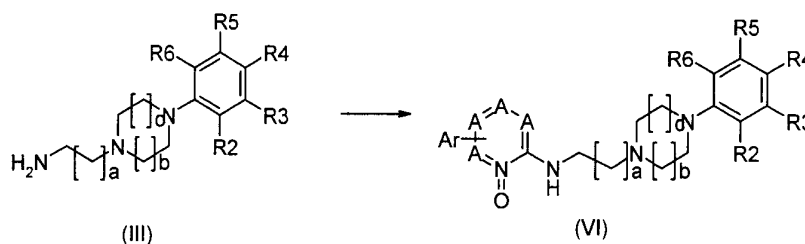
15 Généralement, cette réaction est réalisée par chauffage dans un solvant organique.

Les amines cycliques de formule (X) peuvent également être préparées par substitution d'halogénoaromatique, l'halogène étant de préférence un iode, un brome ou un chlore ou d'un pseudohalogénoaromatique, le pseudohalogène étant un arylsulfonate ou un alkylsulfonate (paratoluènesulfonate, mésylate, triflate par exemple) de formule (XIV).



Cette réaction peut éventuellement être catalysée par des métaux de transition.

Les dérivés de formule (I) peuvent également être préparés à partir des amines de formule (III) dans laquelle R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I) par construction de la partie hétérocyclique.



Ces réactions de construction d'hétérocycles peuvent être réalisées selon les méthodes décrites dans Bull. Soc. Chim. Fr. 1163 (1956), J. Med. Chem. 1158 (1983), J. Het. Chem. 1377 (1979) J. Prakt. Chem. 249 (1979) Zh. Ob. Khim. (Engl. Tr.) 2129 (1979), J. Org. Chem. 3736 (1974), J. Het. Chem. 873 (1976), Carbohydrate Res. 307 (1987), J. Amer. Chem. Soc. 2292 (1994), Ber 2110 (1966), Rec. Trav. Chim. Pays Bas 463 (1942), J. Org. Chem. 2069 (1981), Org. Lett. 2091 (2002), Phos. Sulf. Sil. Rel. El. 81 (1991), Bioorg. Med. Chem. Lett. 3305 (2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 1345 (2003), Bioorg. Med. Chem. Lett. 3557 (2003), Bull. Chem. Soc. Japan 2450 (1984), Heterocycles 149 (1995), J. Med. Chem. 3977 1994, Helv. Chim. Acta 1981 (1999), Tetrahedron Lett. 7825 (2003), Pharm. Pharmacol. Commun. 31 (2000), J. Het. Chem. 191 (2003), J. Het. Chem. 121 (2003), Bioorg. Med. Chem. 769 (2003), Farmaco 577 (2002).

Éventuellement, ledit procédé peut également comprendre l'étape consistant à isoler le produit obtenu.

Dans les réactions décrites ici, il peut être nécessaire de protéger les groupes fonctionnels réactifs, par exemples les groupes hydroxy, amino, imino, thio, carboxy, lorsqu'ils sont souhaités dans le produit final, pour éviter leur participation indésirable dans les réactions. Les groupes de protection traditionnels peuvent être utilisés conformément à la pratique standard, pour des exemples voir T.W. Greene et P.G.M. Wuts dans *Protective Groups in Organic*

Chemistry, John Wiley and Sons, 1991 ; J.F.W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Le composé ainsi préparé peut être récupéré à partir du mélange de la réaction par les moyens traditionnels. Par exemple, les composés peuvent être
5 récupérés en distillant le solvant du mélange de la réaction ou si nécessaire après distillation du solvant du mélange de la solution, en versant le reste dans de l'eau suivi par une extraction avec un solvant organique immiscible dans l'eau, et en distillant le solvant de l'extrait. En outre, le produit peut, si on le souhaite, être encore purifié par diverses techniques, telles que la recristallisation, la
10 reprécipitation ou les diverses techniques de chromatographie, notamment la chromatographie sur colonne ou la chromatographie en couche mince préparative.

Il sera apprécié que les composés utiles selon la présente invention peuvent contenir des centres asymétriques. Ces centres asymétriques peuvent
15 être indépendamment en configuration R ou S. Il apparaîtra à l'homme du métier que certains composés utiles selon l'invention peuvent également présenter une isomérisation géométrique. On doit comprendre que la présente invention comprend des isomères géométriques individuels et des stéréoisomères et des mélanges de ceux-ci, incluant des mélanges racémiques, de composés de formule (I) ci-
20 dessus. Ce type d'isomères peuvent être séparés de leurs mélanges, par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des techniques de chromatographie ou des techniques de recristallisation, ou ils sont préparés séparément à partir des isomères appropriés de leurs intermédiaires.

Aux fins de ce texte, il est entendu que les formes tautomériques sont
25 comprises dans la citation d'un groupe donné, par exemple thio/mercapto ou oxo/hydroxy.

Les sels d'additions acides sont formés avec les composés utiles selon l'invention dans lesquels une fonction de base tels qu'un groupe amino, alkylamino ou dialkylamino est présente. Les sels d'addition acide
30 pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques, sont préférés. Les sels sélectionnés sont choisis de façon optimale pour être compatibles avec les véhicules pharmaceutiques habituels et adaptés pour l'administration orale ou parentérale. Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés par réaction de la base libre avec l'acide approprié, par

l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemples, les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés soit en dissolvant la base libre dans de l'eau ou dans une solution aqueuse alcoolisée ou des solvants adaptés contenant l'acide approprié et en isolant le sel en évaporant la solution, ou en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution. Parmi les acides adaptés pour l'usage dans la préparation de ces sels on trouve acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, divers acides carboxyliques et sulfoniques organiques, tels que acide acétique, acide citrique, acide propionique, acide succinique, acide benzoïque, acide tartrique, acide fumarique, acide mandélique, acide ascorbique, acide malique, acide méthanesulfonique, acide toluène-sulfonique, acides gras, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzènesulfonate, benzoate, propionate de cyclopentane, digluconate, dodécylsulfate, bisulfate, butyrate, lactate, laurate, sulfate de lauryle, malate, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, glycérophosphate, picrate, pivalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phénylpropionate, thiocyanate, 2-naphtalenesulfonate, undécanoate, nicotinate, hémisulfate, heptonate, hexanoate, camphorate, camphresulfonate et autres.

Les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir des sels par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition acide par traitement avec un alkali, par exemple une solution de bicarbonate de sodium aqueuse ou une solution d'ammoniac aqueuse.

Les composés utiles selon cette invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par le traitement avec un acide, par exemple un acide chlorhydrique.

Les sels d'addition de base peuvent être formés lorsque le composé utile selon l'invention contient un groupe carboxyle, ou un bioisostère suffisamment acide. Les bases qui peuvent être utilisées pour préparer les sels d'addition de base comprennent de préférence celle qui produisent, lorsqu'elles sont associées

à un acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les cations ne sont pas toxiques pour le patient dans les doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les effets inhibiteurs bénéfiques inhérents à la base libre ne soient pas annulés par les effets secondaires imputables aux cations. Les sels pharmaceutiquement acceptables, comprenant
5 ceux dérivés des sels de métal alcalino-terreux, dans la portée de l'invention comprennent ceux dérivés des bases suivantes : hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc,
10 ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diéthanolamine, procaine, N-benzylphénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium et analogues.

Les composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement
15 préparés, ou formés pendant le processus de l'invention, sous forme de solvates (par exemple hydrates). Les hydrates des composés utiles selon la présente invention peuvent être facilement préparés par la recristallisation d'un mélange de solvant aqueux/organique, en utilisant des solvants organiques tels que dioxan, tétrahydrofurane ou méthanol.

20 Les produits de bases ou les réactifs utilisés sont disponibles commercialement et/ou peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de procédés connus, par exemple des procédés tels que décrits dans les Exemples de Référence ou leurs équivalents chimiques évidents.

25 Selon la présente invention, les composés de formule (I) présentent une activité de ligand sélectif du récepteur D3.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant un composé selon l'invention avec un véhicule ou
30 excipient pharmaceutiquement acceptable.

De préférence, ladite composition contient une quantité efficace du composé selon l'invention.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également l'utilisation de composés de formule générale (I) pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à agir comme ligand du récepteur D3 de la dopamine. De préférence, ledit ligand est un antagoniste de D3 ; encore plus
5 préférentiellement un antagoniste sélectif de D3.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également l'utilisation de composés de formule générale (I) pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et/ou traiter une affection neuro-
10 psychiatrique ou toute affection thérapeutique faisant intervenir le récepteur D3 de la dopamine. Lesdites affections sont choisies de préférence parmi la pharmacodépendance, les troubles de la sphère sexuelle, les troubles moteurs, la maladie de Parkinson, la psychose ou état psychotique, la dépression ou pharmacodépendance.

15 Selon l'invention, on entend par pharmacodépendance tout état lié à la désaccoutumance, l'abstinence et/ou à la désintoxication d'un sujet dépendant de tout agent, notamment les agents actifs thérapeutiques ; tels que les morphiniques, et/ou drogues telles que la cocaïne, l'héroïne, ou encore l'alcool et/ou la nicotine.

20 Selon l'invention, on entend notamment par troubles de la sphère sexuelle, l'impuissance, notamment l'impuissance masculine.

Selon l'invention, ladite prévention et/ou traitement de la maladie de Parkinson est de préférence un traitement complémentaire de la maladie de Parkinson.

25 Selon l'invention, on entend notamment par troubles moteurs les dyskinésies essentielles ou iatrogènes, et/ou les tremblements essentiels ou iatrogènes.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également les
30 méthodes de traitement thérapeutiques citées ci-dessus comprenant l'administration d'un composé selon l'invention à un patient qui en a besoin.

De préférence, ladite composition est administrée à un patient qui en a besoin.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentées sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, permuqueuse ou percutanée.

Elles seront donc présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de suppositoires ou de capsules rectales, de solutions ou de suspensions, pour l'usage percutané dans un solvant polaire, pour l'usage permuqueux.

Les excipients qui conviennent pour de telles administrations sont les dérivés de la cellulose ou de la cellulose microcristalline, les carbonates alcalino-terreux, le phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour les formes solides.

Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylèneglycol sont les excipients préférés.

Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

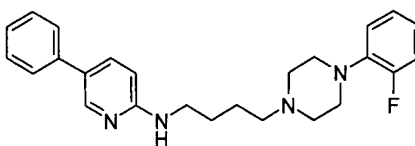
La posologie peut varier dans les limites importantes (0,5 mg à 1000 mg) en fonction de l'indication thérapeutique et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

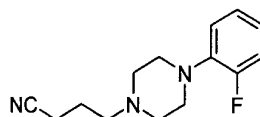
Les pourcentages sont exprimés en poids, sauf mention contraire.

EXEMPLES

Exemple 1 : préparation de la 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine



Etape a : préparation du 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile

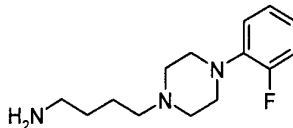


A une solution de 7,2 g (40 mmol) de 1-(2-fluorophényl)pipérazine dans 100 mL d'acétonitrile on ajoute successivement une pointe de spatule d'iodure de potassium, 5,5 g (40 mmol) de carbonate de potassium et de 6,0 g (40 mmol) de 4-bromobutyronitrile. La suspension est portée au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est concentré sous vide, et le résidu est repris avec de l'oxyde de diéthyle et de l'eau. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.

On obtient ainsi 9,25 g (93%) de 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile sous forme d'huile visqueuse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Etape b : préparation de la 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine



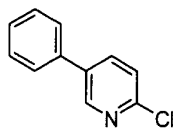
A une solution de 9,25 g (37,4 mmol) de 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile obtenu précédemment, dans un mélange de 50 mL d'une solution aqueuse d'ammoniaque concentré et 50 mL d'une solution d'éthanol ammoniacal environ 8N, on ajoute environ 1 g de nickel de Raney préalablement lavé avec de l'éthanol.

La suspension est mise à hydrogéner sous 3 bars d'hydrogène à 30°C pendant 3 heures.

Le mélange est filtré sur célite, rincé avec de l'éthanol et concentré sous vide. Le résidu huileux est repris avec 50 mL d'éthanol et concentré. Cette opération est renouvelée une fois.

On obtient ainsi 8,8 g (94%) de 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine sous forme d'huile visqueuse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Etape c : préparation de la 2-chloro-5-phénylpyridine



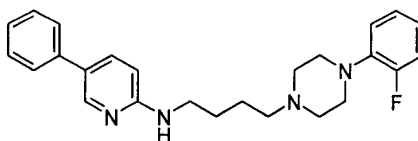
Une solution de 0,7 g (5,7 mmol) d'acide phénylboronique dans 3 mL d'éthanol est ajoutée à un mélange de 0,18 g (0,15 mmol) de tetrakis(triphénylphosphine)palladium, de 1 g (5,15 mmol) de 5-bromo-2-chloropyridine, de 5,7 mL d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M et de 10 mL de toluène. Le mélange est agité vigoureusement et chauffé à 80°C pendant 90 minutes.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait avec 20 mL d'acétate d'éthyle puis lavé avec 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile marron obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (élution avec un gradient d'acétate d'éthyle/heptane) pour conduire à 0,7 g (70%) de 2-chloro-5-phénylpyridine sous forme de cristaux blancs.

Rf = 0,6 heptane/acétate d'éthyle 2/1

RMN ¹H (DMSO d₆) : 8,7 (multiplet, 1H) ; 8,1 (multiplet, 1H) ; 7,8 à 7,65 (massif, 2H) ; 7,6 (multiplet, 1H) ; 7,55 à 7,35 (massif, 3H)

Etape d : préparation de la 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine



Dans un tube à essai, 0,189 g (1,0 mmol) de 2-chloro-5-phénylpyridine obtenue précédemment et 0,25 g (1,0 mmol) de 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 1 étape b) sont chauffés pendant une minute dans un four à micro-ondes. Le mélange est dilué avec 3 mL de dichlorométhane et chromatographié sur gel de silice (éluant dichlorométhane/éthanol 98/2).

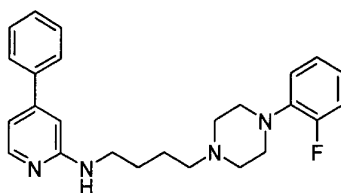
Après concentration des fractions d'élution, le produit cristallise. Après trituration dans de l'oxyde de diisopropyle, filtration et séchage, on obtient 20 mg

de 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine sous forme de solide crème.

Point de fusion : 95°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,35 (singulet, 1H) ; 7,65 (doublet, 1H) ; 7,6 à 7,35 (massif, 4H) ; 7,3 (multiplet, 1H) ; 7,15 à 6,85 (massif, 4H) ; 6,45 (doublet, 1H) ; 4,95 à 4,7 (massif large, 1H) ; 3,35 (triplet large, 2H) ; 3,2 à 3,0 (massif, 4H) ; 2,85 à 2,65 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 1,85 à 2,5 (massif, 4H)

Exemple 2 : 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine



10

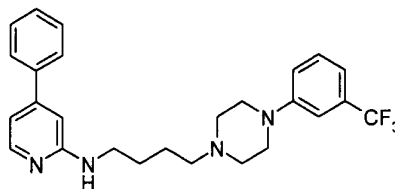
La {2-[4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine est préparée par réaction de la 2-chloro-4-phénylpyridine (préparation décrite dans EP 036 638) et de la 4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 1 étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape d.

15 Rendement : 10% (huile rouge)

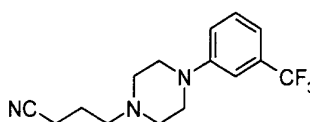
RMN ¹H : (CDCl₃) : 8,1 (doublet, 1H) ; 7,7 à 7,5 (massif, 2H) ; 7,5 à 7,3 (massif, 3H) ; 7,1 à 6,85 (massif, 4H) ; 6,8 (multiplet, 1H) ; 6,55 (singulet, 1H) ; 4,8 (singulet large, 1H) ; 3,4 (triplet large, 2H) ; 3,25 à 3,0 (massif, 4H) ; 3,1 à 2,55 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 1,8 à 2,55 (massif, 4H)

20

Exemple 3 : 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine



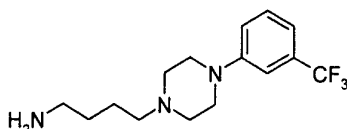
25 Etape a : préparation du 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile



Un mélange de 12,02 g (52 mmol) de 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine, de 7,9 g (57 mmol) de carbonate de potassium, de 8,5 g (57 mmol) de 4-bromobutyronitrile et de 120 mL d'acétonitrile est porté au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est concentré, repris avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient ainsi 15 g (97%) de 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile sous forme d'une huile visqueuse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 Etape b : préparation de la 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine

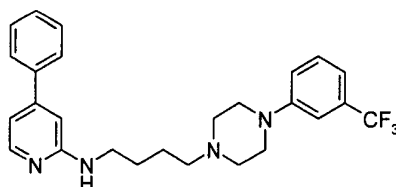


La 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine peut être obtenue par réduction du 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile selon le même mode opératoire que celui utilisé dans l'exemple 1, étape b.

Rendement : 92% (huile visqueuse)

Le produit est engagé brut dans l'étape suivante.

20 Etape c : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine



Dans un tube à essai, 0,38 g (2,0 mmol) de 2-chloro-4-phénylpyridine, 0,6 g (2,0 mmol) de 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine et une pointe de spatule de 4-diméthylaminopyridine sont chauffés pendant 3 minutes à environ 300-350°C. Le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle et chromatographié sur gel de silice (éluant dichlorométhane/éthanol 90/10).

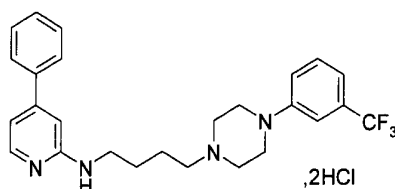
Après concentration des fractions d'élution, le produit cristallise. Après trituration dans de l'oxyde de diéthyle, filtration et séchage, on obtient 80 mg de

2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 120°C (tube)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,1 (doublet, 1H) ; 7,65 à 7,55 (massif, 2H) ; 7,5 à 7,25 (massif, 4H) ; 7,2 à 7,0 (massif, 3H) ; 6,8 (doublet, 1H) ; 6,55 (singulet, 1H) ; 4,8 (triplet large, 1H) ; 3,35 (multiplet, 2H) ; 3,35 à 3,15 (massif, 4H) ; 2,7 à 2,55 (massif, 4H) ; 2,45 (triplet, 2H) ; 1,85 à 1,65 (massif, 4H)

Exemple 4 : préparation du dichlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine

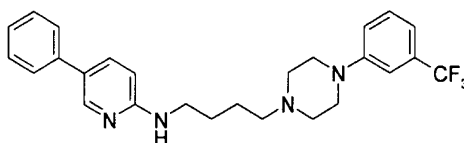


A une solution de 0,15 g (0,33 mmol) de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine (exemple 3) dans 5 mL d'acétone est ajouté, à température ambiante, 0,5 mL d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'oxyde de diéthyle. La précipitation est immédiate. La suspension est agitée pendant 15 minutes, filtrée et séchée sous vide jusqu'à masse constante. On obtient ainsi 0,12 g de dichlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 217°C

RMN ¹H (DMSO d₆) : 13,8 (singulet large, 1H) ; 11,0 (singulet large, 1H) ; 9,1 (singulet large, 1H) ; 7,95 (doublet, 1H) ; 7,9 à 7,7 (massif, 2H) ; 7,6 à 7,5 (massif, 3H) ; 7,5 à 7,3 (massif, 2H) ; 7,3 à 1,05 (massif, 4H) ; 3,95 (triplet large, 2H) ; 3,7 à 3,55 (massif, 4H) ; 3,55 à 2,9 (massif, 6H) ; 2,0 à 1,8 (massif, 2H) ; 1,8 à 1,5 (massif, 2H)

Exemple 5 : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine



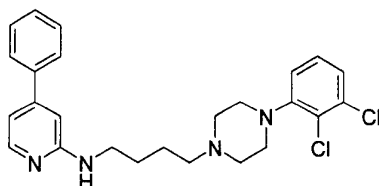
La 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine peut être obtenue par réaction de la 2-chloro-5-phénylpyridine (exemple 1, étape c) avec la 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 3, étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 3, étape c.

Rendement : 12%

10 Point de fusion : 115°C (tube)

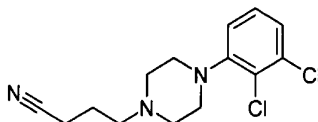
RMN ¹H (DMSO d₆) : 8,25 (singulet, 1H) ; 7,65 (doublet, 1H) ; 7,55 à 7,4 (massif, 2H) ; 7,45 à 7,3 (massif, 3H) ; 7,3 à 7,15 (massif, 2H) ; 7,1 (singulet, 1H) ; 7,0 (doublet, 1H) ; 6,65 (triplet, 1H) ; 6,5 (doublet, 1H) ; 3,3 (triplet large, 2H) ; 3,2 à 3,05 (massif, 4H) ; 2,55 à 2,4 (massif, 4H) ; 2,3 (triplet large, 2H) ;
 15 1,65 à 1,4 (massif, 4H)

Exemple 6 : préparation de la 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine



20

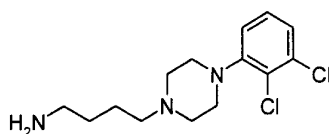
Etape a : préparation du 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile



Le 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile peut être obtenu par alkylation du chlorhydrate de la 1-(2,3-dichlorophényl)pipérazine par le
 25 4-bromobutyronitrile selon le même mode opératoire que celui à l'exemple 1, étape a.

Rendement : 65% (huile visqueuse). Le produit est engagé brut dans l'étape suivante.

Etape b : préparation de la 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine

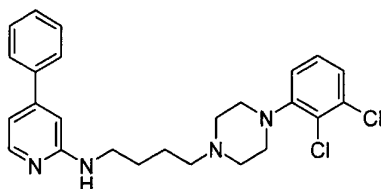


La 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine peut être obtenue par réduction du 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyronitrile selon le même mode opératoire que celui utilisé dans l'exemple 1, étape b.

Rendement : 91% (huile visqueuse)

Le produit est engagé brut dans l'étape suivante.

Etape c : préparation de la 2-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl]amino-4-phénylpyridine

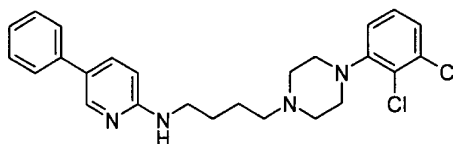


Dans un tube à essai, 0,19 g (2,0 mmol) de 2-chloro-4-phénylpyridine, 0,3 g (1,0 mmol) de 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine et une pointe de spatule de 4-diméthylaminopyridine sont chauffés pendant 4 minutes dans un four à micro-onde. Le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle et chromatographié sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/éthanol).

Après concentration des fractions d'éluion, on obtient 20 mg (4%) de 2-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl]amino-4-phénylpyridine sous forme d'huile visqueuse jaunâtre.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,15 (doublet, 1H) ; 7,65 à 7,5 (massif, 2H) ; 7,5 à 7,35 (massif, 3H) ; 7,2 à 7,05 (massif, 2H) ; 6,9 (multiplet, 1H) ; 6,75 (multiplet, 1H) ; 6,55 (singulet, 1H) ; 4,9 (singulet large, 1H) ; 3,4 (triplet, 2H) ; 3,2 à 3,0 (massif, 4H) ; 2,8 à 2,5 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 1,8 à 1,6 (massif, 4H)

Exemple 7 : préparation de la 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine



5 Dans un tube à essai, 0,2 g (1,0 mmol) de 2-chloro-5-phénylpyridine (exemple 1, étape c), 0,3 g (1,0 mmol) de 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 6, étape b) sont chauffés pendant 4 minutes à 300-350°C. Le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle et chromatographié sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/méthanol).

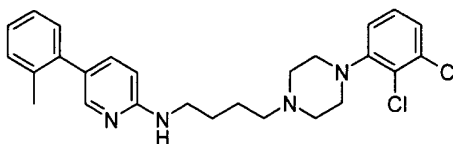
10 Après concentration des fractions d'éluion, le précipité est trituré dans de l'oxyde de diéthyle, filtré et séché sous vide. On obtient ainsi 20 mg (4%) de 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 110°C (tube)

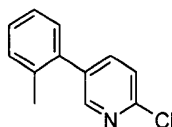
15 RMN ¹H (DMSO d₆) : 8,25 (singulet, 1H) ; 7,6 (doublet, 1H) ; 7,55 à 7,45 (multiplet, 2H) ; 7,4 à 7,3 (multiplet, 2H) ; 7,3 à 7,15 (multiplet, 2H) ; 7,15 à 7,5 (multiplet, 1H) ; 6,6 (triplet, 1H) ; 6,5 (doublet, 1H) ; 5,7 (singulet, 1H) ; 3,4 à 3,2 (massif, 4H) ; 3,1 (triplet large, 2H) ; 3,0 à 2,85 (massif, 4H) ; 2,3 (triplet large, 2H) ; 1,6 à 1,4 (massif, 4H)

20

Exemple 8 : préparation de la 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine



25 Etape a : préparation de la 2-chloro-5-(2-méthylphényl)pyridine

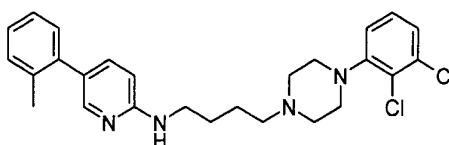


La 2-chloro-5-(2-méthylphényl)pyridine peut être préparée par réaction de Suzuki en partant de 2-chloro-5-bromopyridine et d'acide 2-méthylphénylboronique selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape c.

5 Rendement : 47% (produit cristallisé)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,4 (singulet, 1H) ; 7,6 (multiplet, 1H) ; 7,5 à 7,1 (massif, 5H) ; 2,25 (singulet, 3H)

10 Etape b : préparation de la 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine

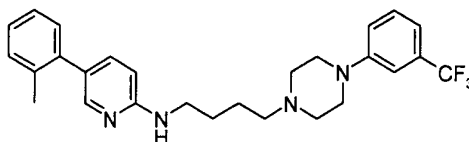


15 La 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine peut être préparée à partir de la 2-chloro-5-(2-méthylphényl)pyridine obtenue précédemment et de 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 6, étape b) selon le même procédé que celui décrit à l'exemple 7.

Rendement : 7% (huile orangée)

20 RMN ¹H (CDCl₃) : 8,05 (singulet, 1H) ; 7,4 (doublet, 1H) ; 7,3 à 7,05 (massif, 6H) ; 6,95 (multiplet, 1H) ; 6,45 (doublet, 1H) ; 4,85 (singulet large, 1H) ; 3,35 (triplet large, 2H) ; 3,2 à 3,0 (massif, 4H) ; 2,8 à 2,55 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 2,3 (singulet, 3H) ; 1,8 à 1,6 (massif, 4H)

Exemple 9 : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine



25

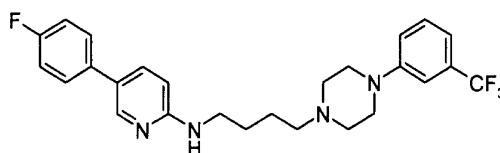
La 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine peut être préparée à partir de la 2-chloro-5-(2-méthylphényl)pyridine (exemple 8, étape a) et de la 4-[4-(3-trifluoro-

méthylphényl]pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 3, étape b) selon le même procédé que celui décrit à l'exemple 7.

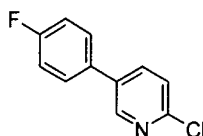
Rendement : 7% (huile orangée)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,05 (doublet, 1H) ; 7,5 à 7,0 (massif, 9H) ; 6,45 (doublet, 1H) ; 4,85 (singulet large, 1H) ; 3,35 (triplet large, 2H) ; 3,3 à 3,15 (massif, 4H) ; 2,75 à 2,55 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 2,3 (singulet, 3H) ; 1,9 à 1,55 (massif, 4H)

Exemple 10 : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(4-fluorophényl)pyridine



Etape a : préparation de la 2-chloro-5-(4-fluorophényl)pyridine



15

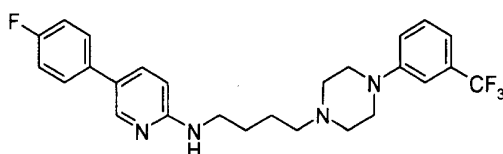
La 2-chloro-5-(4-fluorophényl)pyridine peut être préparée par réaction de Suzuki à partir de la 2-chloro-5-bromopyridine et de l'acide 4-fluorophénylboronique selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape c.

20 Rendement : 74% (produit cristallisé)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,9 (singulet, 1H) ; 8,55 (doublet, 1H) ; 8,05 (doublet, 1H) ; 7,8 à 7,5 (multiplet, 2H) ; 7,35 à 7,05 (multiplet, 2H)

Etape b : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(4-fluorophényl)pyridine

25

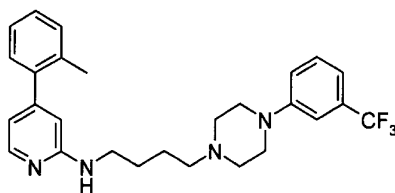


La 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(4-fluorophényl)pyridine peut être préparée à partir de la 2-chloro-5-(4-fluorophényl)pyridine obtenue précédemment et de la 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 3, étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 7.

Rendement : 4% (huile visqueuse rouge)

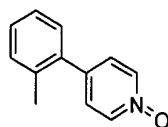
RMN ^1H (CDCl_3) : 8,3 (doublet, 1H) ; 7,65 à 7,55 (massif, 2H) ; 7,5 à 7,2 (massif, 3H) ; 7,2 à 7,0 (massif, 4H) ; 6,45 (doublet, 1H) ; 4,9 (singulet large, 1H) ; 3,35 (triplet, 2H) ; 3,3 à 3,1 (massif, 4H) ; 2,7 à 2,5 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 1,85 à 1,5 (massif, 4H)

Exemple 11 : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine



15

Etape a : préparation du N-oxyde de 4-(2-méthylphényl)pyridine

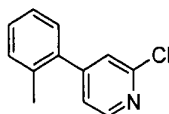


Un mélange de 10 mL de toluène, 0,268 g (0,23 mmol) de tetrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,776 g (5,71 mmol) d'acide 2-méthylphénylboronique, de 2,85 mL (5,71 mmol) d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M et de 0,737 g (5,19 mmol) de N-oxyde de 4-chloropyridine est chauffé au reflux pendant 4 heures.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide, repris avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (élution avec un mélange dichlorométhane/éthanol 95/5). On obtient ainsi 0,6 g (56%) de N-oxyde de 4-(2-méthylphényl)pyridine utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

25

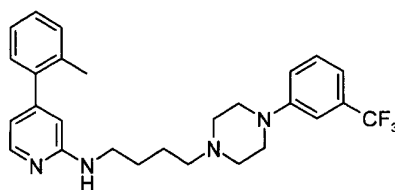
Etape b : préparation de la 2-chloro-4-(2-méthylphényl)pyridine



Un mélange de 0,6 g (3,24 mmol) de N-oxyde de 4-(2-méthylphényl)pyridine obtenu précédemment, de 1,8 g (31 mmol) de chlorure de sodium et de 3,3 mL (35,5 mmol) d'oxychlorure de phosphore est porté au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le résidu est dilué dans du toluène et concentré de nouveau sous vide. Le résidu huileux est refroidi à environ 5°C et alcalinisé avec une solution aqueuse de soude normale jusqu'à pH = 9 puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice (élution avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 3/1). On obtient ainsi 0,5 g (74%) de 2-chloro-4-(2-méthylphényl)pyridine sous forme d'une huile colorée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Etape c : préparation de la 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine

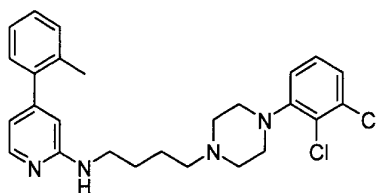


La 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine peut être obtenue à partir de la 2-chloro-4-(2-méthylphényl)pyridine préparée précédemment et de la 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 3, étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 3, étape c.

Rendement : 10% (huile rougeâtre)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,1 (doublet, 1H) ; 7,35 à 7,15 (massif, 5H) ; 7,15 à 6,95 (massif, 3H) ; 6,55 (doublet, 1H) ; 6,35 (singulet, 1H) ; 5,15 (singulet large, 1H) ; 3,3 à 3,15 (massif, 4H) ; 3,35 (triplet large, 2H) ; 2,8 à 2,6 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 2,3 (singulet, 3H) ; 1,85 à 1,6 (massif, 4H)

Exemple 12 : préparation de la 2-{4-[4-(2,3-dichlorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine

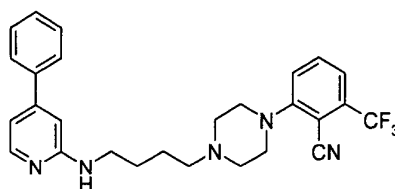


La 2-{4-[4-(2,3-dichlorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine peut être préparée à partir de la 2-chloro-4-(2-méthylphényl)pyridine (exemple 11, étape b) et la 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 6, étape b) selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 7.

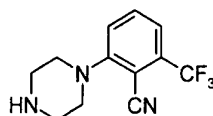
Rendement : 7% (huile orangée)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,1 (doublet, 1H) ; 7,3 à 7,1 (massif, 6H) ; 6,95 (multiplet, 1H) ; 6,55 (doublet, 1H) ; 6,3 (singulet, 1H) ; 4,8 (singulet large, 1H) ; 3,3 (triplet, 2H) ; 3,15 à 3,0 (massif, 4H) ; 2,7 à 2,5 (massif, 4H) ; 2,45 (triplet, 2H) ; 2,3 (singulet, 3H) ; 1,8 à 1,55 (massif, 4H)

Exemple 13 : préparation de la 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine



Etape a : préparation de la 4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazine

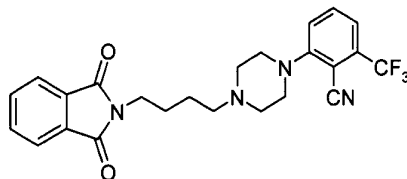


Un mélange de 3 g (15,8 mmol) de 2-fluoro-6-trifluorométhylbenzonnitrile, 7,5 g (87 mmol) de pipérazine et de 24 mL de dioxanne est chauffé au reflux pendant 5 heures.

Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage avec de l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le produit cristallise à température

ambiante. Après séchage sous vide, on obtient 3,6 g (82%) de 4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazine utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

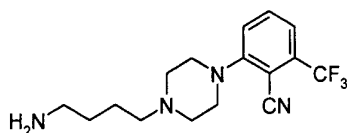
- 5 Etape b : préparation du 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}phtalimide.



Un mélange de 2,55 g (10 mmol) de 4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazine préparée précédemment, de 1,5 g (10,9 mmol) de carbonate de potassium, de 3,1 g (10,9 mmol) de N-(4-bromobutyl)phtalimide et de 30 mL d'acétonitrile est porté au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide puis est repris avec de l'acétate d'éthyle. Après un lavage à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu huileux est agité avec de l'oxyde de diisopropyle. Le surnageant est éliminé et le résidu est séché sous vide. On obtient ainsi 3,8 g (100%) de 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}phtalimide sous forme d'une huile visqueuse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 20 Etape c : préparation du 4-(4-aminobutyl)-1-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazine

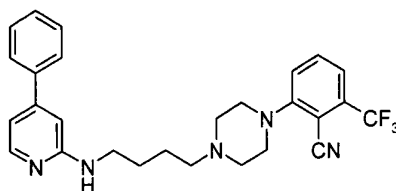


Une solution de 1 g (2,57 mmol) de 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}phtalimide préparé précédemment et de 1 mL d'hydrazine hydratée dans 10 mL d'éthanol est agitée pendant une nuit à température ambiante.

La solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris avec de l'eau, concentré de nouveau sous vide, acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N jusqu'à pH 1 et lavé avec de l'acétate d'éthyle. La phase

aqueuse est refroidie. Une solution aqueuse de soude normale est ajoutée jusqu'à pH 9. La phase aqueuse basique est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases d'extraction sont réunies, lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. On obtient ainsi 0,7 g (83%) de
 5 4-(4-aminobutyl)-1-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazine sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Etape d : préparation de la 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine



10

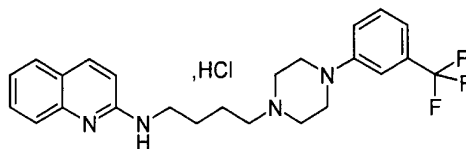
La 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine peut être obtenue à partir de la 4-(4-aminobutyl)-1-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazine préparée précédemment et de 2-chloro-4-phénylpyridine selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 3,
 15 étape c.

Rendement : 4% (solide crème)

Point de fusion : 102°C (tube)

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,1 (doublet, 1H) ; 7,7 à 7,5 (massif, 3H) ; 7,5 à 7,35 (massif, 3H) ; 7,3 (doublet, 1H) ; 7,2 (multiplet, 1H) ; 6,8 (doublet, 1H) ; 6,55
 20 (singulet, 1H) ; 4,95 à 4,7 (singulet large, 1H) ; 3,35 (triplet large, 2H) ; 3,3 à 3,2 (massif, 4H) ; 2,8 à 2,6 (massif, 4H) ; 2,5 (triplet, 2H) ; 1,85 à 1,6 (massif, 4H)

Exemple 14 : préparation du chlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoquinoléine



25

Un mélange de 0,2 g (0,66 mmol) de 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 3, étape b) et de 0,5 g (3,06

mmol) de 2-chloroquinoléine commerciale est porté au reflux pendant une minute. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec 15 mL d'acétate d'éthyle puis lavé avec 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice (élution à l'acétate d'éthyle). Après concentration des fractions d'élutions, 0,15 g de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine-1-yl]butyl}aminoquinoléine est obtenu.

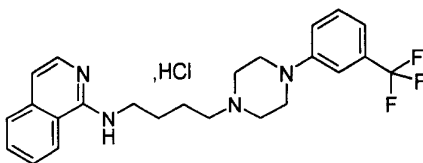
La salification est effectuée par dissolution dans 10 mL d'oxyde de diéthyle et ajout de 1,5 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans de l'oxyde de diéthyle. Après agitation pendant 5 minutes, le précipité est filtré, lavé avec 5 mL d'oxyde de diéthyle et séché sous vide.

Masse obtenue : 0,16 g (52%), solide blanc.

Point de fusion : 170°C (tube)

RMN ¹H (D₂O) : 8,25 à 8,0 (massif, 1H) ; 7,85 à 7,6 (massif, 3H) ; 7,55 à 7,35 (massif, 2H) ; 7,35 à 7,15 (massif, 3H) ; 7,05 à 6,85 (massif, 1H) ; 3,9 (multiplet, 2H) ; 3,7 (multiplet, 2H) ; 3,55 (triplet, 2H) ; 3,35 à 3,05 (massif, 6H) ; 2,0 à 1,7 (massif, 4H)

Exemple 15 : préparation du chlorhydrate de 1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoisoquinoléine



Le chlorhydrate de 1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoisoquinoléine peut être obtenu à partir de la 1-chloroisoquinoléine commerciale et de la 4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 3, étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 14.

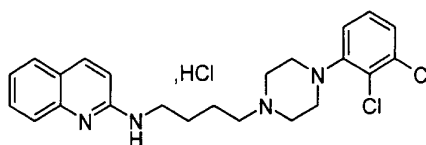
Rendement : 33%, solide rosé.

Point de fusion : 260°C (tube)

RMN ¹H (D₂O) : 8,25 (doublet, 1H) ; 8,0 à 7,8 (massif, 2H) ; 7,7 (triplet, 1H) ; 7,55 à 7,3 (massif, 2H) ; 7,3 à 7,2 (massif, 3H) ; 7,15 (doublet, 1H) ; 3,9

(multiplet, 2H) ; 3,7 (multiplet, 2H) ; 3,6 (triplet, 2H) ; 3,35 à 3,0 (massif, 6H) ; 2,0 à 1,7 (massif, 4H)

Exemple 16 : préparation du chlorhydrate de 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoquinoléine



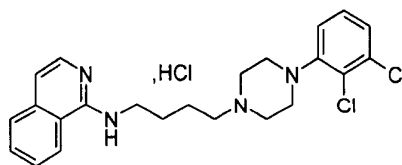
Le chlorhydrate de 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoquinoléine peut être obtenu à partir de la 2-chloroquinoléine et de la 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 6, étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 14.

Rendement : 38%, solide blanc.

Point de fusion : 280°C (tube)

RMN ¹H (D₂O) : 8,2 (doublet, 1H) ; 7,75 à 7,6 (massif, 2H) ; 7,55 (multiplet, 1H) ; 7,4 à 7,25 (massif, 3H) ; 7,15 (doublet, 1H) ; 7,0 (doublet, 1H) ; 3,9 à 2,9 (multiplet, 12H) ; 2,0 à 1,7 (massif, 4H)

Exemple 17 : préparation du chlorhydrate de 1-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoisoquinoléine



Le chlorhydrate de 1-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}aminoisoquinoléine peut être obtenu à partir de la 1-chloroisoquinoléine et de la 4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butylamine (exemple 6, étape b) selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 14.

Rendement : 44%, solide blanc.

Point de fusion : 150°C (tube)

RMN ¹H (D₂O) : 8,25 (doublet, 1H) ; 8 à 7,8 (massif, 2H) ; 7,7 (triplet, 1H) ; 7,55 (doublet, 1H) ; 7,4 à 7,2 (massif, 2H) ; 7,2 à 7,05 (massif, 2H) ; 3,9 à 2,9 (multiplet, 12H) ; 2,05 à 1,75 (massif, 4H)

Exemple 18 : détermination de l'affinité des composés pour les récepteurs humains D3 à la dopamine et adrénergique alpha 1 humain.

Liaison de [³H] spiperone

5 Des cellules CHO ont été transfectées par le gène codant pour le récepteur humain D3 à la dopamine (hD3). La liaison de [³H]spiperone (0,5 à 2 nM) s'effectue en présence de 5 à 10 µg de protéines membranaires dans un milieu contenant 120 mM NaCl, 5 mM KCl, et 50 mM Tris HCL pH 7,4 ; une incubation de 60 minutes à température ambiante est nécessaire. La liaison non spécifique
10 est estimée en présence de 5 µM d'halopéridol. Les cellules non transfectées sont dépourvues de toute activité de liaison.

Liaison de [³H] prazosine

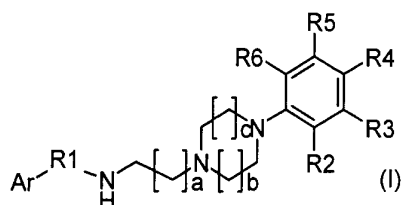
15 Des cellules HEK 293 ont été transfectées par le gène codant pour le récepteur adrénergique alpha 1 humain (hα1). La liaison de [³H]prazosine (0,02 à 2 nM) s'effectue en présence de 5 à 10 µg de protéines membranaires dans un milieu contenant 0,5 mM EDTA et 50 mM Tris HCL pH 7,4 ; une incubation de 60 minutes à température ambiante est nécessaire. La liaison non spécifique est estimée en présence de 10µM de phentolamine. Les cellules non transfectées
20 sont dépourvues de toute activité de liaison.

Tableau 1: Effets antagonistes (K_i, nM) sur les récepteurs hD3 et hα1 mesurés par liaison de [³H] spiperone et de [³H] prazosine, respectivement.

N° d'exemple	hD3 K _i (nM)	hα1 K _i (nM)
4	0,76	162,5
6	0,55	135,7

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) :



5

dans laquelle :

- R1 représente un hétéroaryle à cinq ou six chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, choisi parmi 2-pyridyle, 2-pyrimidinyle, 2-pyridazinyle, 2-pyrazinyle, 2-imidazolyle, 2-oxazolyle, 2-thiazolyle, 3-isoxazolyle, 3-isothiazolyle, 1,2,4-triazol-2-yle, 1,3,4-oxadiazol-2-yle, 1,3,4-thiadiazol-2-yle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alkyle, monofluoroalkyle, polyfluoroalkyle, alkoxy, polyfluoroalkoxy, alkylsulfanyle, polyfluoroalkylsulfanyle ;
 - Ar est un aryle ou hétéroaryle, éventuellement fusionné avec R1 et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alkyle, monofluoroalkyle, polyfluoroalkyle, alkoxy, polyfluoroalkoxy, alkylsulfanyle, polyfluoroalkylsulfanyle, cyano, carbamoyle, dialkylcarbamoyle ;
 - a = 2, 3 ou 4 ;
 - b et c identiques ou différents représentent 1 ou 2 ;
 - R2, R3, R4, R5 et R6 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement hydroxy, alkyle, monofluoroalkyle, polyfluoroalkyle, alkoxy, polyfluoroalkoxy, alkylsulfanyle, polyfluoroalkylsulfanyle, cyano, -NRR', -COOR, -COR, -CONRR' ou bien deux des R2, R3, R4, R5 et R6 adjacents sont reliés entre eux pour former un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle saturé ou insaturé, fusionné au noyau phényle auquel ils sont rattachés ;
- où R, R' identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle ;

30

ainsi que leurs stéréoisomères ou leur mélanges, leurs formes tautomères, leurs hydrates, solvates, leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 tels que R1 représente 2-pyridyle.

5

3. Composés selon la revendication 1 ou 2 tels que Ar est un aryle, éventuellement fusionné avec R1, et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe alkyle.

10

4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes tels que a = 3.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes tels que b et c représentent 1.

15

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes tels que R2, R3, R4, R5 et R6 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement polyfluoroalkyle.

20

7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes choisis parmi :

- 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 25 - 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- Dichlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 30 - 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)pyridine
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(2-méthylphényl)-pyridine

- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-5-(4-fluorophényl)-pyridine
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)-pyridine
- 5 - 2-{4-[4-(2,3-dichlorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-(2-méthylphényl)pyridine
- 2-{4-[4-(2-cyano-3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- Chlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-
- 10 quinoléine
- Chlorhydrate de 1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)piperazin-1-yl]butyl}amino-isoquinoléine
- Chlorhydrate de 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)piperazin-1-yl]butyl}amino-quinoléine
- 15 - Chlorhydrate de 1-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)piperazin-1-yl]butyl}amino-isoquinoléine

ainsi que leurs stéréoisomères ou leur mélanges, leurs formes tautomères, leurs hydrates, solvates, leurs sels, formes libres et esters pharmaceutiquement acceptables.

20

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes choisis parmi :

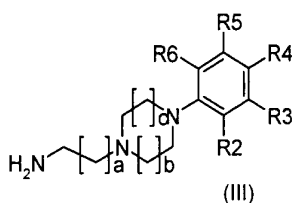
- 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- Dichlorhydrate de 2-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-
- 25 yl]butyl}amino-4-phénylpyridine
- 2-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butyl}amino-4-phénylpyridine

ainsi que leurs stéréoisomères ou leur mélanges, leurs formes tautomères, leurs hydrates, solvates, leurs sels, formes libres et esters pharmaceutiquement acceptables.

30

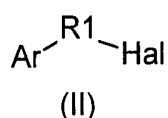
9. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant l'étape caractérisée en ce que l'on opère à partir d'un composé de formule (III) correspondant :

41



où, dans la formule (III), R2, R3, R4, R5, R6, a, b et c ont la même signification que dans la formule (I).

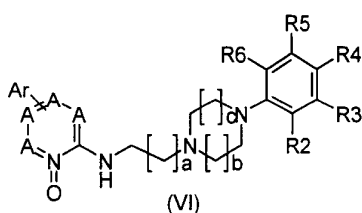
- 5 10. Procédé selon la revendication 9 tel que l'on opère par couplage dudit composé de formule (III) avec un composé de formule (II) correspondant :



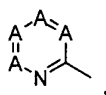
où Ar et R1 sont définis comme en formule (I).

- 10 11. Procédé selon la revendication 10 ; tel que la dite réaction de couplage est effectuée en chauffant à 300-350°C ou en chauffant dans un four à micro-ondes.

- 15 12. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 comprenant l'étape caractérisée en ce que l'on opère à partir d'un composé de formule (VI) correspondant:



tel que R1 tel que défini en formule (I) est représenté par la formule :



- 20 et A représente indépendamment un atome de carbone ou d'azote, où Ar, R2, R3, R4, R5, R6, a, b ; c sont définis comme en formule (I).

13. Procédé selon la revendication 12, tel que l'on opère par réduction de la fonction N-oxyde.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 13 comprenant en outre l'étape d'isolation du produit de formule (I) obtenu.

15 15. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, sous forme d'hydrate, solvate, sel, forme libre ou ester pharmaceutiquement acceptable avec un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 16. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à agir comme ligand du récepteur D3 de la dopamine.

15 17. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et/ou traiter une affection neuropsychiatrique.

20 18. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et/ou traiter les affections faisant intervenir le récepteur D3 de la dopamine.

25 19. Utilisation selon la revendication 18 telle que ladite affection est choisie parmi la pharmacodépendance, les troubles de la sphère sexuelle, les troubles moteurs, la maladie de Parkinson, la psychose ou état psychotique, la dépression ou pharmacodépendance.

30 20. Utilisation selon la revendication 18, telle que ladite pharmacodépendance comprend tout état lié à la désaccoutumance, l'abstinence et/ou à la désintoxication d'un sujet dépendant de tout agent, notamment les agents actifs thérapeutiques ; tels que les morphiniques, et/ou drogues telles que la cocaïne, l'héroïne, ou encore l'alcool et/ou la nicotine.

21. Utilisation selon la revendication 18 telle que lesdits troubles de la sphère sexuelle comprennent l'impuissance, notamment l'impuissance masculine.

5 22. Utilisation selon la revendication 18 telle que ladite prévention et/ou traitement de la maladie de Parkinson est un traitement complémentaire de la maladie de Parkinson.

10 23. Utilisation selon la revendication 18, telle que lesdits troubles moteurs comprennent les dyskinésies essentielles ou iatrogènes, et/ou les tremblements essentiels ou iatrogènes.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 657198
FR 0411303

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 99/21848 A (NEUROGEN CORPORATION; HE, XIAO-SHU; DE COSTA, BRIAN; WASLEY, JAN, W.) 6 mai 1999 (1999-05-06) * page 4, ligne 1 - ligne 16; revendications 1,19,20,23-26; composé 12 * -----	1-23	A61P25/30 A61P25/18 A61P25/16 A61K31/496 A61P25/24 A61P15/10 A61P25/14 C07D401/12
X	WO 97/43271 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; KENNIS, LUDO, EDMOND, JOSEPHINE; MERTENS, J) 20 novembre 1997 (1997-11-20) * revendication 1; tableaux 1,2 * -----	1	
X	WO 00/18767 A (NEUROGEN CORPORATION; HE, XIAO-SHU) 6 avril 2000 (2000-04-06) * revendication 1; exemple 3 * -----	1	
X	WO 98/56786 A (NEUROGEN CORPORATION; HE, XIAO-SHU) 17 décembre 1998 (1998-12-17) * revendication 1; tableau 1; composé 21 * -----	1	
X	DE 22 58 561 A1 (BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 20 juin 1973 (1973-06-20) * revendication 1; exemples 1,2 * -----	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 mai 2005		Seelmann, I	
<p>CATÉGORIE 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 : arrière-plan technologique 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>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0411303 FA 657198**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 18-05-2005

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9921848	A	06-05-1999	AU 1122399 A	17-05-1999
			WO 9921848 A2	06-05-1999
			US 2002052496 A1	02-05-2002

WO 9743271	A	20-11-1997	AT 277917 T	15-10-2004
			AU 710175 B2	16-09-1999
			AU 2956097 A	05-12-1997
			BG 64097 B1	31-12-2003
			BG 102819 A	31-08-1999
			BR 9709065 A	03-08-1999
			CA 2253453 A1	20-11-1997
			CN 1218461 A ,C	02-06-1999
			CZ 9803553 A3	17-02-1999
			DE 69730962 D1	04-11-2004
			EA 1360 B1	26-02-2001
			EE 9800378 A	15-04-1999
			WO 9743271 A1	20-11-1997
			EP 1325917 A1	09-07-2003
			EP 0912533 A1	06-05-1999
			HK 1018457 A1	18-02-2005
			HU 9902993 A2	28-05-2000
			ID 16889 A	20-11-1997
			JP 3237759 B2	10-12-2001
			JP 2000503667 T	28-03-2000
			KR 2000005227 A	25-01-2000
			NO 985227 A	11-01-1999
			NZ 332309 A	30-08-1999
			PL 329849 A1	12-04-1999
SK 153298 A3	10-03-1999			
TR 9802253 T2	22-02-1999			
TW 593290 B	21-06-2004			
US 6103725 A	15-08-2000			
US 6224849 B1	01-05-2001			
ZA 9704053 A	09-11-1998			

WO 0018767	A	06-04-2000	AU 6280199 A	17-04-2000
			CA 2345944 A1	06-04-2000
			CN 1325397 A	05-12-2001
			EP 1117663 A2	25-07-2001
			JP 2002525373 T	13-08-2002
			WO 0018767 A2	06-04-2000

WO 9856786	A	17-12-1998	AU 8296998 A	30-12-1998
			CA 2293480 A1	17-12-1998
			EP 0991642 A1	12-04-2000
			JP 2002504125 T	05-02-2002

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0411303 FA 657198**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 18-05-2005

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9856786 A		WO 9856786 A1	17-12-1998
DE 2258561 A1	20-06-1973	BE 792206 A1	01-06-1973
		DD 106646 A5	20-06-1974
		FR 2162106 A1	13-07-1973
		HU 164196 B	28-01-1974
		JP 48062774 A	01-09-1973
		LU 64387 A1	16-07-1973
		NL 7216309 A	05-06-1973
		OA 4289 A	31-12-1979
		ZA 7208536 A	26-09-1973

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 657198
FR 0411303

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-23 (partie)

-R1-Ar non fusionné

2. revendications: 1-23 (partie)

-R1-Ar fusionné et R1 = 2-pyridyle

3. revendications: 1 (partie), 3-23 (partie)

-R1-Ar fusionné et R1 autre que 2-pyridyle

La première invention a été recherchée.

La présente demande ne satisfait pas aux dispositions de l'article L.612-4 du CPI car elle concerne une pluralité d'inventions qui ne sont pas liées entre elles en formant un seul concept inventif général.

D1 (W0 99 21848 A2), considéré comme état de la technique le plus proche, décrit des composés qui présentent la propriété d'être des ligands du récepteur D3 et D4 de la dopamine (page 4, ligne 1-16). Le problème technique est d'obtenir des composés alternatifs qui présentent la propriété d'être des ligands du récepteur D3 de la dopamine. Tous les liens structuraux entre les composés revendiqués sont déjà connus du composé 12 de D1. Le composé 12 correspond à un composé de la demande avec R1-R6 = H,H,H,H,alkyle,alkyle; a = 2; b,c = 1; R1 et Ar fusionné (R1 = 2-pyridyle, Ar = aryl) et détruit également la nouveauté de la présente demande.

Vis-à-vis des composés de D1, il apparaît clairement qu'il y a trois inventions distinctes dans cette demande qui ne sont pas reliées entre elles par un seul concept inventif général.

Il est à noter que la propriété d'être des ligands "sélectifs" du récepteur D3 ne peut pas représenter le concept nouveau et inventif liant toutes les inventions, une activité est démontrée dans la présente demande seulement pour des composés de la première invention.