

Brevet N°	<b>83616</b>	GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
du	8 septembre 1981	
Titre délivré :	15 AVRIL 1982	



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, à (1)  
NEW-YORK, N.Y. 10022, Etats-Unis d'Amérique, représentée  
par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de (2)  
mandataire  
dépose(nt) ce huit septembre 1980 quatre-vingt-un (3)  
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"N-[(4-Pyridyl 3-substitué]pipérazino)alkyl]azaspirodécane- (4)  
diones".

2. la délégation de pouvoir, datée de NEW-YORK le 4 septembre 1981  
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;  
4. // planches de dessin, en deux exemplaires;  
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
le 8 septembre 1981  
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :  
voir au verso (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
(6) brevet déposée(s) en (7) aux Etats-Unis d'Amérique  
le 8 septembre 1980 (No. 184,677) (8)

au nom des inventeurs (9)  
domicile  
élit(elisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
35, bld. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
annexes susmentionnées — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)  
Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

8 septembre 1981

à 15 heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes,  
p. d.

- 1.- Davis L. TEMPLE, Jr., 613 Vernonwood Ct., à EVANSVILLE, Indiana,  
Etats-Unis d'Amérique
- 2.- Joseph P. YEVICH, 8366 Birch Dr., à NEWBURGH, Indiana, Etats-Unis  
d'Amérique
- 3.- Walter G. LOBECK, 6100 Feltman Dr., à EVANSVILLE, Indiana,  
Etats-Unis d'Amérique

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / d'origine / d'initiative /

Ét / Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 8 septembre 1980

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

pour : "N- [(4-Pyridyl 3-substitué]pipérazino)alkyl] azaspirodécane-  
diones".

# MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

## BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BRISTOL-MYERS COMPANY

p o u r

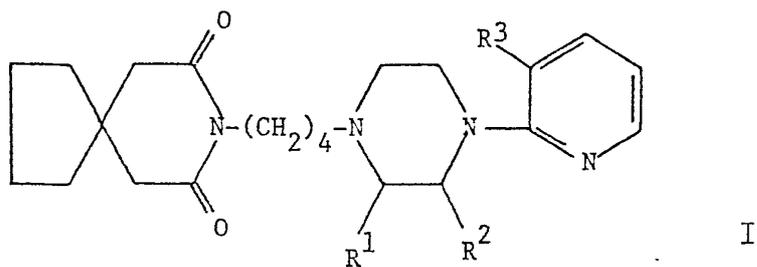
N-[(4-[Pyridyl 3-substitué]pipérazino)alkyl]azaspirodécane-  
diones.

-----

La présente invention concerne des composés chimiques comprenant trois hétérocycles dont l'hétérocycle central est un cycle pipérazine qui est substitué aux positions 1- et 4- par d'autres systèmes hétérocycliques dont l'un est la pyridine (classe 544, sous-classe 364).

Les composés de l'invention répondent à la formule I où  $R^1$  et  $R^2$  sont choisis entre les atomes d'hydrogène et radicaux méthyle et  $R^3$  est un radical cyano ou méthoxy. Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables font

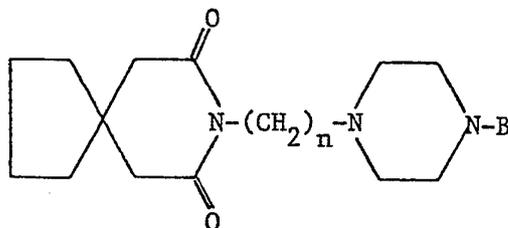
aussi l'objet de l'invention.



Ces composés sont des agents psychotropes qui offrent l'avantage d'être exempts d'effets extrapyramidaux et de blocage adrénérgique aux doses psychotropes efficaces. Ils sont préparés suivant des voies de synthèse connues au moyen de composés de départ appropriés.

Etat connu de la technique

Le tableau ci-après indique la formule de quatre composés connus, à savoir les composés n° 1, 2, 3 et 6 et de trois composés de l'invention, à savoir les composés n° 4, 5 et 7.



<u>Composé n°</u>	<u>n</u>	<u>B</u>
1	2	2-pyridyle
2	3	6-méthoxy-2-pyridyle
3	4	2-pyridyle
5	4	3-cyano-2-pyridyle
5	4	3-cyano-2-pyridyle*
6	4	2-pyrimidyle
7	4	3-méthoxy-2-pyridyle

\* La 3-méthylpiperazine remplace la piperazine comme cycle central et B occupe la position 1 de la piperazine.

Les composés n°s 1, 2, 3 et 6 font l'objet, avec d'autres composés de même structure, d'une publication de Wu et Collaborateurs, intitulée "Psychosedative Agents. 2. 8-(4-Substituted 1-Piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-diones", Journal of Medicinal Chemistry, 1972, volume 15, n° 5, pages 477-479, où ils portent les mêmes chiffres de référence que dans la présente description, ainsi que des brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.717.634 (20 février 1973), 3.907.801 (23 septembre 1975) et n° 3.976.776, des mêmes auteurs, dans lesquels ces composés sont décrits comme étant des agents psychotropes ayant les propriétés typiques des tranquillisants majeurs tels que la chlorpromazine.

Les composés n°s 3 et 6 du tableau ci-dessus sont indiqués dans les brevets précités des Etats-Unis d'Amérique comme étant les composés préférés de la série. On peut se référer à ce propos à la colonne 3, lignes 1 à 12 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.907.801. Un groupe moins directement apparenté de composés est décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.398.151 (20 août 1968), de même que dans Journal of Medicinal Chemistry, volume 12, pages 876-881 (1969) concernant des composés de la formule générale indiquée au tableau, mais dont le substituant B est un radical phényle ou phényle substitué.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.182.763 (8 février 1980) concerne l'application anxiolytique du composé n° 6 appelé en la circonstance buspirone. L'administration de la buspirone pour le traitement de l'anxiété a été soumise à l'approbation de la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique.

#### Description détaillée de l'invention

Les résultats d'épreuves biologiques relatives à l'effet psychotrope des composés n°s 1-7 et aux effets secon-

daïres de dépression du système nerveux central et de blocage  $\alpha$ -adrénergique sont rassemblés au tableau suivant. Les résultats observés sur la chlorpromazine sont repris à titre de référence.

Epreuves biologiques

- I. REC-DE<sub>50</sub> (mg par kg de poids du corps) administration par voie orale à des rats à jeun (psychotrope).
- II. REC-DE<sub>50</sub> (mg par kg de poids du corps) administration intrapéritonéale à des rats alimentés (psychotrope).
- III. ADE<sub>0,3</sub> (mg par kg de poids du corps) administration par voie orale à des souris en cage d'activité (dépression du système nerveux central).
- IV. ADE<sub>0,3</sub> (mg par kg de poids du corps) administration par voie intrapéritonéale à des souris en cage d'activité (dépression du système nerveux central).
- V. Epreuve de fixation sur les récepteurs, CI<sub>50</sub> en nM; ligande:spirone tritiée (psychotrope).
- VI. Epreuve de fixation sur les récepteurs, CI<sub>50</sub> en nM; ligande WB-4101 tritié (blocage  $\alpha$ -adrénergique).
- VII. CI<sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml) blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques in vitro, vésicule séminale de rat; spasmog ne:l-nor-épinéphrine.

<u>Composé n�</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>	<u>VII</u>
1	-	22,6	-	41	-	-	2,08
2	-	>50	82	7,4	-	48	0,073
3	34	2,8	10	2,6	960	280	0,335
4	24	-	97	-	110	360	-
5	85	-	-	-	400	-	-
6	48	4,3	92	33	120	1.400	3,5
7	55	-	-	-	100*	65	-
Chlorpromazine	39	4,8	-	3,6	40	31	0,0132

\* Moyenne de deux déterminations.

Les épreuves I et II concernent la réponse d'évitement conditionné (REC). Les résultats de l'épreuve II sont obtenus suivant le procédé décrit par Wu et Collaborateurs dans les brevets et publications précitées et consistant à donner à des rats entraînés une alimentation de laboratoire normalisée et à leur administrer par voie intrapéritonéale le médicament sous examen. L'épreuve I est une variante de la même épreuve de réponse d'évitement conditionné, mais sur des rats à jeun qui reçoivent la dose par voie orale. La comparaison des résultats des épreuves I et II pour les composés n° 3 et 6 et la chlorpromazine suggère que les grandeurs observées par administration par voie orale à des rats à jeun sont environ 8 à 12 fois plus élevées (indiquant une activité plus faible) que les grandeurs observées lors d'une administration par voie intrapéritonéale à des rats alimentés.

L'épreuve IV est une mesure de l'activité (A) motrice spontanée chez la souris traduisant les effets de dépression sur le système nerveux central et les effets sédatifs secondaires des composés examinés. L'épreuve est exécutée comme décrit par Wu et Collaborateurs dans l'article précité *The Journal of Medicinal Chemistry*, 1972. L'épreuve III est similaire, mais les souris reçoivent le médicament par voie orale. La comparaison des résultats des épreuves III et IV pour les composés n° 2, 3 et 6 montre de manière évidente que l'administration intrapéritonéale assure une activité plusieurs fois plus élevée que l'administration par voie orale. L'ADE<sub>-0,3</sub> correspond à peu près à une réduction de 50% de l'activité motrice spontanée.

L'épreuve VII est une mesure in vitro du blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques sur vésicule séminale isolée

de rat. Le blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques est un effet secondaire indésirable des tranquillisants majeurs tels que la chlorpropazine. Son puissant effet de blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques est explicité par les valeurs reprises au tableau. Le mode opératoire pour l'épreuve VII est celui décrit dans l'article précité de Wu et Collaborateurs dans Journal of Medicinal Chemistry, 1972. La  $CI_{50}$  est la concentration du composé à essayer dissous qui inhibe de 50% la réponse contractile d'une lanière de tissu vésical à la l-norépinéphrine. Une valeur faible est représentative d'une activité élevée.

Les épreuves V et VI sont des épreuves de fixation sur les récepteurs, qui mesurent l'aptitude d'un composé à empêcher la fixation d'un ligande radio-actif marqué sur des sites spécifiques à haute affinité du tissu cérébral. Actuellement, on a déjà identifié différents ligandes qui agissent sur le système nerveux central ou peuvent exercer des effets secondaires. La capacité d'un composé à empêcher le ligande marqué de se fixer in vitro est considérée comme traduisant la capacité de ce composé à exercer in vivo la fonction ou l'effet secondaire semblable sur le système nerveux central.

L'épreuve V est une épreuve de fixation de la dopamine qui traduit l'activité neuroleptique [Burt, Creese, and Snyder, Molec. Pharmacol. 12:800 (1976); Burt, Creese et Snyder, Science 196: 326 (1977); Creese, Burt et Snyder, Science 192: 481 (1976)]. Le tissu d'épreuve est constitué par le corps strié de rats mâles de souche Sprague-Dawley (Charles River Laboratories). Le ligande marqué radio-actif est la spirone tritiée. Pour l'épreuve V, tout composé plus actif que la clozapine ( $CI_{50} = 1.000$  nM) est considéré comme potentiellement utile. Dès lors, toute

valeur inférieur à 1.000 nM lors de l'épreuve V indique une utilité neuroleptique potentielle.

L'épreuve VI est effectuée au moyen de (2,6-diméthoxyphénoxyéthyl)aminométhyl-1,4-benzodioxane, appelé aussi WB-4101, comme ligande marqué radio-actif, le tissu récepteur étant le cortex cérébral (rats de souche Sprague-Dawley). Le WB-4101 est un agent de blocage  $\alpha$ -adrénergique ayant une haute affinité pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques du cortex cérébral [Crews et Collaborateurs, Science 202: 322 (1978); Rosenblatt et Collaborateurs, Brain Res. 160: 186 (1979); U'Prichard et Collaborateurs, Science 199: 197 (1978); U'Prichard et Collaborateurs, Molec. Pharmacol. 13: 454 (1977)]. Lors de cette épreuve, les composés ayant moins de 1/10 de l'efficacité de la phentolamine, dont la  $CI_{50}$  est de 10 nM, sont considérés comme inopérants. Dès lors, tout composé ayant une  $CI_{50}$  de plus de 100 nM est considéré comme inactif.

Le composé n° 4 est le composé préféré de l'invention. Il manifeste une bonne efficacité dans les épreuves I et V traduisant son effet neuroleptique et une faible efficacité dans les épreuves III et VI traduisant son absence d'effet sédatif et son absence d'effet de blocage  $\alpha$ -adrénergique. Ce composé est différent des composés connus et, en particulier, du composé n° 3, qui a la structure la plus proche, en raison de son effet neuroleptique dans l'épreuve V, de son absence d'effet sédatif alors que celui du composé 3 est élevé (épreuves III et IV). La faible tendance à ces effets indésirables manifestée par le composé n° 4 ressort d'une comparaison entre les résultats observés avec le composé n° 4 dans les épreuves III et VI et ceux observés avec le composé n° 6 dont on sait que ses effets de ce genre sont faibles.

Les autres pyridines connues, à savoir les composés n° 1 et 2 se révèlent beaucoup moins actives dans l'épreuve de la réponse d'évitement conditionné, comme le montrent les résultats de l'épreuve II. Le composé n° 2 est de plus un agent de blocage  $\alpha$ -adrénergique relativement puissant (épreuves VI et VII).

Les composés n° 4, 6 et 7 sont tous inertes en doses par voie orale de 200 mg/kg dans l'épreuve de catalepsie sur le rat [Costall, B. et Naylor, R. J., *Psychopharmacologia*, 34, 233-241 (1974)], ce qui indique une faible tendance à provoquer des symptômes extrapyramidaux. Cette dose du composé n° 7 est toutefois la ADL<sub>50</sub> pour le rat. Chez la souris, la ADL<sub>50</sub> du composé n° 7 est de 500 mg par kg de poids du corps. La chlorpromazine a une DE<sub>5</sub> de 4,1 mg/kg dans l'épreuve de catalepsie sur le rat en corrélation avec sa faible tendance connue à provoquer des symptômes extrapyramidaux.

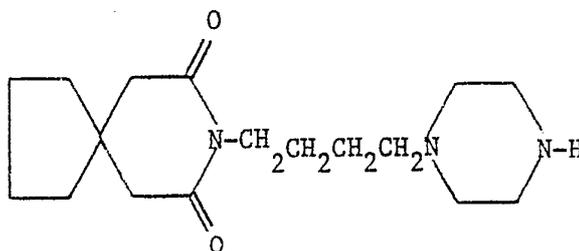
Les composés de l'invention peuvent être administrés aux mammifères pour exercer leur effet tranquillisant ou neuroleptique et anxiolytique de la même façon et aux mêmes doses que la buspirone et les autres pyrimidines et pyridines faisant l'objet des brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.717.634, 3.907.801 et 3.976.776. Des informations relatives aux doses, aux compositions pharmaceutiques et au mode d'administration sont données dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n°s 3.976.776 et 4.182.763. De même, les synthèses décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.907.801 pour les pyridines connues qui sont les composés n° 1, 2 et 3 sont applicables à la préparation des composés de la présente invention et les informations générales à cette fin peuvent être trouvées dans ce dernier brevet.

## Formes de réalisation spécifique

Dans les procédés ci-après, les températures sont données en degrés centigrades( $^{\circ}$ ). Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) pour l'hydrogène (RMN H) et pour le carbone 13 (RMN  $C^{13}$ ) sont exprimés par les déplacements chimiques ( $\delta$ ) en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme étalon. Les surfaces relatives des divers déplacements dans les spectres de résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène sont représentatives du nombre des atomes d'hydrogène d'une fonction particulière dans la molécule. Les multiplicités des déplacements sont exprimées sous la forme singulet large (sl), singulet (s), multiplet (m), doublet (d), triplet (t), doublet de doublet (dd) avec indication de la constante de couplage (J) pour les spectres de résonance magnétique nucléaire tant H que  $C^{13}$ . La présentation est la suivante  
RMN H (solvant) :  $\delta$  (surface relative, multiplicité, J) et  
RMN  $C^{13}$  (solvant) :  $\delta$  multiplicité. Les abréviations sont DMSO- $d_6$  pour diméthylsulfoxyde hexadeutééré et  $CDCl_3$  pour deutérochloroforme et sont par ailleurs normales. Pour les spectres infrarouges (IR), seuls les nombres d'ondes ( $cm^{-1}$ ) correspondant à une absorption due à un radical fonctionnel utile pour l'identification sont précisés. Les spectres infrarouges sont mesurés sur pastille de bromure de potassium (KBr) ou sur couche liquide (couche). Les analyses élémentaires sont exprimées en pourcentages pondéraux.

## Procédé 1

### 8-[4-(1-Pipérazinyl)butyl]-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione



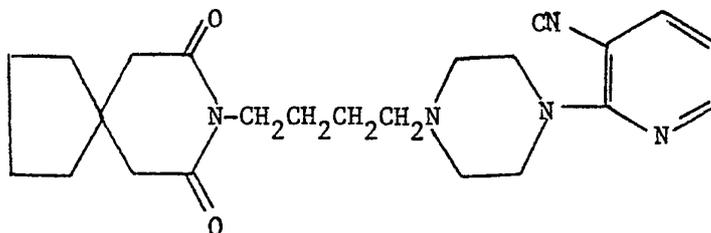
On introduit les composés suivants:

3,3-tétraméthylène-glutaramide	33,4 g, 0,2 mole
1,4-dibromobutane	43,2 g, 0,2 mole
carbonate de potassium	103,7 g, 0,75 mole

dans un ballon de réaction de 1 litre contenant 500 ml de toluène et on chauffe le mélange au reflux pendant 18 heures. Au terme du chauffage au reflux, on ajoute 64,6 g (0,75 mole) de pipérazine et on poursuit le chauffage au reflux pendant encore 7 heures. On filtre le mélange ensuite à chaud pour séparer les insolubles et on laisse reposer le filtrat jusqu'au lendemain à la température ambiante. On sépare par filtration la pipérazine inchangée qui s'est séparée en cristaux. On chasse le solvant du filtrat par distillation sous vide et on distille le résidu à 180-210°/0,1 mmHg soit 13,3 Pa pour obtenir 23,56 g du composé (38%). L'examen du spectre de résonance magnétique nucléaire indique la contamination du produit par une petite quantité de pipérazine.

## Procédé 2

### 2-[4-[4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]décane-8-yl)butyl]-1-pipérazinyl]pyridine-3-carbonitrile



On introduit le produit du procédé 1 en quantité de 5,0 g (0,0163 mole) et 2,26 g (0,0163 mole) de 2-chloro-3-cyanopyridine, 1,65 g (0,0163 mole) de triéthylamine, outre 40 ml d'éthanol, dans un autoclave dont on purge l'espace libre à l'azote avant de le fermer. On chauffe l'autoclave ensuite à 150°C pendant 5 heures, puis on le laisse refroidir jusqu'au lendemain. On retire le contenu de l'autoclave et on le soumet à un partage entre 50 ml de chloroforme et 50 ml d'eau. On sépare la couche chloroformique, on la sèche et on en chasse le solvant par distillation pour obtenir 6,27 g d'une huile. On dissout une fraction de 5,68 g de cette huile dans du chloroforme et on absorbe la solution sur une colonne de 240 g de silice. On élue la colonne d'abord avec 2.000 ml de chloroforme qui n'entraîne sensiblement rien du composé recherché, puis au moyen de 2.500 ml de chloroforme contenant 2% en volume d'éthanol. La première moitié de l'éluat dans le système  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  donne 3,4 g d'une huile dont le spectre de résonance magnétique nucléaire correspond à celui du produit recherché. On dissout 3,14 g de l'huile dans 25 ml d'éthanol et on refroidit la solution au bain de glace, puis on y ajoute 2,56 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 2,99 N. La quantité d'acide chlorhydrique utilisée est la quantité stoechiométrique néces-

saire pour former le monochlorhydrate du composé recherché. Du fait que le sel ne précipite pas, on concentre la solution à siccité et on triture le résidu dans de l'éther pour provoquer une cristallisation partielle. On dissout le solide dans 250 ml d'acétone, on filtre la solution et on la verse dans 300 ml d'éther, ce qui fait précipiter le monochlorhydrate recherché. On sèche celui-ci sous vide à la température de reflux du toluène pour obtenir 2,31 g du composé, P.F. 180-182°.

Analyse Trouvé: C, 62,04; H, 7,29; N, 15,58%

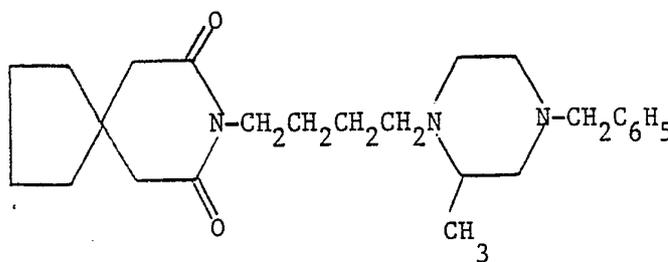
IR (KBr): 1.130, 1.240, 1.360, 1.440, 1.580, 1.670, 1.720, 2.220, 2.450 et 2.950  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN H (DMSO- $\text{d}_6$ ): 1,54 (12, m); 2,65 (4, s); 3,12 (4, m); 3,66 (6, m); 4,27 (2, m); 7,04 (1, dd, 7,8 Hz, 4,8 Hz); 8,14 (1, dd, 7,8 Hz, 2,9 Hz); 8,46 (1, dd, 4,8 Hz, 2,0 Hz).

RMN  $\text{C}^{13}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ): 20,41, 23,66, 24,76, 36,82, 37,80, 39,08, 43,82, 44,71, 50,24, 55,00, 95,75, 115,99, 117,26, 144,19, 151,96, 159,76, 172,09.

### Procédé 3

### 8-[4-(2-Méthyl-4-[phénylméthyl]-1-pipérazinyl)butyl]-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione



On prépare le dimaléate de 2-méthyl-4-benzylpipérazine comme décrit par Cignarella et Collaborateurs, Il. Farmaco. Ed. Sc., volume 34, page 820. On chauffe ce composé en quantité de 16,9 g (0,04 mole) au reflux dans 400 ml d'acétonitrile constituant le milieu de réaction avec 12,1 g

(0,04 mole) de 8-(1-bromo-4-butyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione, 16,6 g (0,12 mole) de carbonate de potassium et quelques cristaux d'iodure de potassium pendant 20 heures. On chasse le solvant par distillation sous vide et on dissout le résidu dans 150 ml d'éther, puis on sépare les insolubles par filtration et on chasse l'éther du filtrat par distillation sous vide. On obtient comme résidu 17,2 g d'une huile qu'on dissout dans 100 ml d'éthanol, après quoi on acidifie la solution avec 11,06 ml d'acide chlorhydrique 7,6 N et on la met à refroidir. Par filtration, on recueille 15,58 g (80%) du dichlorhydrate tétarhydraté recherché en cristaux, P.F. 238-240°.

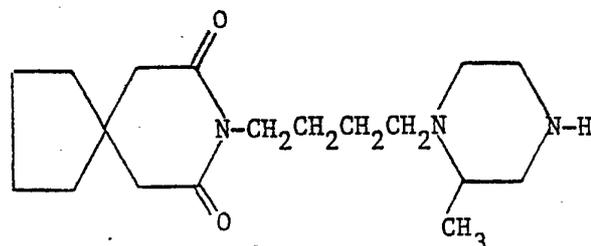
Analyse Trouvé: C, 61,45; H, 7,97; N, 8,35; H<sub>2</sub>O 0,57%  
 IR: 1.130, 1.360, 1.450, 1.670, 1.720, 2.450 et 2.950 cm<sup>-1</sup>.

RMN H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (3, d, 6,0 Hz); 1,50 (12, m);  
 2,60 (4, s); 3,50 (11, m); 4,33 (2, s); 3,90 (2, sl).

On prépare la 8-(1-bromo-4-butyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione de départ comme au procédé 1 avant l'addition de la pipérazine, mais au moyen d'une quantité double de 1,4-dibromobutane. On isole le produit après avoir éliminé les insolubles par filtration du mélange de réaction chaud, avoir évaporé le toluène du filtrat et avoir distillé le résidu sous vide, P. Eb. 160-167°/0,1 mmHg soit 13,3 Pa, production 35,2 g (58%).

#### Procédé 4

8-[4-(2-Méthyl-1-pipérazinyl)butyl]-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione



On met le produit du procédé 3 en suspension en quantité de 15,58 g (0,031 mole) dans 110 ml d'eau et on exécute l'hydrogénation catalytique sur 2 g de charbon palladié à 10% à la température ambiante sous une pression manométrique de 462 kPa. Au terme de l'absorption de l'hydrogène, on sépare le catalyseur par filtration et on chasse l'eau du filtrat par distillation sous vide. On cristallise le résidu dans 40 ml d'éthanol et on sèche le produit jusqu'à poids constant pour obtenir 12,42 g du dichlorhydrate, P.F. 215-217°.

Analyse Trouvé: C, 54,48; H, 8,21; N, 10,64%

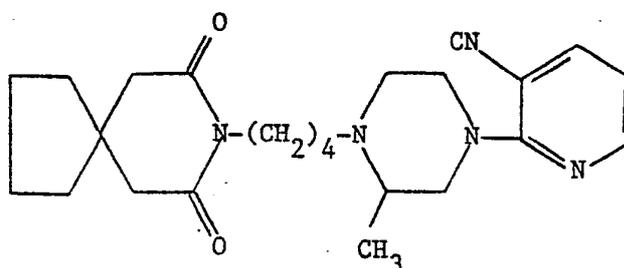
IR (KBr): 1.125, 1.360, 1.370, 1.400, 1.670, 1.722, 2.660 et 2.950  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN H (DMSO- $\text{d}_6$ ): 1,39 (3, d, 6,0 Hz); 1,50 (12, m); 2,61 (4, s); 3,40 (11, m); 10,10 (3, sl).

RMN  $\text{C}^{13}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ): 13,50 q, 19,95 t, 23,61 t, 24,65 t, 36,77, 37,60, 39,05, 43,79 t, 44,50, 50,61 t, 54,00 d, 176,34 s.

Procédé 5

2-[4-[4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]décane-8-yl)butyl]-3-méthyl-1-pipérazinyl]pyridine-3-carbonitrile



On fait réagir le produit du procédé 4 en quantité de 3,38 g (0,0105 mole) avec 1,46 g (0,0105 mole) de 2-chloro-3-cyanopyridine en présence de 1,06 g (0,0105 mole) de tri-éthylamine dans 40 ml d'éthanol dans un autoclave, comme décrit dans le procédé 2. On isole le produit brut en quantité de 3,58 g sous la forme d'une huile qu'on dissout dans

30 ml d'éthanol et qu'on fait réagir avec 2 proportions moléculaires de chlorure d'hydrogène éthanolique. On chasse le solvant par distillation et on sèche le résidu par distillation azéotropique avec du benzène pour faire cristalliser le produit recherché sous la forme de son monochlorhydrate, P.F. 181-183°.

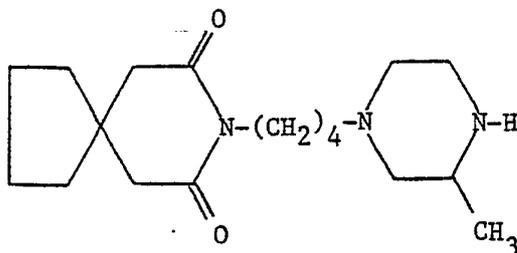
Analyse Trouvé: C, 62,45; H, 7,48; N, 15,16%

IR (KBr): 1.135; 1.350, 1.440, 1.580, 1.670, 1.720, 2.220, 2.460 et 2.950  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN H (DMSO- $d_6$ ): 1,50 (15, m); 2,62 (4, s); 3,50 (9, m); 4,16 (2, m); 7,02 (1, dd, 7,8 Hz, 4,9 Hz); 8,14 (1, dd, 7,8 Hz, 1,9 Hz); 8,45 (1, dd, 4,9 Hz, 1,9 Hz); 11,70 (1, sl).

Procédé 6

8-[4-(3-Méthyl-1-pipérazinyl)butyl]-8-azaspiro[4.5]-décane-7,9-dione



On chauffe au reflux jusqu'au lendemain dans 40 ml de toluène un mélange de 8,14 g (0,027 mole) de 8-(1-bromo-4-butyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione préparée comme dans le procédé 3 et de 5,41 g (0,054 mole) de 2-méthylpipérazine. On sépare par filtration le bromhydrate de 2-méthylpipérazine qui est un sous-produit et on chasse le solvant du filtrat par distillation sous vide. On dissout le résidu dans du chloroforme et on extrait la solution avec 100 ml d'acide chlorhydrique aqueux 1,5 N. On isole le produit de l'extrait aqueux par neutralisation à l'hydroxyde de sodium et extraction dans du chloroforme. Après séchage et évaporation du

chloroforme, on recueille 9,76 g d'un résidu qui est le produit brut. On distille celui-ci sous vide, P. Eb. 180-185°/0,01 mmHg soit 1,3 Pa; production 6,22 g. On dissout 1,5 g de ce composé dans 10 ml d'éthanol et on prépare le chlorhydrate par réaction avec suffisamment de chlorure d'hydrogène éthanolique pour former le dichlorhydrate. On chasse le solvant par distillation sous vide et on cristallise le résidu dans un mélange de 10 ml d'éthanol et de 35 ml d'acétone pour obtenir 1,05 g du monochlorhydrate hémihydraté, P.F. 190-198°.

Analyse Trouvé: C, 53,61; H, 8,37; N, 10,06; H<sub>2</sub>O, 2,57%

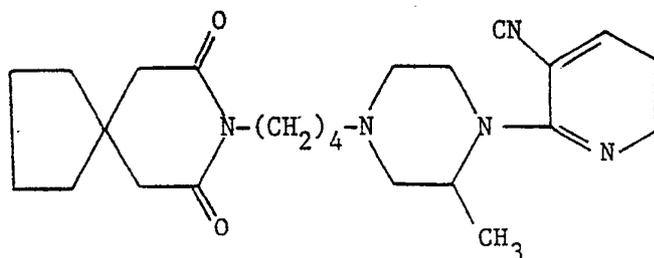
IR (KBr): 1.125, 1.215, 1.360, 1.440, 1.670, 1.725, 2.700 et 2.960 cm<sup>-1</sup>.

RMN H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,51 (15, m); 2,80 (4, s); 3,85 (11, m); 10,60 (3, sl).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): 15,14 q, 20,41 t, 23,61 t, 24,56 t, 36,78 t, 37,73, 39,04, 39,30, 43,78 t, 46,90 d, 47,90 t, 52,15 t, 55,10 t, 172,10 s.

### Procédé 7

2-[4-[4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]décane-8-yl)butyl]-2-méthyl-1-pipérazinyl]pyridine-3-carbonitrile



On fait réagir le produit du procédé 6 avec la 2-chloro-3-cyanopyridine comme dans les procédés 2 et 5 pour obtenir ce composé.

## Procédé 8

### 2-Chloro-3-méthoxy-pyridine

On mélange 10 g de 3-méthoxy-2-(1H)pyridine (0,08 mole), 12,3 g d'oxychlorure de phosphore (0,08 mole) et 11,9 g de N,N-diéthylaniline (0,08 mole) dans un récipient de réaction convenable et on chauffe le tout au reflux pendant 20 heures. On laisse refroidir le mélange de réaction et on l'incorpore à 200 ml d'eau et de glace. On extrait le mélange aqueux à l'éther et on sèche les extraits sur du sulfate de magnésium. On sépare l'agent desséchant par filtration et on chasse le solvant du filtrat par distillation sous vide. On extrait le résidu dans 160 ml d'hexane bouillant, puis on décante les extraits hexaniques à chaud du résidu insoluble. On refroidit la solution hexanique dans de la glace pour faire précipiter 7,5 g du produit recherché, P.F. 46-48°.

## Procédé 9

### 4-(3-Méthoxy-2-pyridinyl)pipérazine

On fait réagir 7 g de 2-chloro-3-méthoxy-pyridine (0,05 mole) avec 21,5 g de pipérazine (0,25 mole) en présence de 34,5 g (0,25 mole) de carbonate de potassium pulvérisé dans 150 ml d'alcool amylique. Après séchage du mélange de réaction par distillation, on le chauffe au reflux dans un ballon à fond rond. Après élimination de l'eau, on entretient le reflux pendant 20 heures. On filtre le mélange de réaction à chaud et on chasse le solvant du filtrat par distillation. On triture le résidu dans du chloroforme et on sépare 1 g de solides par filtration. On chasse le chloroforme du filtrat par distillation pour obtenir 3,88 g du composé recherché qu'on purifie par distillation, P. Eb. 120-124°/0,1 mmHg soit 13,3 Pa.

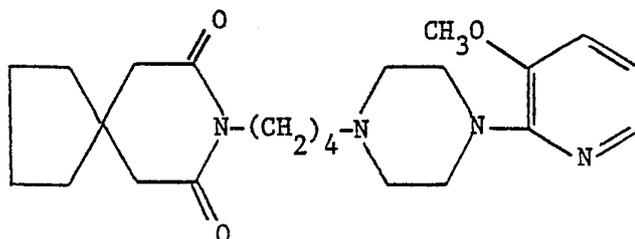
Analyse Trouvé: C, 61,72; H, 8,03; N, 20,83%

IR (couche): 790, 1.020, 1.110, 1.210, 1.240, 1.450, 1.470, 1.590, 2.835 et 2.940  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN H ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,91 (1, s); 3,05 (4, m); 3,36 (4, m); 3,84 (3, s); 6,77 (1, dd, 5,0 Hz, 7,8 Hz); 7,00 (1, dd, 1,9 Hz, 7,8 Hz); 7,85 (1, dd, 1,9 Hz, 5,0 Hz).

Procédé 10

8-[4-[4-(3-Méthoxy-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione



On fait réagir 4,87 g (0,025 mole) de 4-(3-méthoxy-2-pyridinyl)pipérazine avec 7,62 g (0,025 mole) de 8-(1-bromo-4-butyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione préparée comme dans le procédé 3 en présence de 2,53 g (0,025 mole) de triéthylamine, dans 60 ml d'éthanol comme milieu de réaction. On exécute la réaction à 150°C dans un autoclave pendant 6 heures et 30 minutes en opérant comme dans le procédé 2. Après refroidissement de l'autoclave jusqu'à la température ambiante, on l'ouvre et on concentre le mélange de réaction par distillation du solvant sous vide. On dissout le résidu dans du chloroforme et on lave la solution avec 30 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 1 N, puis avec 40 ml d'eau. On sèche la solution chloroformique sur du sulfate de magnésium et on chasse le chloroforme par distillation sous vide pour obtenir 10,49 g du produit recherché. On purifie celui-ci par chromatographie sur une colonne de 250 g de silice qu'on élue avec du chloroforme contenant 5% en volume d'éthanol.

A partir de l'éluat, on isole 5,96 g de produit. On convertit ce produit brut en son dichlorhydrate par dissolution dans 50 ml d'éthanol et addition de chlorure d'hydrogène à la solution. On sépare les insolubles par filtration et on ajoute 200 ml d'éther au filtrat, ce qui fait précipiter 5,56 g du dichlorhydrate recherché, P.F. 194-196°.

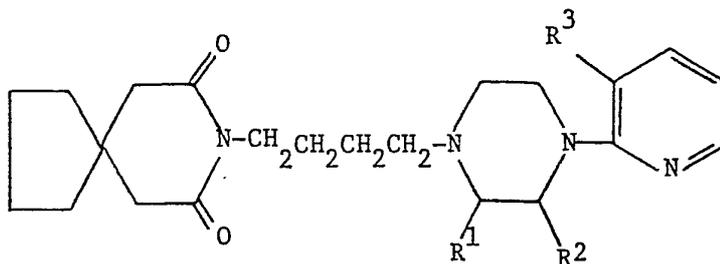
Analyse Trouvé: C, 57,02; H, 7,62; N, 11,46%

IR (KBr): 790, 1.000, 1.130, 1.240, 1.345, 1.440, 1.600, 1.665, 1.725, 2.560, 2.860 et 2.950  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN H (DMSO- $d_6$ ): 1,55 (12, m); 2,65 (4, s); 3,12 (4, m); 3,64 (6, m), 3,91 (3, s); 4,24 (2, m); 7,12 (1, dd, 5,3 Hz, 8,0 Hz); 7,62 (1, m); 7,78 (1, m); 11,40 (1, s1); 11,90 (1, s1).

## R E V E N D I C A T I O N S

1.- Composé choisi parmi ceux de formule:



et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, formule où  $R^1$  et  $R^2$  sont choisis entre les atomes d'hydrogène et radicaux méthyle, et  $R^3$  est choisi entre les radicaux cyano et méthoxy.

2.- Composé suivant la revendication 1, qui est le 2-[4-[4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]décane-8-yl)butyl]-1-pipérazinyl]pyridine-3-carbonitrile ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

3.- Composé suivant la revendication 1, qui est le 2-[4-[4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]décane-8-yl)butyl]-3-méthyl-1-pipérazinyl]pyridine-3-carbonitrile ou un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

4.- Composé suivant la revendication 1, qui est la 8-[4-[4-(3-méthoxy-2-pyridinyl)-1-pipérazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5.]décane-7,9-dione.

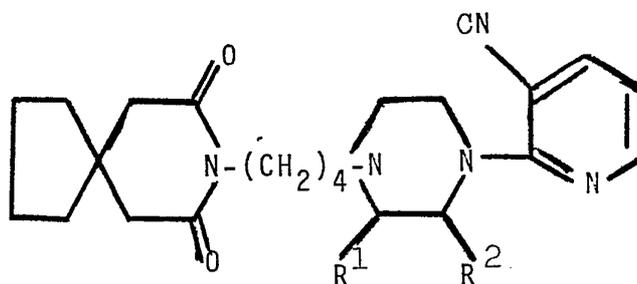
5.- Procédé pour exercer un effet tranquilisant chez un mammifère psychotique, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère par voie orale ou parentérale un composé suivant la revendication 1 en une dose neuroleptique efficace non toxique de 0,01 à 40 mg par kg du poids du corps du mammifère.

6.- Procédé de traitement palliatif de la névrose avec symptômes prépondérants d'anxiété, caractérisé en ce qu'on administre à un patient névrotique par voie orale ou

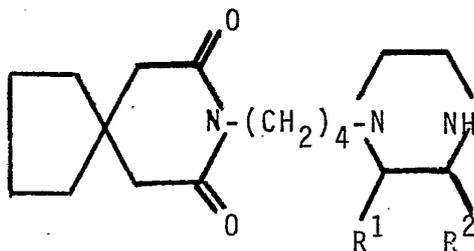
parentérale une dose anxiolytique efficace non toxique d'un composé suivant la revendication 1.

7.- Composition pharmaceutique sous forme de dose unitaire se prêtant à l'administration systémique à un mammifère, caractérisée en ce qu'elle comprend un excipient pharmaceutique et un composé suivant la revendication 1 en quantité apportant une dose quotidienne efficace de 0,01 à 40 mg par kg du poids du corps du mammifère.

8.- Procédé de préparation d'un composé de formule:



et de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, formule où  $R^1$  et  $R^2$  représentent indépendamment chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule:



avec une 2-halogéno-3-cyanopyridine à une température élevée et, si désiré, on forme un sel d'addition d'acide du composé résultant.