

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 80 18458

Se référant : au brevet d'invention n° 78 09675 du 31 mars 1978.

(54) Nouveaux dérivés 1-[3-(3,4,5-triméthoxyphénoxy)-2-hydroxypropyl]-4-aryl-pipéraziniques, procédé pour leur préparation et leur application en tant que médicament.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 295/08; A 61 K 31/495; C 07 D 409/12, 409/14.

(22) Date de dépôt 25 août 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 26-2-1982.

(71) Déposant : Société dite : DEGUSSA AG, résidant en RFA.

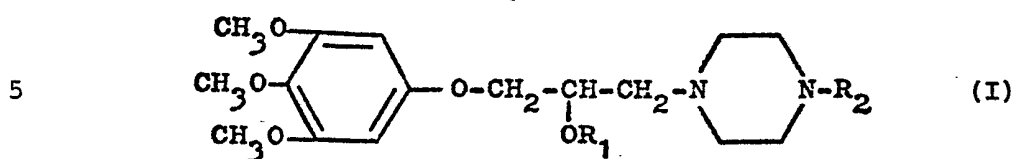
(72) Invention de : Axel Kleemann, Vladimir Jakovlev, Klaus Theimer et Jürgen Engel.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Office Blétry,
2, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

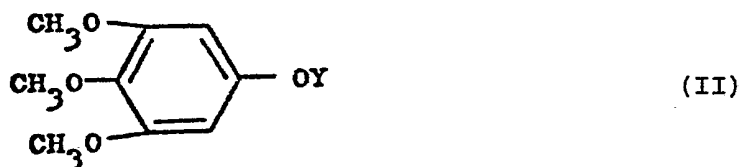
Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Le brevet principal a pour objet des composés de formule générale



10 dans laquelle R_1 est mis pour un atome d'hydrogène, un radical alcanoyle à 2-6 C, un radical alcénoyle à 3-6 C, un radical cyclo-alcoylcarbonyle à 3-6 C, un radical benzoyle, un radical alcoxybenzoyle à 1-4 C dans le groupe alcoxy, un radical nicotinoyle, un radical thiénylcarbonyle, un radical furylcarbonyle, un radical phénylacétyle ou un radical alcoxy-phénylacétyle à 15 1-4 C dans le groupe alcoxy, et R^2 représente un radical phényle, naphthyle ou pyridyle éventuellement substitué par des radicaux R_3 et R_4 , les radicaux R_3 et R_4 pouvant être semblables ou différents et représentant un hydrogène, un hydroxyle, un fluor, un chlore, un brome, le groupe nitro, le groupe trifluorométhyle, 20 des radicaux alcoyles à 1-6 C, des radicaux alcoxy à 1-6 C, des radicaux alcoylthio à 1-6 C, des radicaux alcoylsulfonyles à 1-6 C, des radicaux alcanoyles à 2-6 C, le groupe amino, des groupes acylamino ou des groupes acyloxy, l'acyle contenu dans les deux groupes mentionnés en dernier lieu pouvant être un radical acyle défini pour R_1 . Il a également pour objet les sels de 25 ces composés.

Le brevet principal concerne en outre un procédé de préparation de ces composés et de leurs sels, caractérisés en ce qu'on fait réagir un composé de formule :



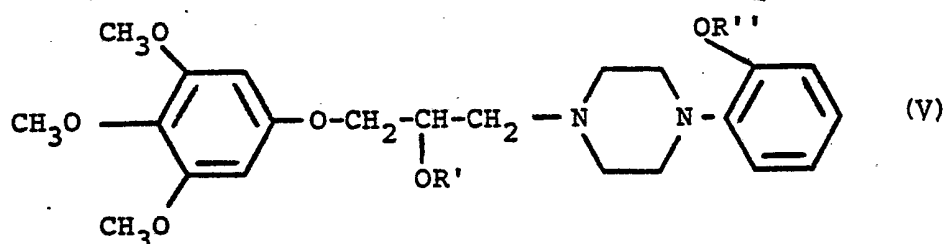
5 avec un composé de formule :



10 Y et Z étant différents dans chaque cas et représentant un hydrogène ou le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_1)-\text{CH}_2-\text{V}$, V étant un atome de chlore, de brome ou d'iode ou, dans le cas où R_1 est un hydrogène, pouvant former avec ce groupe hydroxy le noyau oxyde d'éthylène, et en ce
 15 amino et/ou on acyle les composés obtenus avec un acide ou un dérivé d'acide correspondant au radical R_1 . On obtient les sels par addition d'acides.

Ces composés ont une activité pharmacodynamique et possèdent par exemple une action anti-agressive marquée, ainsi que
 20 des propriétés neuroleptiques, leurs effets anti-convulsifs et hypnotiques n'existant que dans une faible mesure ou étant complètement absents. En outre, ils possèdent des effets anti-pyrétiques et anti-œdémateux. Ces composés sont donc dotés de propriétés pharmacodynamiques favorables et ils sont susceptibles
 25 d'être utilisés comme médicaments en médecine humaine, en médecine vétérinaire, ainsi que dans l'agriculture, isolément ou en mélange avec d'autres substances à activité pharmacologique.

La présente invention se rapporte à des composés particuliers, qui sont couverts par la formule (I) du brevet principal
 30 et qui répondent à la formule spécifique (V) ci-après :



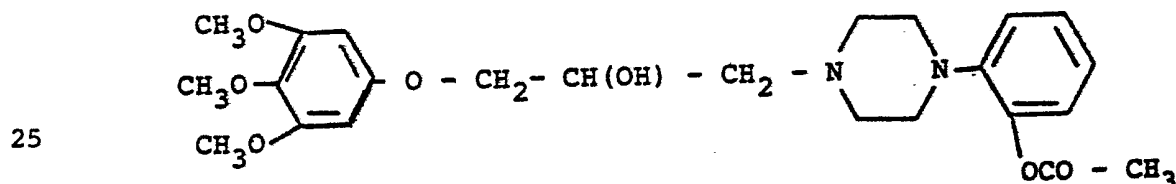
dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène et R" un
reste acyle, notamment un reste alcanoyle en C₂-C₆, ou bien R'
représente un reste alcanoyle en C₂-C₆ ou un reste thiénylcarbo-
nyle et R" est un reste alkyle en C₁-C₆, ou bien R' et R" sont
5 chacun un reste thiénylcarbonyle. La présente invention concerne
également les sels de ces composés de formule (V) obtenus par
addition d'acides pharmacologiquement utilisables.

Les composés de la formule (V) correspondent aux composés
de la formule (I) du brevet principal, dans laquelle le radical
10 R₂ est un radical phényle substitué.

La préparation des composés de la formule (V) a lieu
par le procédé indiqué dans le brevet principal, c'est-à-dire
par réaction d'un composé de la formule (II) avec les composés
correspondants de la formule (III) (Exemples ci-après 27, 28 et
15 29), ou par acylation des composés de base correspondants
comportant un groupe hydroxyle libre (Exemples 30, 31, 32 et
33).

EXEMPLE 27

(+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-hydroxy-propyl]-4-
20 (2-acétoxy-phényl)-pipérazine



On fait bouillir à reflux dans 150 ml d'isopropanol
0,03 mole de 1-(2-acétoxy-phényl)-pipérazine (produit brut) et
7,2 g (0,03 mole) d'éther 3,4,5-triméthoxy-phénoxy-glycidylique,
30 jusqu'à ce que la réaction soit complète selon le contrôle effec-
tué par chromatographie en couche mince. Après séparation du
solvant par distillation, on obtient le chlorhydrate par trai-
tement avec de l'acide chlorhydrique isopropanolique et on
purifie ce chlorhydrate par recristallisation dans l'isopropanol.
35 Point de fusion : 189 - 191°C. Rendement 18 %.

La 1-[2-acétyloxy-phényl]-pipérazine mise en oeuvre
comme substance de départ est obtenue comme suit :

On fait chauffer à reflux dans 800 ml de xylène 192,8 g

(1 mole) de 2-méthoxyphénylpipérazine, 130 ml (1,1 mole) de chlorure de benzyle et 150 g (1,10 mole) de carbonate de potassium, jusqu'à ce que la réaction soit complète selon le contrôle effectué par chromatographie en couche mince.

- 5 On filtre, on chasse le solvant sous vide et on transforme en chlorhydrate de la façon habituelle avec de l'acide chlorhydrique isopropanolique (rendement : 70 %).

- On chauffe à reflux 60 g (0,2 mole) du chlorhydrate ainsi obtenu dans 800 ml d'acide bromhydrique aqueux à 63 %, jusqu'à ce que la séparation de l'éther soit complète (contrôle par chromatographie en couche mince). On chasse ensuite le solvant sous vide et on lave à l'éther le résidu cristallin obtenu (rendement : 70 %). A partir du dibromhydrate, on libère la base libre de la façon habituelle au moyen d'ammoniaque diluée. On refroidit à 5°C 10 g (0,029 mole) de la base libre ainsi obtenue et 15 ml de triéthylamine dans 50 ml de dioxanne et on y ajoute goutte à goutte, tout en mélangeant, 0,032 mole de chlorure d'acétylène à une température au plus de 10°C. Après avoir agité pendant une heure à 10°C, on sépare par filtration sous vide le chlorhydrate de triéthylamine qui a précipité et on chasse le solvant par distillation sous vide. Dans la base libre huileuse obtenue, sans autre purification, on hydrogène le groupe benzyle comme suit : on dissout 0,04 mole de la base libre dans 150 ml de méthanol et on hydrogène, en présence de 2 g de palladium à 10 % sur charbon, à 50°C et sous 5 bars. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, on sépare le catalyseur par filtration et on chasse le solvant sous vide. On peut faire réagir directement, sans autre purification, la 1-(2-acétoxy-phényl)-pipérazine obtenue.

30

- En opérant comme décrit ci-dessus, on obtient les composés mentionnés dans le tableau 2, dans chaque cas à partir de 0,03 mole d'éther 3,4,5-triméthoxyphénoxyglycidyle et de 0,03 mole du dérivé de pipérazine correspondant. Le composé de pipérazine de départ est obtenu chaque fois de la même manière que le composé de départ de l'Exemple précédent, en utilisant chaque fois, dans l'étape d'acylation, à la place du chlorure d'acétylène, l'autre chlorure d'acide correspondant (chlorure de benzoyle, chlorure de l'acide cyclohexanecarboxylique).

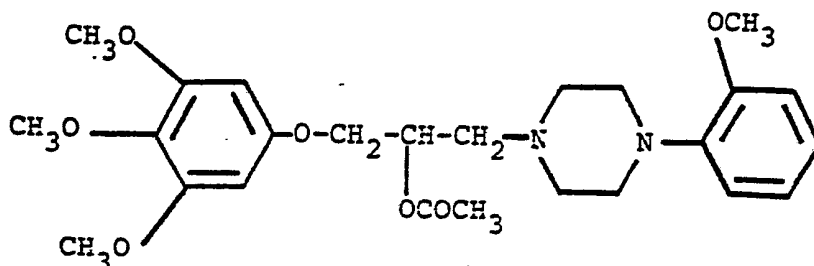
35

Tableau 2

Composé de pipérazine de départ	R ₂ dans la for- mule I R ₁ = H	Point de fusion (du chlorhydrate)	Rendement en % de la théorie	Exemple n°
1-(2-Benzoyloxy- phényl)-pipérazine	2-Benzoyloxy-phényl	194 - 196°C	31 %	28
1-(2-Cyclohexyl- carbonyloxy- phényl)-pipérazine	2-Cyclohexylcarbonyloxy- phényl	151 - 152°C	22 %	29

EXEMPLE 30

(+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-acétoxy-propyl]-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine

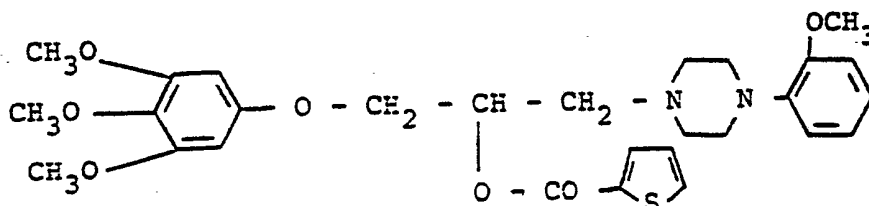


On met en suspension dans 100 ml de xylène 10 g (0,023 mole) de (+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-hydroxy-propyl]-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine. On ajoute à la suspension 10 ml de triéthylamine et on y fait tomber ensuite lentement goutte à goutte et à la température ambiante 9 ml de chlorure d'acétyle. On abandonne 2 heures la solution à la température ambiante. On sépare ensuite par filtration le chlorhydrate de triéthylammonium et on chasse le solvant par distillation sous vide. On purifie le produit brut obtenu par chromatographie en colonne sèche sur gel de silice (agent d'élution chloroforme/méthanol 98:2). On obtient le chlorhydrate de la manière habituelle par traitement avec de l'acide chlorhydrique isopropanolique et on le fait recristalliser dans l'isopropanol. Point de fusion du chlorhydrate 178 - 179°C. Rendement : 80 %.

EXEMPLE 31 (Référence DEGUSSA du composé:15 077)

EXEMPLE 32 (Référence DEGUSSA du composé:15 076)

(+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-(thiényl-(2)-carbonyloxy)-propyl]-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine (D 15 077).



On met en suspension dans 100 ml de xylène 15 g (0,0319 mole) de dichlorhydrate de (+)-1- $\bar{\text{L}}$ -3-(3,4,5-triméthoxyphénoxy)-2-hydroxy-propyl- $\bar{\text{7}}$ -4-(2-méthoxyphényl)-pipérazine et 3,3 g de triéthylamine. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte 4,7 g (0,0319 mole) de chlorure d'acide thiophène-2-carboxylique à la température ambiante. On continue d'agiter pendant 1 heure à la température ambiante. On sépare ensuite par filtration le chlorhydrate de triéthylammonium qui a précipité et on concentre la solution sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'éther et on le mélange avec de l'acide chlorhydrique isopropanolique. On fait recristalliser ledit chlorhydrate obtenu dans l'isopropanol.

Point de fusion du dichlorhydrate 198 - 199°C (la substance contient 1 mole d'isopropanol comme solvant de cristallisation).

Rendement : 42 %.

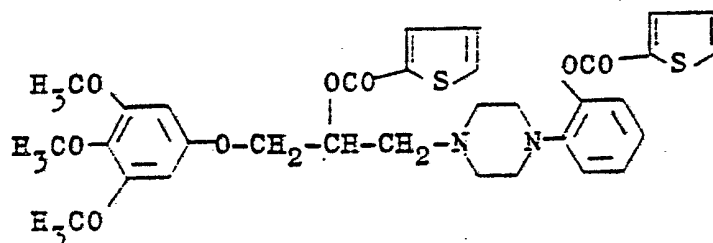
La préparation du thiényl-(3)-composé correspondant (D 15 076) est effectuée de manière analogue.

Point de fusion du dichlorhydrate 193 - 194°C.

Rendement : 48 %

EXEMPLE 33

(+)-1- $\bar{\text{L}}$ -3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-(thiényl-(2)-carbonyloxy)-propyl- $\bar{\text{7}}$ -4- $\bar{\text{L}}$ -2-(thiényl-(2)-carbonyloxy)-phényl- $\bar{\text{7}}$ -pipérazine



On met en suspension 7 g (0,0167 mole) de (+)-1- $\bar{\text{L}}$ -3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-hydroxy-propyl- $\bar{\text{7}}$ -4-(2-hydroxy-phényl)-pipérazine dans 100 ml de dioxanne et 4 ml de triéthylamine. On ajoute à cette suspension, sous agitation, à la température ambiante et par portions, 5 g (0,034 mole) de chlorure de l'acide

thiophène-2-carboxylique. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore pendant 6 heures, puis on laisse reposer à la température ambiante. On sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylammonium qui s'est formé et on chasse le solvant par
5 distillation sous vide. On reprend par 100 ml d'éther le produit huileux restant, on le mélange avec de l'acide chlorhydrique isopropanolique jusqu'à réaction acide et on essore par filtration sous vide le chlorhydrate qui a précipité. On fait recristalliser dans l'isopropanol pour purifier le produit. Rendement : 61 %.
10 Point de fusion du chlorhydrate 221 - 222°C.

Le tableau 3 ci-après indique l'action antiagressive des composés aussi bien selon le brevet principal que selon la présente addition. Cette action antiagressive a été déterminée
15 par l'épreuve de combativité chez la souris et elle est indiquée sous forme de la DE 50 (en mg/kg de poids corporel de la souris). La DE 50 est la dose pour laquelle la posture de combat typique fait défaut chez 50 % des couples de souris soumis à l'expérience. Plus la DE 50 est faible, plus est grande l'activité du composé.
20 Comme le montre le tableau 3 ci-après, les composés selon les nouveaux exemples 27 et 30 en particulier font partie des composés les plus efficaces parmi ceux donnés à titre d'exemples dans le brevet principal et dans la présente addition. Les composés selon les exemples 32 et 31 sont aussi très actifs comparative-
25 ment aux autres composés. La présente addition est importante, précisément compte tenu de la forte activité desdits composés.

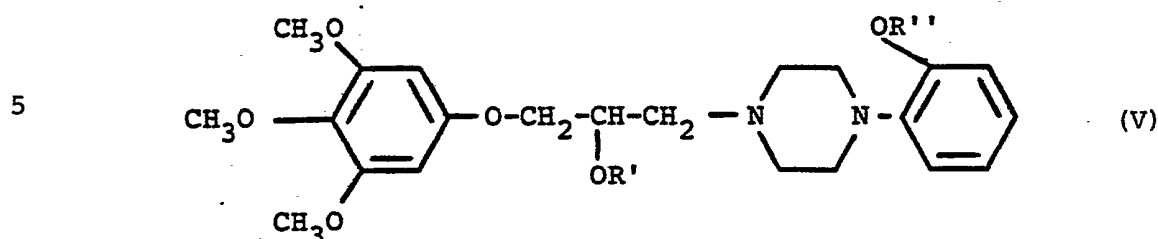
Toutes les indications générales données dans le brevet principal au sujet des composés de la formule (I) s'appliquent
30 également aux composés de la formule (V) suivant la présente addition et, en particulier, les informations relatives aux formes pharmaceutiques et à leur préparation, aux modes d'application des substances actives ou des médicaments, aux doses à utiliser et aux indications thérapeutiques, qui sont notamment les
35 suivantes : excitation, tension interne, angoisse, troubles psychoneurotiques, troubles du sommeil, psychoses, états dépressifs.

Données sur l'effet pharmacologiqueTABLEAU 3

Exemple n°	Référence DEGUSSA du composé	DE 50 (mg/kg) épreuve de combativité
1	13 112	1,4
2	13 116	~ 70
3	13 113	28
4	13 294	16
5	13 310	31
6	13 292	~ 30
7	13 098	5,5
8	13 099	~ 54
9	13 453	19
10	13 615	14
11	13 341	30
12	13 324	12
13	13 211	13
14	13 210	~ 40
15	13 291	~ 70
16	13 572	21
17	13 114	9
18	13 548	~ 30
19	13 570	~ 40
20	14 342	1,3
21	13 771	~ 60
22	13 447	14
23	13 489	16
24	14 417	3,3
26	14 192	1,4
27	14 841	3,2
28	14 825	80
29	14 826	50
30	14 964	3,8
31	15 077	9,7
32	15 076	6,4
33	15 194	40

RE V E N D I C A T I O N S

1.- Composés suivant la revendication 1 du brevet principal, de formule



10 dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène et R'' un reste acyle, notamment un reste alcanoyle en C₂-C₆, ou bien R' représente un reste alcanoyle en C₂-C₆ ou un reste thiénylcarbonyle et R'' est un reste alkyle en C₁-C₆, ou bien R' et R'' sont chacun un reste thiénylcarbonyle, ainsi que les sels de ces composés
15 obtenus par addition d'acides.

2.- Composé suivant la revendication 1, qui est la
(+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-hydroxy-propyl]-4-(2-acétoxy-phényl)-pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

20 3.- Composé suivant la revendication 1, qui est la
(+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-hydroxy-propyl]-4-(2-benzoyloxy-phényl)-pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

25 4.- Composé suivant la revendication 1, qui est la
(+)-1-[3-(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-hydroxy-propyl]-4-(2-cyclohexylcarbonyloxy-phényl)-pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

5.- Composé suivant la revendication 1, qui est la

(+)-1- $\bar{\text{C}}_3$ -(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-acétoxy-propyl $\bar{\text{C}}_7$ -4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

6.- Composé suivant la revendication 1, qui est la
5 (+)-1- $\bar{\text{C}}_3$ -(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-(thiényl-(2)-carbonyloxy)-propyl $\bar{\text{C}}_7$ -4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

7.- Composé suivant la revendication 1, qui est la
10 (+)-1- $\bar{\text{C}}_3$ -(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-(thiényl-(3)-carbonyloxy)-propyl $\bar{\text{C}}_7$ -4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

8.- Composé suivant la revendication 1, qui est la (+)-
1- $\bar{\text{C}}_3$ -(3,4,5-triméthoxy-phénoxy)-2-(thiényl-(2)-carbonyloxy)-
15 propyl $\bar{\text{C}}_7$ -4- $\bar{\text{C}}_2$ -(thiényl-(2)-carbonyloxy)-phényl $\bar{\text{C}}_7$ -pipérazine, et ses sels formés par addition d'acides.

9.- Médicament, contenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10.- Médicament contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou les sels de celui-ci formés par
20 addition d'acides et acceptables pharmaceutiquement, en dehors d'excipients inertes usuels.

11.- Procédé pour la fabrication d'un médicament, caracté-
risé en ce qu'au moins un composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 8 est mélangé intimement avec des excipients
25 ou diluants pharmaceutiques usuels pour former des préparations pharmaceutiques.

12.- Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication de médicaments.